JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JUNIO 2018
NÚMERO 3

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIONES ORIGINALES

1 Digoxina y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular
Renato D. Lopes, Roberto Rordorf, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Digoxina en pacientes con fibrilación e insuficiencia cardiaca
Maria Tamargo, Juan Tamargo

17 Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K y riesgo de lesión hepática grave
Antonios Douros, Laurent Azoulay, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Efectos hepatotóxicos de los nuevos anticoagulantes orales: falsa alarma o realidad
Andres Enriquez

29 Infarto de miocardio silente y riesgo de insuficiencia cardíaca a largo plazo
Waqas T. Qureshi, Zhu-Ming Zhang, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Infarto de miocardio silente u oídos sordos
José López-Sendón, Almudena Castro, Regina Dalmau

56 Riesgo de ictus en pacientes con fracción de eyección reducida después de infarto de miocardio sin fibrilación auricular
João Pedro Ferreira, Nicolas Girerd, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Eventos Cerebrovasculares (ECV): riesgo, escalas de riesgo y prevención
Juan Esteban Gómez Mesa

PRESENTE Y FUTURO

41 Prevención primaria con estatinas en los ancianos
Martin Bødtker Mortensen, Erling Falk

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Prevención primaria con estatinas en mayores de 65 años ¿decisiones basadas en ecuaciones de riesgo, medicina basada en evidencia o tratamiento centrado en el paciente?
María Inés Sosa Liprandi

69 La carga de la ferropenia en la insuficiencia cardíaca
Bruno M.L. Rocha, Gonçalo J.L. Cunha, Luiz F. Menezes Falcão

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Déficit de hierro en insuficiencia cardíaca – controversias y retos para la implementación de la evidencia en práctica clínica
Cristina Enjuanes, Miguel Cainzos-Achirica, Josep Comín-Colet

■ www.onlinejacc.org

ELSEVIER
ISSN 0735-1097

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

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

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

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

JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

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

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

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

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

VICE PRESIDENT, PUBLISHING
Kimberly Murphy, Washington, DC

EDITORIAL DIRECTOR
Justine Varieur Turco, Washington, DC

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

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

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

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

COMITÉ EDITORIAL

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

TIME TO TRY **ANOTHER WAY DOWN?**

The renal denervation procedure for hypertension

Now there's a unique procedural option to help lower blood pressure[1]. Renal denervation, together with your care, may help you give patients a path to better health.

SEE THE OVERVIEW

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

© 2018 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. Not for distribution in the USA, Japan or France.
UC201811658ML

Medtronic
Further, Together

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

En los pacientes con FANV, ELIQUIS® es el único inhibidor del factor Xa que ha demostrado[1]:

- Superioridad demostrada en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en comparación con warfarina[1], y
- Superioridad demostrada en la reducción significativa del sangrado mayor en comparación con warfarina[1]

Eliquis® apixaban

FANV: fibrilación auricular no-valvular

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

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

Bibliografía: 1. Granger et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992 **2.** Ficha técnica de ELIQUIS® (apixaban).
Código del documento/Fecha de preparación: PP-ELI-ESP-0146 / feb 2018. **www.anticoagulaciononline.com.** Ficha técnica disponible aquí.

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

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

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). *Dosis omitidas*. Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Eliquis inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes. *Cambio de tratamiento*. El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver sección 4.5). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente. *Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis.* Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Eliquis cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2. *Cambio de tratamiento con Eliquis a antagonistas de la vitamina K (AVK).* Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de Eliquis durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Eliquis con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Se debe continuar con la administración conjunta de Eliquis y AVK hasta que el INR sea ≥ 2. *Insuficiencia renal*. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2); - para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2.). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver secciones 4.4 y 5.2): - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; - para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANVlos pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2). *Insuficiencia hepática*. Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 4.3). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4. y 5.2). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. *Peso corporal*. Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección 4.2). *Sexo*. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada*. Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis al inicio de la sección 4.2). *Cardioversión (FANV)*. Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos. *Población pediátrica*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración. Uso oral. Eliquis debe ingerirse con agua, con o sin alimentos. Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2). Como alternativa, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección 5.2). Los comprimidos triturados de Eliquis son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Sangrado activo, clínicamente significativo. • Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2). • Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales. • Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de hemorragia. Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 4.8 y 4.9). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección 5.1). Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia. Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3). El uso concomitante de Eliquis con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5). Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.5). En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios. En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades cardiacas y no cardiacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año). Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo. Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban. Pacientes con prótesis valvulares cardiacas. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes con prótesis valvulares cardiacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en este grupo de pacientes. Cirugía y procedimientos invasivos. Eliquis se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Eliquis se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención. Eliquis se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección 4.2). Interrupción temporal. La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Eliquis, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Eliquis debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible. Anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un

diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis. No hay experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixaban en presencia de bloqueo neuroaxial. Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar. Eliquis no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en estas situaciones clínicas. Pacientes con cáncer activo. No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban en el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes con cáncer activo. Pacientes con insuficiencia renal. Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2). En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver secciones 4.2 y 5.2). Pacientes de edad avanzada. Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 5.2). También, la administración conjunta de Eliquis con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado. Peso corporal. Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática. Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 4.3). No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones 4.2 y 5.2). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp). No se recomienda el uso de Eliquis en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave). Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp. La administración concomitante de Eliquis con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 4.5): - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; - para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida. Cirugía de fractura de cadera. No se ha estudiado apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes. Parámetros de laboratorio. Las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1). Información acerca de los excipientes. Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp. La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixaban. No se recomienda el uso de Eliquis en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) (ver sección 4.4). Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max}. Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. Inductores del CYP3A4 y de la P-gp. La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la C_{max}, respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver sección 4.4). Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs. Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3). Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa. No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de AAS una vez al día. La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo. Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4). No se recomienda el uso concomitante de Eliquis con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, y sulfinpirazona. Otros tratamientos concomitantes. No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la C_{max} de apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixaban solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de apixaban. Efecto de apixaban sobre otros medicamentos. Los ensayos in vitro de apixaban no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 >45 µM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 >20 µM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 µM. Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp. En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol. *Digoxina.* La administración concomitante de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la C_{max} de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp. *Naproxeno.* La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de naproxeno. *Atenolol.* La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la famacocinética de atenolol. Carbón activado. La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver sección 4.9). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**. Embarazo. No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixaban durante el embarazo. Lactancia. Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban. Fertilidad. En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Eliquis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La seguridad de apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección 5.1). Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla 2 con el perfil de reacciones adversas y frecuencias por indicación). En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixaban fue 0,18%/año. En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6% en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de apixaban frente a placebo (ver sección 5.1). Tabla de reacciones adversas. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 y < 1/100); raras (≥ 1/10000 y < 1/1000); muy raras (< 1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente. **Tabla 2.**

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

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

Tabla 3: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionar

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Actividad Anti-Xa Max de Apix.(UI/ml)	Actividad Anti-Xa Min de Apix.(UI/ml)
	Mediana [Percentil 5/95]			

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

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

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

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

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

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	**Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d**	**Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d**	**Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d**
Total tratados	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Periodo de tratamiento [1]				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Periodo de tratamiento post-cirugía [2]				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

† Variable secundaria

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

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

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

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente. *ESTUDIO AMPLIFY*. En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un INR≥ 2) y warfarina (objetivo de INR en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses. La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61). En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 10). **Tabla 10: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY.**

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

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

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

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

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

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

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

¥ valor-p <0,0001

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

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

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

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

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

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

Los casos de sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo. Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica en embolismo venoso y arterial y trombosis (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas**. Absorción. La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos. Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixaban exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de G5A y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban. Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban. Distribución. La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros. Biotransformación y eliminación. Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente. Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas. Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3- oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Insuficiencia renal. La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixaban. Se observó un aumento de la exposición de apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44% respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixaban. En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodialisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. Insuficiencia hepática. En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n = 6) y de 6 (n = 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n = 6) y de 8 (n = 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos. Pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en C_{max}. Sexo. La exposición a apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres. Origen étnico y raza. Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixaban fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I. Peso corporal. Comparado con la exposición a apixaban en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal < 50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta. Relación farmacocinética/farmacodinámica. Se ha evaluado la relación farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixaban y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de apixaban y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embriofetal, y toxicidad en animales juveniles. Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixaban en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina (E460). Croscarmelosa sódica. Laurilsulfato de sodio. Estearato de magnesio (E470b). Cubierta pelicular: Lactosa monohidrato. Hipromelosa (E464). Dióxido de titanio (E171). Triacetina (E1518). Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Óxido de hierro amarillo (E172). Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación**. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase**. Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/691/001-015. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011. Fecha de la última renovación: 14 de Enero de 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 19 de octubre de 2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**. Medicamento sujeto a prescripción médica. Indicaciones de Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, y Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo: Incluido en la oferta del SNS con aportación reducida. Visado de inspección. Indicación de Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos: No incluido en la oferta del Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIO**. **Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 20 comprimidos (C.N. 654803.5):** PVL: 19,40 €; PVP: 29,12 €; PVP IVA: 30,29 €. Envase de 60 comprimidos (C.N. 654804.2): PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 605460.4): PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 28 comprimidos (C.N. 703230. 4):** PVL: 27,16 €; PVP: 40,77 €; PVP IVA: 42,40 €. Envase de 60 comprimidos (C.N. 694840.8): PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 606138.1): PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. Si necesita información adicional, diríjase al Servicio de Información Médica de Bristol-Myers Squibb (en nombre de la Alianza Bristol Myers Squibb y Pfizer) a través del teléfono 900 150 160, de la siguiente dirección de correo electrónico: informacion.medica@bms.com, o del siguiente enlace:
http://www.globalbmsmedinfo.com/index.aspx

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER LTD.

VOL. 71, NO. 10, 2018
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.060

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Digoxina y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular

Renato D. Lopes, MD, PHD, MHS,[a] Roberto Rordorf, MD,[b] Gaetano M. De Ferrari, MD,[b] Sergio Leonardi, MD, MHS,[b] Laine Thomas, PHD,[a] Daniel M. Wojdyla, MS,[a] Peter Ridefelt, MD, PHD,[c] John H. Lawrence, MD,[d] Raffaele De Caterina, MD, PHD,[e] Dragos Vinereanu, MD, PHD,[f] Michael Hanna, MD,[e] Greg Flaker, MD,[g] Sana M. Al-Khatib, MD, MHS,[a] Stefan H. Hohnloser, MD,[h] John H. Alexander, MD, MHS,[a] Christopher B. Granger, MD,[a] Lars Wallentin, MD, PHD,[c,i] por los comités e investigadores del estudio ARISTOTLE

RESUMEN

ANTECEDENTES La digoxina se utiliza ampliamente en los pacientes con fibrilación auricular (FA).

OBJETIVOS El objetivo de este artículo fue explorar si el uso de digoxina se asocia de manera independiente a un aumento de la mortalidad en los pacientes con FA y si la asociación es modificada por la insuficiencia cardíaca y/o la concentración sérica de digoxina.

MÉTODOS La asociación entre el uso de digoxina y la mortalidad se evaluó en 17.897 pacientes con el empleo de un análisis ajustado con *propensity score* y en los pacientes que iniciaron digoxina durante el ensayo frente a participantes controles ajustados por *propensity score*. Los autores investigaron la asociación independiente entre la concentración sérica de digoxina y la mortalidad tras un ajuste multivariable.

RESULTADOS En la situación inicial, 5824 (32,5%) pacientes estaban siendo tratados con digoxina. El empleo de digoxina en la situación inicial no se asoció a un aumento del riesgo de muerte (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1,09, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,96 a 1,23, p = 0,19). Sin embargo, en los pacientes con una concentración de digoxina en suero ≥ 1,2 ng/ml hubo un aumento del 56% en el riesgo de mortalidad (HR ajustada: 1,56; IC del 95%: 1,20 a 2,04) en comparación con los pacientes no tratados con digoxina. Al analizarla como variable continua, la concentración de digoxina en suero se asoció a un riesgo ajustado de muerte un 19% superior por cada 0,5 ng/ml de aumento (p = 0,0010); estos resultados fueron similares en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. En comparación con los participantes controles ajustados por *propensity score*, el riesgo de muerte (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,37 a 2,31) y de muerte súbita (HR ajustada: 2,14; IC del 95%: 1,11 a 4,12) fue significativamente superior en los pacientes que iniciaron digoxina durante el ensayo.

CONCLUSIONES En pacientes con FA tratados con digoxina, el riesgo de muerte mostró una relación independiente con la concentración de digoxina en suero y alcanzó su valor más alto en los pacientes con concentraciones ≥ 1,2 ng/ml. La instauración de un tratamiento con digoxina se asoció de manera independiente a una mayor mortalidad en los pacientes con FA, en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1063–74) © 2018 American College of Cardiology Foundation.

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

[a] Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; [b] Coronary Care Unit and Laboratory of Clinical and Experimental Cardiology–Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, y Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italia; [c] Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Suecia; [d] Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey; [e] Institute of Cardiology, G.d'Annunzio University, Chieti, Italia; [f] University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, University and Emergency Hospital, Bucarest, Rumania; [g] University of Missouri, Columbia, Missouri; [h] J.W. Goethe University, Frankfurt, Alemania; y [i] Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Suecia. El estudio ARISTOTLE fue financiado por Bristol-Myers Squibb y Pfizer. Este análisis contó con el apoyo del Duke Clinical Research

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA, **fibrilación auricular**

IC, **intervalo de confianza**

GDF, **factor de diferenciación del crecimiento**

HR, ***hazard ratio***

FEVI, **fracción de eyección de ventrículo izquierdo**

La digoxina es un fármaco bien establecido en la medicina cardiovascular, que se emplea ampliamente en los pacientes con fibrilación auricular (FA). Las guías actuales (1,2) recomiendan el empleo de digoxina para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con FA, en especial los que presentan una insuficiencia cardíaca concomitante. El empleo de digoxina se ha evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal (3), pero no hay ningún ensayo controlado y aleatorizado en el que se haya evaluado la eficacia o la seguridad a largo plazo de la digoxina en pacientes con FA. En un intento de llenar este vacío, recientemente se han publicado varios análisis observacionales, incluidos análisis *post hoc* de ensayos clínicos, registros y metanálisis (4–20). En estos estudios se han obtenido resultados contradictorios, debido posiblemente a las diferencias en la población de pacientes y en los métodos analíticos (21–27).

La digoxina tiene un margen terapéutico estrecho, y sus niveles se ven influidos de manera sustancial por las interacciones farmacológicas y las comorbilidades (28). Una limitación importante de todos los estudios previos en los que se ha examinado la seguridad de la digoxina en los pacientes con FA es la falta de determinaciones de la concentración sérica de este fármaco, que son necesarias para definir una posible relación entre dosis y respuesta. Un análisis *post hoc* del ensayo DIG (*Digitalis Investigation Group*) en 1171 pacientes con insuficiencia cardíaca pero sin FA sugirió que la concentración de digoxina en suero estaba directamente relacionada con la mortalidad, y que esta era más baja en los pacientes con niveles de digoxina bajos (de entre 0,5 y 0,8 ng/ml) y aumentaba en los pacientes con niveles >1,1 ng/ml (29).

En el presente estudio se exploró la asociación entre el empleo de digoxina, la concentración de digoxina en suero y la mortalidad en pacientes con FA en el ensayo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (30,31). Analizamos si esta asociación era modificada por la presencia de insuficiencia cardíaca, la concentración de digoxina en suero, los biomarcadores, las medicaciones concomitantes u otras características clínicas o analíticas asociadas al uso de la digoxina, a la concentración de digoxina en suero o a la mortalidad. Se evaluó también la eficacia y la seguridad del apixabán en comparación con las de la warfarina, en función del uso de digoxina.

MÉTODOS

Realizamos un análisis *post hoc* de los subgrupos de digoxina del ensayo ARISTOTLE, en el que se comparó el

Institute, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, y, en parte, de la subvención R03 HS24310 de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Todos los análisis se realizaron en el Duke Clinical Research Institute y el Uppsala Clinical Research Center, y los autores tuvieron pleno acceso a la totalidad de los datos. El Duke Clinical Research Institute coordinó el ensayo y se encargó de gestionar la base de datos. Un comité de dirección académico diseñó el ensayo y se encargó de supervisar la realización del estudio y presentar todos los resultados; este comité asume la responsabilidad de la exactitud y completitud de los análisis de los datos. Los autores son plenamente responsables del diseño del estudio; la obtención, análisis e interpretación de los datos; y la redacción del manuscrito; todos los autores estuvieron de acuerdo en presentar el manuscrito para publicación. El patrocinador no intervino en modo alguno en la decisión de presentar el manuscrito para publicación. El Dr. Lopes ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Medtronic y Pfizer; y pagos por consultoría/honorarios de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Medtronic, Merck & Co., Pfizer y Portola. El Dr. Rordorf ha recibido pagos por conferencias de Medtronic y St. Jude Medical. El Dr. De Ferrari ha recibido subvención de investigación de Amgen; pagos por pertenencia a consejos asesores y por conferencias de Amgen, Merck y Sigma-Tau; y ayuda para el comité de dirección por parte de Boston Scientific. El Dr. Leonardi ha recibido una subvención de investigación de AstraZeneca; y honorarios de The Medicines Company, Chiesi, Daiichi-Sankyo y AstraZeneca. El Dr. Lawrence era empleado de Bristol-Myers Squibb cuando se realizó el ensayo. El Dr. De Caterina ha recibido subvenciones de investigación, pagos por consultoría y honorarios de Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/ Pfizer, Daiichi-Sankyo, Novartis y Merck. El Dr. Vinereanu ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson y Bayer; y pagos por consultoría/honorarios de Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Boehringer Ingelheim y Bayer. El Dr. Hanna era empleado de Bristol-Myers Squibb cuando se realizó el ensayo. El Dr. Hohnloser ha recibido pagos por consultoría de Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Pfizer, Medtronic y St Jude Medical; y pagos por conferencias de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer y Abbott. El Dr. Alexander ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Sanofi y Tenax Therapeutics; y pagos por consultoría/honorarios de Cempra, CryoLife, CSL Behring, Pfizer, Portola Pharmaceuticals y VasoPrep Surgical. El Dr. Granger ha recibido subvenciones de investigación de Armetheon, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Medtronic Foundation, Novartis Corporation, Pfizer, y The Medicines Company; y pagos por consultoría/honorarios de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche, Janssen, Medtronic Inc., Novartis, Pfizer, The Medicines Company y Verseon. El Dr. Wallentin ha recibido subvenciones de investigación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck/Schering-Plough, Pfizer y Roche Diagnostics; y pagos por consultoría/honorarios de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, GlaxoSmithKline y Pfizer. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 21 de diciembre de 2017; aceptado el 26 de diciembre de 2017.

apixabán con la warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica en pacientes con FA y como mínimo 1 factor de riesgo adicional para el ictus (30,31). La variable de valoración principal de la eficacia fue el ictus (isquémico o hemorrágico) o la embolia sistémica. La variable de valoración principal de la seguridad fue la hemorragia mayor definida según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Los eventos clínicos, incluida la causa de la muerte, fueron adjudicados (validados) por un comité de eventos clínicos que no conocía el tratamiento asignado a cada paciente, en función de unos criterios especificados *a priori*. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito, y se obtuvo la aprobación del comité de ética pertinente de cada centro.

MORTALIDAD, USO DE DIGOXINA E INSUFICIENCIA CARDÍACA. Para este análisis, la variable de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por cualquier causa; se analizó también la mortalidad de causa cardiovascular y no cardiovascular y la muerte súbita cardíaca, en las que las causas de muerte en competencia se abordaron mediante censura para el análisis estadístico (30).

Todos los parámetros de valoración clínicos se habían especificado *a priori* en el plan de análisis estadístico. En cada visita de seguimiento, se registró el uso de digoxina, indicando las fechas de inicio y final de empleo del fármaco. Se clasificó a los pacientes como tratados o no tratados con digoxina en la situación inicial, en función de que estuvieran recibiendo o no este fármaco en el momento de iniciar el estudio, y como pacientes con inicio de tratamiento si no tomaban digoxina en la situación inicial y comenzaban un tratamiento con este fármaco durante el transcurso del estudio.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca constituyeron un subgrupo de interés y ello se especificó *a priori* en el plan de análisis estadístico. Se registró en el formulario de recogida de datos y se definió por la presencia de una insuficiencia cardíaca sintomática en los 3 meses previos o la existencia de antecedentes de insuficiencia cardíaca y/o una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40% y/o una disfunción ventricular izquierda moderada o grave si no se disponía de datos de la FEVI como variable continua.

DIGOXINA Y OTROS ANÁLISIS BIOQUÍMICOS. Se analizaron las concentraciones de digoxina en muestras de suero obtenidas en la situación inicial y conservadas congeladas hasta el momento del análisis en un laboratorio central, utilizando un analizador ARCHITECT ci8200 (Abbott Core Laboratory, Abbott Park, Illinois). Se utilizaron reactivos (1E06-21) y un TDM Multiconstituent Calibrator (5P04-01), también de Abbott, para el método de inmunoturbidimetría. Los análisis se realizaron en el Departamento de Química Clínica de la Uppsala University, Uppsala, Suecia, que dispone de acreditación según el SS-EN ISO/IEC 15189, incluido el esquema de pruebas de calidad externas interlaboratorio de Equalis AB (Uppsala, Suecia). Se determinaron los niveles de biomarcadores pronósticos propéptido natriurético de tipo B aminoterminal, troponina I y T, y factor de diferenciación del crecimiento (GDF)-15 en muestras de plasma con el empleo de los métodos de ensayo de Roche o Abbott, según lo publicado con anterioridad (32–35).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los pacientes tratados y los no tratados con digoxina, en el conjunto de pacientes del estudio y en los grupos definidos según la insuficiencia cardíaca, se compararon con la prueba exacta de Fisher y la prueba de suma de orden de Wilcoxon por lo que respecta a las variables discretas y continuas, respectivamente. Se calcularon las tasas de eventos por 100 años-paciente en los pacientes tratados/no tratados con digoxina en la situación inicial, y se determinaron a partir de ellas los valores de *hazard ratio* (HR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% para la comparación de las tasas de eventos entre los grupos. Se llevaron a cabo dos análisis diferentes: un análisis de pacientes con uso de digoxina prevalente y un análisis de pacientes con uso de digoxina incidente (nuevo). En ambos se incluyeron variables de valoración de la mortalidad (mortalidad por cualquier causa, de causa cardiovascular, de causa no cardiovascular y por muerte súbita cardíaca) y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

ANÁLISIS DEL USO PREVALENTE (TRATAMIENTO CON DIGOXINA EN LA SITUACIÓN INICIAL). Se compararon los pacientes tratados y no tratados con digoxina desde la situación inicial del estudio, con el empleo de un modelo de regresión de Cox, utilizando una ponderación por *propensity score* con solapamiento (36). El modelo de *propensity score* se ajustó mediante una regresión logística e incluyó las siguientes variables: parámetros sociodemográficos; antecedentes médicos, características de la FA, medicaciones concomitantes; indicadores de la función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina estimado); ácido úrico y biomarcadores pronósticos (propéptido natriurético de tipo B aminoterminal, troponina I y T y GDF-15) (tabla 1 online). El tratamiento aleatorizado no se asoció al uso prevalente de digoxina y es improbable que sea un factor de confusión relevante; por consiguiente, no se incluyó en el modelo de propensión. Los valores no disponibles fueron < 1,7% para todas las variables, excepto los biomarcadores, en los que la falta de datos fue ~18%, y se utilizó para ellos una sola imputación con el empleo del método de especificación plenamente condicional (37). Se evaluó la igualdad de covariables entre los grupos (con digoxina y sin digoxina) mediante las diferencias estandarizadas (tabla 2

online). Se dispuso de las concentraciones séricas de digoxina en muestras de suero en la situación inicial en 4434 (76%) pacientes tratados con digoxina en la situación inicial. La relación entre la concentración de digoxina en suero y los resultados clínicos se evaluó con una regresión de Cox multivariable.

Para evaluar el efecto del tratamiento (apixabán frente a warfarina) sobre el ictus/embolia sistémica, la mortalidad por cualquier causa y la hemorragia mayor según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* en los pacientes tratados y no tratados con digoxina en la situación inicial, se ajustó un modelo de regresión de Cox, que incluía efectos principales para el tratamiento aleatorizado, el uso de digoxina en la situación inicial y la interacción. Se obtuvieron los valores de HR para el apixabán en comparación con la warfarina, con sus correspondientes IC del 95%, en los pacientes tratados con digoxina en la situación inicial y en los no tratados, y se calculó el valor de p para la interacción.

ANÁLISIS DEL USO INCIDENTE (PACIENTES CON UN INICIO DE TRATAMIENTO CON DIGOXINA). Para investigar la asociación entre el empleo de digoxina iniciado durante el seguimiento y los resultados clínicos, se tuvieron en cuenta tan solo los pacientes no tratados con digoxina en la situación inicial (n = 12.073). Cada paciente en el que se inició el empleo de digoxina durante el seguimiento se emparejó con 3 participantes de control. Se aplicó de forma longitudinal un emparejamiento por conjunto de riesgo (38), un método que identifica participantes de control para cada inicio del tratamiento con digoxina de entre el conjunto de riesgo de pacientes que continúan con vida y sin tratamiento en el momento en el que un paciente inicia un tratamiento de digoxina. Las covariables, tanto iniciales como dependientes del tiempo, medidas antes del emparejamiento, se incorporan a través de un modelo de *propensity score* dependiente del tiempo para el inicio del tratamiento con digoxina, que se estima con el empleo de una regresión de riesgos proporcionales de Cox (39).

Los parámetros sociodemográficos y las características iniciales se consideraron covariables fijas, mientras que las medicaciones concomitantes, las constantes vitales, los valores analíticos y los antecedentes patológicos se actualizaron durante el seguimiento (tabla 3 online). El emparejamiento se realizó dentro de la región, el contexto clínico en el que se iniciaba el tratamiento con digoxina (durante una hospitalización por insuficiencia cardíaca, durante una hospitalización por otra causa o fuera del hospital) y la presencia de insuficiencia cardíaca. Los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina fuera del hospital fueron emparejados también según el tiempo transcurrido desde la hospitalización más reciente. Se evaluó la igualdad de covariables entre los pacientes tratados y los participantes de control mediante las diferencias estandarizadas (tabla 4 online). Se compararon los pacientes con un inicio de tratamiento de digoxina con los participantes de control emparejados, utilizando una regresión de Cox con una estimación en sandwich robusta para la matriz de covarianza. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad con la exclusión de los pares que se habían emparejado durante una hospitalización, con lo cual se limitaba el análisis al inicio del tratamiento con digoxina fuera del hospital. En un análisis preliminar, evaluamos también la variable de valoración de la mortalidad con el empleo de modelos estructurales marginales para los tratamientos que variaban en el tiempo, y se observaron resultados similares. En nuestro estudio, se prefirió el enfoque de emparejamiento por conjunto de riesgo para una mayor transparencia e interpretabilidad.

Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

RESULTADOS

POBLACIÓN. En un total de 17.897 pacientes (98% de la población global) del estudio ARISTOTLE (30,31) se dispuso de información sobre el uso de digoxina en la situación inicial y sobre la presencia o no de insuficiencia cardíaca. De ellos, 5824 (32,5%) estaban siendo tratados con digoxina en la situación inicial, y 6693 (37,4%) tenían una insuficiencia cardíaca concomitante. Un total de 680 (11,7%) pacientes tratados con digoxina en la situación inicial dejaron de recibir este tratamiento antes del final del ensayo. La mediana de tiempo hasta la detención del tratamiento fue de 184 días (percentiles 25, 75: 50, 366 días). En la **tabla 1** se resumen las diferencias clínicas entre los pacientes tratados con digoxina y los no tratados de entre los que tenían y no tenían insuficiencia cardíaca.

En un total de 109 (0,6%) pacientes se implantó un desfibrilador automático implantable con posterioridad a la asignación aleatoria: 32 (0,55%) en el grupo con tratamiento de digoxina en la situación inicial y 77 (0,64%) en el grupo sin tratamiento con digoxina en la situación inicial. En 46 (0,25%) pacientes se utilizó un desfibrilador con terapia de resincronización cardíaca después de la asignación aleatoria: 18 (0,31%) en el grupo con tratamiento de digoxina en la situación inicial y 28 (0,23%) en el grupo sin tratamiento con digoxina en la situación inicial. De los 12.905 pacientes en los que se dispuso de datos de FEVI, 1146 (8,8%) tenían una FEVI < 35%. De los 5296 pacientes con datos de FEVI no disponibles, en 1716 se dispuso de datos para la clasificación respecto a la disfunción ventricular izquierda, y 70 (4,1%) fueron clasificados en la categoría de disfunción grave (definida por un valor de FEVI < 30%).

TABLA 1 Características iniciales estratificadas según la insuficiencia cardíaca y el uso de digoxina en la situación inicial

	Insuficiencia cardíaca			Ausencia de insuficiencia cardíaca			Global	
	Con digoxina (n = 3003)	Sin digoxina (n = 3690)	Valor de p	Con digoxina (n = 2821)	Sin digoxina (n = 8383)	Valor de p	Con digoxina (n = 5824)	Sin digoxina (n = 12.073)
Edad, años	68 (60, 74)	69 (62, 75)	< 0,0001	71 (64, 77)	71 (64, 76)	0,0103	69 (62, 76)	70 (63, 76)
Mujeres	1034 (34,4)	1264 (34,3)	0,88	1200 (42,5)	2826 (33,7)	< 0,0001	2234 (38,4)	4090 (33,9)
Raza blanca	2411 (80,3)	3196 (86,6)	< 0,0001	2253 (79,9)	6950 (82,9)	0,0003	4664 (80,1)	10.146 (84,0)
Hispanos o latinos	731 (24,3)	663 (18,0)	< 0,0001	628 (22,3)	1524 (18,2)	< 0,0001	1359 (23,3)	2187 (18,1)
Fumadores actuales	290 (9,7)	320 (8,7)	0,16	194 (6,9)	663 (7,9)	0,07	484 (8,3)	983 (8,1)
Antecedentes patológicos								
Ictus, AIT o ES previos	495 (16,5)	690 (18,7)	0,0182	598 (21,2)	1686 (20,1)	0,22	1093 (18,8)	2376 (19,7)
FEVI, %	42 (34, 55)	48 (38, 60)	< 0,0001	60 (54, 65)	60 (55, 65)	0,0037	53 (40, 60)	58 (50, 65)
Tamaño AI, cm	4,8 (4,3, 5,4)	4,7 (4,2, 5,3)	0,0023	4,6 (4,1, 5,2)	4,5 (4,0, 5,0)	< 0,0001	4,7 (4,2, 5,3)	4,6 (4,1, 5,1)
Diabetes	763 (25,4)	950 (25,7)	0,75	813 (28,8)	1970 (23,5)	< 0,0001	1576 (27,1)	2920 (24,2)
Hipertensión	2406 (80,1)	3200 (86,7)	< 0,0001	2459 (87,2)	7629 (91,0)	< 0,0001	4865 (83,5)	10.829 (89,7)
Enfermedad coronaria	1236 (41,2)	1778 (48,2)	< 0,0001	676 (24,0)	2273 (27,1)	0,0010	1912 (32,8)	4051 (33,6)
Hospitalización por angina inestable	285 (9,5)	464 (12,6)	< 0,0001	146 (5,2)	598 (7,1)	0,0003	431 (7,4)	1062 (8,8)
Infarto de miocardio previo	580 (19,3)	852 (23,1)	0,0002	243 (8,6)	879 (10,5)	0,0042	823 (14,1)	1731 (14,3)
Cirugía cardíaca previa	1111 (37,0)	1768 (47,9)	< 0,0001	1192 (42,3)	4099 (48,9)	< 0,0001	2303 (39,5)	5867 (48,6)
ICP previa	179 (6,0)	356 (9,6)	< 0,0001	173 (6,1)	676 (8,1)	0,0008	352 (6,0)	1032 (8,5)
Clase funcional de la NYHA			< 0,0001			< 0,0001		
I	493 (16,4)	838 (22,7)		1931 (68,6)	6223 (74,4)		2424 (41,7)	7061 (58,6)
II	1736 (57,8)	2086 (56,5)		766 (27,2)	1958 (23,4)		2502 (43,0)	4044 (33,5)
III	726 (24,2)	748 (20,3)		117 (4,2)	179 (2,1)		843 (14,5)	927 (7,7)
IV	47 (1,6)	18 (0,5)		1 (0,0)	4 (0,0)		48 (0,8)	22 (0,2)
Valvulopatía como mínimo moderada	751 (25,0)	907 (24,6)	0,67	451 (16,0)	1089 (13,0)	< 0,0001	1202 (20,6)	1996 (16,5)
TV sostenida	41 (1,4)	58 (1,6)	0,49	13 (0,5)	58 (0,7)	0,18	54 (0,9)	116 (1,0)
FV/TV paro cardiaco	29 (1,0)	57 (1,5)	0,0365	15 (0,5)	43 (0,5)	0,90	44 (0,8)	100 (0,8)
Síncope	106 (3,5)	189 (5,1)	0,0016	134 (4,8)	422 (5,0)	0,55	240 (4,1)	611 (5,1)
Asma	145 (4,8)	153 (4,2)	0,18	179 (6,4)	385 (4,6)	0,0002	324 (5,6)	538 (4,5)
Apnea del sueño	122 (4,1)	203 (5,5)	0,0064	175 (6,2)	508 (6,1)	0,77	297 (5,1)	711 (5,9)
Enfermedad tiroidea	269 (9,0)	421 (11,4)	0,0010	342 (12,1)	992 (11,9)	0,70	611 (10,5)	1413 (11,7)
Anemia	189 (6,3)	319 (8,7)	0,0003	179 (6,4)	547 (6,5)	0,74	368 (6,3)	866 (7,2)
Enfermedad renal crónica	798 (26,6)	968 (26,2)	0,75	595 (21,1)	1541 (18,4)	0,0015	1393 (23,9)	2509 (20,8)

Continúa en la página siguiente

USO DE DIGOXINA EN LA SITUACIÓN INICIAL Y RESULTADOS CLÍNICOS. El empleo de digoxina en la situación inicial no se asoció a una mortalidad por cualquier causa superior (4,81 frente a 3,19 eventos por 100 años-paciente en los pacientes tratados con digoxina frente a los no tratados, respectivamente; ajustada: 1,09; IC del 95%: 0,96 a 1,23, p = 0,19). Se observaron resultados similares en los pacientes con o sin insuficiencia cardíaca (**tabla 2**). Las tasas de mortalidad cardiovascular (2,61 frente a 1,58 por 100 años-paciente; HR ajustada: 1,11; IC del 95%: 0,93 a 1,32; p = 0,2363), así como las de muerte súbita cardíaca (1,08 frente a 0,59 por 100 años-paciente; HR: 1,27; IC del 95%: 0,96 a 1,67; p = 0,0941), fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con digoxina en comparación con los no tratados (**figura 1A y B**).

CONCENTRACIONES DE DIGOXINA EN SUERO Y RESULTADOS CLÍNICOS. Las concentraciones de digoxina en suero en la situación inicial se determinaron en 4434 (76,1%) pacientes tratados con digoxina. Las características iniciales fueron similares en los pacientes en los que se dispuso de datos de concentración de digoxina y en los pacientes en los que no se dispuso de ellos (tabla 5 online). La mediana de las concentraciones de digoxina en suero fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron (mediana: 0,62 [percentiles 25, 75: 0,39, 1,01] ng/ml frente a 0,55 [percentiles 25, 75: 0,16, 0,86] ng/ml; p < 0,0001). En los pacientes con unos niveles de digoxina < 0,9 ng/ml (n = 3373 [76% de los pacientes en los que se dispuso de determinaciones de la digoxina]), no hubo aumento alguno del riesgo de muerte (HR ajustada: 1,00; IC del 95%: 0,85 a 1,16; p = 0,96) en comparación con los pacientes no tratados con digoxina. En los pacientes con unos niveles ≥ 0,9 y < 1,2 ng/ml (n = 559 [12,6%]), hubo un aumento del 16%, no significativo, del riesgo de muerte (HR ajustada: 1,16; IC del 95%: 0,87 a 1,55; p = 0,32) en comparación con los pacientes no tratados

TABLA 1 *Continuación*

	Insuficiencia cardíaca			Ausencia de insuficiencia cardíaca			Global	
	Con digoxina (n = 3003)	Sin digoxina (n = 3690)	Valor de p	Con digoxina (n = 2821)	Sin digoxina (n = 8383)	Valor de p	Con digoxina (n = 5824)	Sin digoxina (n = 12.073)
Antecedentes patológicos relacionados con la FA								
Tipo de FA			< 0,0001			< 0,0001		
Paroxística	160 (5,3)	661 (17,9)		181 (6,4)	1733 (20,7)		341 (5,9)	2394 (19,8)
Permanente	2843 (94,7)	3027 (82,1)		2640 (93,6)	6649 (79,3)		5483 (94,1)	9676 (80,2)
Tiempo de evolución de la FA			0,33			< 0,0001		
< 6 meses	869 (29,0)	1022 (27,9)		588 (20,9)	2446 (29,2)		1457 (25,1)	3468 (28,8)
6 meses a 2 años	611 (20,4)	725 (19,8)		495 (17,6)	1619 (19,3)		1106 (19,1)	2344 (19,5)
> 2 años	1513 (50,6)	1921 (52,4)		1728 (61,5)	4303 (51,4)		3241 (55,8)	6224 (51,7)
FA/flúter en la inclusión	2859 (95,4)	3074 (83,6)	< 0,0001	2666 (94,6)	6785 (81,3)	< 0,0001	5525 (95,0)	9859 (82,0)
Marcapasos en la inclusión	158 (5,4)	282 (7,8)	< 0,0001	125 (4,5)	526 (6,4)	0,0003	283 (4,9)	808 (6,8)
Duración del episodio más reciente ≥14 días	2507 (83,8)	2712 (74,0)	< 0,0001	2240 (80,0)	5744 (69,5)	< 0,0001	4747 (81,9)	8456 (70,9)
Estrategia de tratamiento: control de la frecuencia	2791 (93,0)	2934 (79,7)	< 0,0001	2573 (91,4)	6226 (74,4)	< 0,0001	5364 (92,2)	9160 (76,0)
Cardioversión previa	336 (11,2)	597 (16,2)	< 0,0001	515 (18,3)	1615 (19,3)	0,24	851 (14,6)	2212 (18,3)
Analítica y constantes vitales								
Frecuencia cardíaca, latidos/min	80 (69, 90)	75 (65, 86)	< 0,0001	76 (67, 85)	74 (64, 84)	< 0,0001	78 (68, 88)	74 (65, 84)
PAS, mm Hg	130 (118, 140)	130 (120, 140)	< 0,0001	130 (120, 140)	130 (120, 141)	0,73	130 (120, 140)	130 (120, 140)
BRI o BRD en el ECG	449 (38,0)	545 (36,6)	0,48	279 (29,4)	769 (27,3)	0,21	728 (34,1)	1.314 (30,5)
Creatinina, mg/dl	1,0 (0,9, 1,2)	1,1 (0,9, 1,3)	< 0,0001	1,0 (0,8, 1,1)	1,0 (0,9, 1,2)	< 0,0001	1,0 (0,9, 1,2)	1,0 (0,9, 1,2)
Aclaramiento de creatinina, ml/min	74 (55, 97)	73 (56, 95)	0,37	72 (56, 94)	74 (58, 96)	0,0005	73 (55, 95)	74 (57, 95)
Aclaramiento de creatinina, ml/min			0,27			< 0,0001		
≤ 50	560 (18,8)	671 (18,4)		526 (18,8)	1275 (15,4)		1086 (18,8)	1946 (16,3)
> 50 a ≤ 80	1194 (40,1)	1534 (42,1)		1194 (42,7)	3549 (42,9)		2388 (41,4)	5083 (42,6)
> 80	1223 (41,1)	1442 (39,5)		1075 (38,5)	3458 (41,8)		2298 (39,8)	4900 (41,1)
NT-proBNP, ng/l	991 (565, 1713)	802 (412, 1494)	< 0,0001	741 (413, 1229)	590 (282, 1028)	< 0,0001	856 (474, 1469)	647 (317, 1146)
Troponina I, ng/l	8,2 (4,7, 16,0)	6,2 (3,6, 12,2)	< 0,0001	5,7 (3,6, 10,1)	4,4 (2,8, 7,5)	< 0,0001	7,0 (4,1, 13,1)	4,8 (3,0, 8,8)
Troponina T, ng/l	13,4 (9,1, 20,5)	11,8 (7,8, 18,3)	< 0,0001	11,5 (8,0, 17,0)	9,8 (7,0, 14,4)	< 0,0001	12,5 (8,5, 19,0)	10,3 (7,2, 15,5)
GDF-15, pg/ml	1510 (1049, 2251)	1452 (997, 2231)	0,0133	1430 (1003, 2076)	1304 (948, 1905)	< 0,0001	1473 (1026, 2180)	1343 (960, 2000)
Medicaciones concomitantes								
Ácido acetilsalicílico	919 (30,6)	1316 (35,7)	< 0,0001	746 (26,4)	2647 (31,6)	< 0,0001	1665 (28,6)	3963 (32,8)
Clopidogrel/ticlopidina	48 (1,6)	89 (2,4)	0,0194	43 (1,5)	174 (2,1)	0,07	91 (1,6)	263 (2,2)
Tratamiento previo con AVK > 30 días	1592 (53,0)	1974 (53,5)	0,69	1849 (65,5)	4852 (57,9)	< 0,0001	3441 (59,1)	6826 (56,5)
Sotalol	28 (0,9)	112 (3,0)	< 0,0001	50 (1,8)	328 (3,9)	< 0,0001	78 (1,3)	440 (3,6)
Amiodarona	305 (10,2)	637 (17,3)	< 0,0001	158 (5,6)	950 (11,3)	< 0,0001	463 (7,9)	1587 (13,1)
Fármacos antiarrítmicos de clase I	18 (0,6)	100 (2,7)	< 0,0001	44 (1,6)	424 (5,1)	< 0,0001	62 (1,1)	524 (4,3)
Diuréticos	2281 (76,0)	2429 (65,8)	< 0,0001	1360 (48,2)	3630 (43,3)	< 0,0001	3641 (62,5)	6059 (50,2)
Antagonistas de aldosterona	68 (2,3)	61 (1,7)	0,07	20 (0,7)	36 (0,4)	0,07	88 (1,5)	97 (0,8)
Inhibidores de la ECA	1827 (60,8)	2248 (60,9)	0,95	1224 (43,4)	3584 (42,8)	0,56	3051 (52,4)	5832 (48,3)
Betabloqueantes	2032 (67,7)	2695 (73,0)	< 0,0001	1554 (55,1)	5194 (62,0)	< 0,0001	3586 (61,6)	7889 (65,3)
Calcioantagonistas	560 (18,6)	894 (24,2)	< 0,0001	966 (34,2)	3145 (37,5)	0,0018	1526 (26,2)	4039 (33,5)
Alfabloqueadores	140 (4,7)	235 (6,4)	0,0025	200 (7,1)	778 (9,3)	0,0004	340 (5,8)	1013 (8,4)
ARA	583 (19,4)	808 (21,9)	0,0128	679 (24,1)	2235 (26,7)	0,0066	1262 (21,7)	3043 (25,2)
Fármacos hipolipemiantes	1060 (35,3)	1705 (46,2)	< 0,0001	1244 (44,1)	4186 (49,9)	< 0,0001	2304 (39,6)	5891 (48,8)

Los valores corresponden a la mediana (percentiles 25, 75) o al n (%).

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA = antagonista del receptor de angiotensina II; ECG = electrocardiograma; GDF = factor de diferenciación del crecimiento; AI = auricular izquierdo; BRI = bloqueo de rama izquierda del haz; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NT-proBNP = propéptido natriurético de tipo B aminoterminal ; NYHA = *New York Heart Association*; ICP = intervención coronaria percutánea; BRD = bloqueo de rama derecha del haz; PAS = presión arterial sistólica; ES = embolia sistémica; AIT = accidente isquémico transitorio; FV = fibrilación ventricular; AVK = antagonista de vitamina K; TV = taquicardia ventricular.

TABLA 2 Tasas de eventos según la FC y el uso de digoxina en la situación inicial

	Tasa con digoxina* (eventos)	Tasa sin digoxina* (eventos)	HR sin ajustar (IC del 95%): Con digoxina frente a sin digoxina	HR ajustada (IC del 95%): Con digoxina frente a sin digoxina	Valor de p
Muerte por cualquier causa					
Global	4,81 (518)	3,19 (729)	1,51 (1,35-1,69)	1,09 (0,96-1,23)	0,19
Sin IC	3,35 (178)	2,43 (389)	1,38 (1,15-1,64)	1,16 (0,88-1,52)	0,30
Con IC	6,24 (340)	4,98 (340)	1,26 (1,08-1,46)	1,04 (0,83-1,30)	0,73
Muerte CV					
Global	2,61 (281)	1,58 (360)	1,65 (1,41-1,93)	1,11 (0,93-1,32)	0,24
Sin IC	1,41 (75)	1,13 (181)	1,24 (0,95-1,63)	1,07 (0,71-1,61)	0,76
Con IC	3,78 (206)	2,62 (179)	1,44 (1,18-1,76)	1,13 (0,84-1,54)	0,42
Muerte súbita cardíaca					
Global	1,08 (116)	0,59 (134)	1,83 (1,43-2,34)	1,27 (0,96-1,67)	0,09
Sin IC	0,64 (34)	0,41 (65)	1,57 (1,04-2,38)	1,51 (0,77-2,96)	0,23
Con IC	1,51 (82)	1,01 (69)	1,48 (1,07-2,04)	1,15 (0,72-1,86)	0,56
Muerte de causa no CV					
Global	1,45 (156)	1,05 (239)	1,39 (1,13-1,70)	1,14 (0,92-1,42)	0,24
Sin IC	1,39 (74)	0,88 (140)	1,59 (1,20-2,11)	1,28 (0,82-1,99)	0,27
Con IC	1,50 (82)	1,45 (99)	1,04 (0,78-1,40)	1,01 (0,65-1,58)	0,95
Hospitalización por IC					
Global	3,09 (323)	1,98 (444)	1,55 (1,34-1,79)	1,00 (0,85-1,16)	0,95
Sin IC	1,45 (76)	1,14 (180)	1,27 (0,97-1,66)	1,03 (0,68-1,56)	0,89
Con IC	4,75 (247)	4,03 (264)	1,17 (0,98-1,39)	0,98 (0,76-1,27)	0,89

Análisis por *propensity score*: todas las variables mencionadas en la **tabla 1** se incluyeron en el modelo de *propensity score* excepto el tamaño AI y la presencia de BRI/BRD en el ECG debido a que había un porcentaje sustancial de valores no disponibles. * Tasas por 100 años-paciente de seguimiento.

IC=intervalo de confianza; CV=cardiovascular; IC=insuficiencia cardíaca; HR=*hazard ratio*; el resto de abreviaturas se indican en la **tabla 1**.

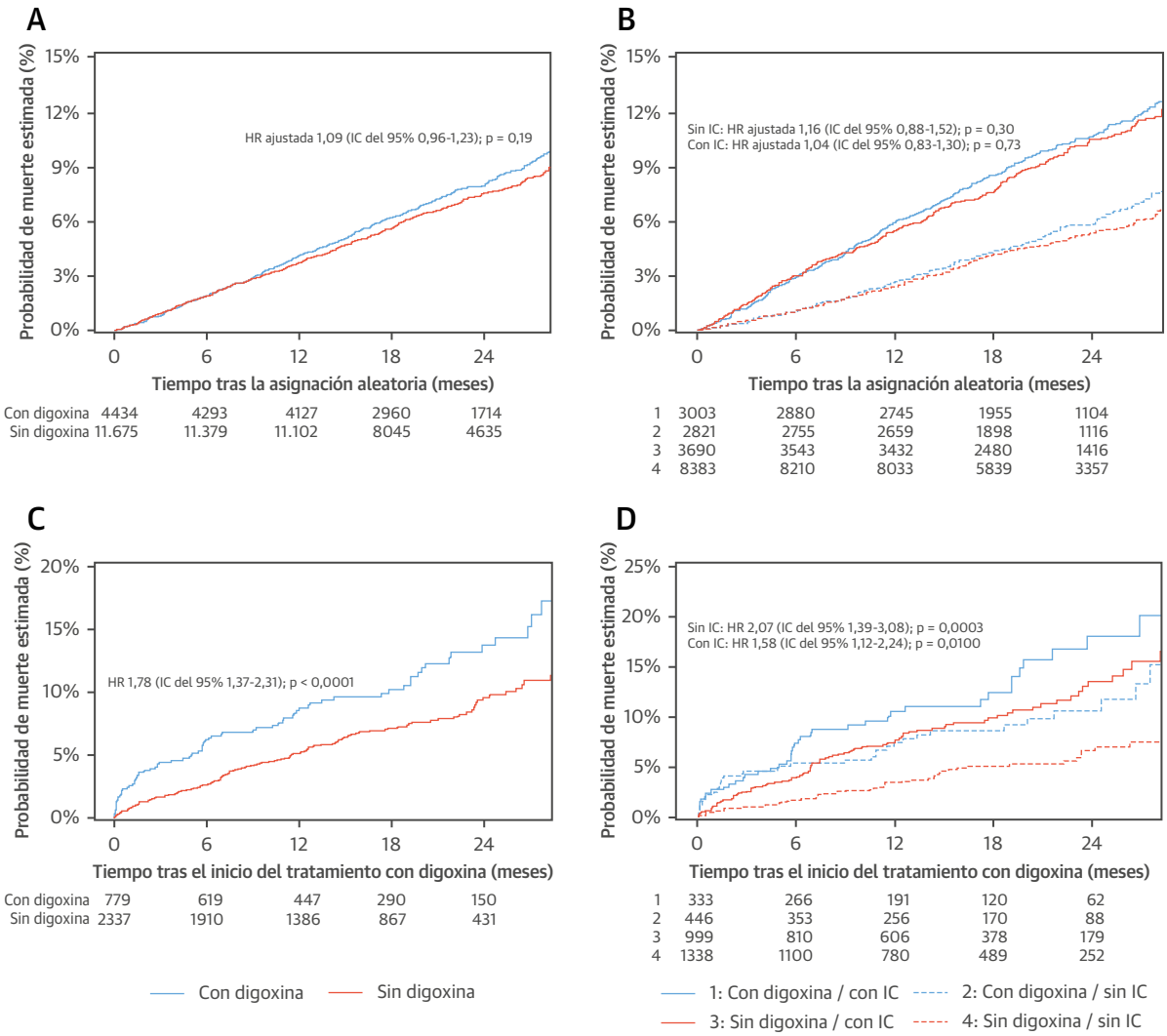
con digoxina. En los pacientes con unos niveles de digoxina ≥ 1,2 ng/ml (n = 499 [11,4%]), hubo un aumento, significativo, del 56% del riesgo de muerte (HR ajustada: 1,56; IC del 95%: 1,20 a 2,04; p = 0,0011) en comparación con los pacientes no tratados con digoxina.

Tras aplicar un ajuste respecto a posibles factores de confusión, la concentración de digoxina en suero en la situación inicial, tomada como variable continua, mostró una relación directa con la mortalidad global (**ilustración central**). Cada 0,5 ng/ml de aumento de la concentración de digoxina en suero en la situación inicial se asociaba a un aumento de la mortalidad en la población global (HR ajustada: 1,19; IC del 95%: 1,07 a 1,32; p = 0,0010), y ello era coherente con lo observado en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,22; IC del 95%: 1,08 a 1,38; p = 0,0018) y en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,18; IC del 95%: 0,97 a 1,45, p = 0,10). Por cada 0,1 ng/ml de aumento de la concentración de digoxina en suero en la situación inicial, se registraba un riesgo un 4% superior de mortalidad global (HR ajustada: 1,04; IC del 95%: 1,01 a 1,06). Las concentraciones de digoxina en suero en la situación inicial mostraron también una asociación significativa con un mayor riesgo de muerte de causa cardiovascular (HR ajustada: 1,24; IC del 95%: 1,08 a 1,42; p = 0,0019 por cada 0,5 ng/ml de aumento). Se observó un patrón similar para la muerte súbita (HR ajustada: 1,05; IC del 95%: 0,83 a 1,34; p = 0,68 por cada 0,5 ng/ml de aumento) (tabla 6 online); estos resultados fueron similares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR: 1,03; IC del 95%: 0,76 a 1,40; p = 0,85, por cada 0,5 ng/ml de aumento) y en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR: 1,32; IC del 95%: 0,81 a 2,14; p = 0,27 por cada 0,5 ng/ml de aumento).

PACIENTES QUE INICIARON UN TRATAMIENTO CON DIGOXINA. De los 12.703 pacientes no tratados con digoxina en la situación inicial, 873 (6,9%) iniciaron el empleo de este fármaco durante el seguimiento (pacientes con un inicio de tratamiento de digoxina). De ellos, 786 pacientes fueron emparejados con 2337 participantes de control (1:3). Cinco de los pares fueron excluidos del análisis debido a que se había emparejado el mismo control con un caso, con lo que hubo 781 pacientes emparejados con 2343 participantes de control (tabla 4 online). Al agregar la información sobre las variables de valoración, se excluyeron otros 2 pares, y el análisis final se llevó a cabo en 779 pacientes y 2337 participantes de control. Tan solo para 1 variable (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) hubo unas diferencias estandarizadas > 10% (11,8%). Las características iniciales observadas en los casos prevalentes e incidentes se describen en la tabla 7 online.

En los pacientes con un inicio de tratamiento de digoxina hubo una mortalidad total significativamente superior (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,37 a 2,31;

FIGURA 1 **Relación entre la concentración de digoxina en la situación inicial y la mortalidad por cualquier causa**



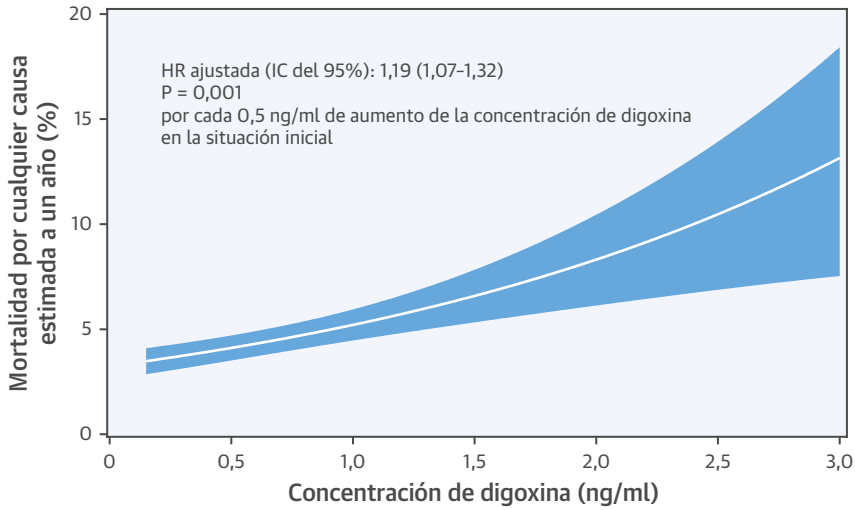
Curvas de Kaplan-Meier para la muerte por cualquier causa en pacientes **(A)** tratados y no tratados con digoxina en la situación inicial; **(B)** tratados o no tratados con digoxina en la situación inicial con o sin insuficiencia cardíaca (IC); **(C)** que iniciaron o no un tratamiento con digoxina entre los pacientes con un nuevo inicio; y **(D)** que iniciaron o no un tratamiento con digoxina entre los pacientes con un nuevo inicio con o sin IC. IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*.

p < 0,0001) que la observada en los participantes de control emparejados (**tabla 3**). Estos resultados fueron similares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,58; IC del 95%: 1,12 a 2,24; p = 0,0100) y en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 2,07; IC del 95%: 1,39 a 3,08, p = 0,0003). En los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina y fallecieron, la mediana de tiempo transcurrido hasta la muerte fue de 165 días (percentiles 25, 75: 28, 363 días). Las curvas de Kaplan-Meier de la muerte por cualquier causa mostraron un resultado significativamente peor en los pacientes con un inicio de tratamiento con digoxina en comparación con los participantes de control emparejados, tanto en la población global como en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca en la situación inicial (**figura 1C y 1D**). En el análisis de sensibilidad, se observaron resultados similares en los pares en los que el emparejamiento se había hecho tan solo en un contexto ambulatorio (tabla 8 online). Por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, el número necesario para causar daño a 1 año fue de 34 (IC del 95%: 19 a 84); y a los 2 años fue de 17 (IC del 95%: 9 a 41).

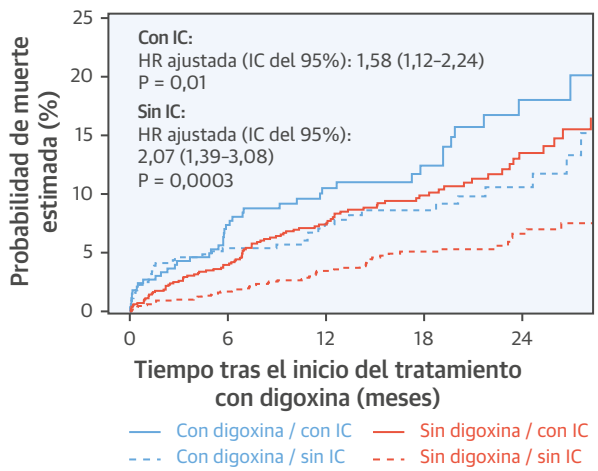
El inicio de un tratamiento con digoxina se asoció a un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca, con un ries-

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Digoxina y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular**

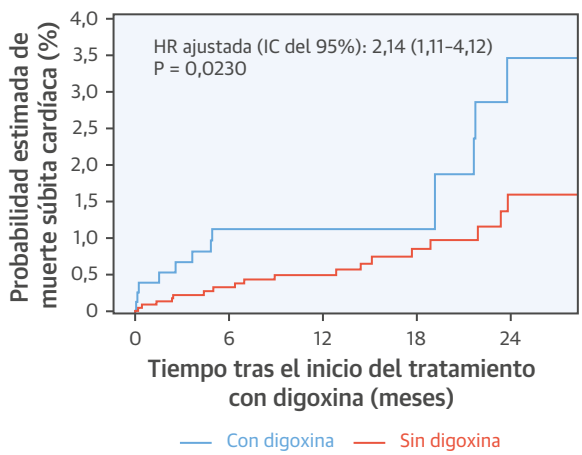
MUERTE POR CUALQUIER CAUSA SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE DIGOXINA



MUERTE POR CUALQUIER CAUSA SEGÚN LA PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA



MUERTE SÚBITA SEGÚN LA PRESENCIA DE DIGOXINA



Lopes, R.D. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(10):1063-74.

En los pacientes con fibrilación auricular tratados con digoxina, el riesgo de muerte está relacionado de manera independiente con la concentración de digoxina en suero. La instauración de un tratamiento con digoxina se asoció de manera independiente a una mayor mortalidad y muerte súbita en los pacientes con FA, con independencia de la insuficiencia cardíaca. IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardíaca; HR = *hazard ratio*.

go de eventos 2 veces superior en los pacientes que iniciaron un tratamiento de digoxina en comparación con los participantes de control emparejados (HR ajustada: 2,14; IC del 95%: 1,11 a 4,12, p = 0,0230). En los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina y presentaron una muerte súbita, la mediana de tiempo transcurrido hasta la muerte fue de 148 días (percentiles 25, 75: 48, 583 días). Las curvas de supervivencia en cuanto a la muerte súbita confirmaron también un resultado significativamente peor, con una separación temprana de las curvas, en los pacientes con un inicio del tratamiento de digoxina (**ilustración central**) en comparación con los que no tomaron digoxina. En el análisis de sensibilidad, los resultados fueron similares en los pares emparejados tan solo en un contexto ambulatorio (tabla 8 online). Por lo que respecta a la muerte súbita cardíaca, el número necesario para causar daño a 1 año fue de 180 (IC del 95%: 138 a 1844); y a los 2 años fue de 56 (IC del 95%: 43 a 568).

En los pacientes que iniciaron un tratamiento de digoxina, las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca fueron significativamente superiores (HR ajustada: 1,69; IC del 95%: 1,15 a 2,49; p = 0,0083) a las de los participantes de control emparejados (**tabla 3**, figura 1 online). Estos resultados fueron similares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 2,06; IC del 95%: 1,30 a 3,27; p = 0,0022) pero no ocurrió así en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,22; IC del 95%: 0,61 a 2,47; p = 0,58) (figura 2 online). En los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina y fueron hospitalizados por una insuficiencia cardíaca, la mediana de tiempo transcurrido hasta la hospitalización fue de 169 días (percentiles 25, 75: 52, 326 días). Por lo que respecta a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, el número necesario para causar daño a 1 año fue de 34 (IC del 95%: 16 a 159); y a los 2 años fue de 23 (IC del 95%: 11 a 106).

COMPARACIÓN DE APIXABÁN CON WARFARINA SEGÚN EL EMPLEO DE DIGOXINA EN LA SITUACIÓN INICIAL. La superioridad del apixabán frente a la warfarina por lo que respecta a la mortalidad global, el ictus o la embolia sistémica, y la hemorragia mayor se mantuvo en los pacientes tratados con digoxina y en los no tratados (valores de p para la interacción < 0,05 en todos los casos) y fue coherente con los resultados globales observados en el ensayo (tabla 9 online).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio puso de manifiesto que el empleo de digoxina en la situación inicial no se asociaba de manera independiente a un aumento de la mortalidad en los pacientes con FA y riesgo de ictus. Sin embargo, en los pacientes con FA tratados en ese momento con digoxina, el riesgo de muerte mostró una relación independiente con la concentración de digoxina en suero y alcanzó su valor más alto en los pacientes con concentraciones ≥ 1,2 ng/ml (**ilustración central**). Hubo una asociación independiente entre la concentración de digoxina en suero y la mortalidad, con un "efecto relacionado con la dosis" que es coherente con una asociación causal plausible entre las concentraciones de digoxina y el riesgo de muerte. Estas observaciones se ven reforzadas por el hecho de que, tras el empleo de un enfoque de emparejamiento robusto mediante conjuntos de riesgo, basado en una *propensity score* dependiente del tiempo, el riesgo de muerte fue máximo poco después del inicio del tratamiento con digoxina en los pacientes que no recibían este fármaco, sobre todo por lo que respecta a la muerte súbita cardíaca. Por último, en contra de lo que se ha observado anteriormente en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal (3), observamos que el inicio de un tratamiento con digoxina en los pacientes con FA se asociaba de manera significativa a un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, sobre todo en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca previa. Estas observaciones indican que la digoxina debe utilizarse con precaución y con una monitorización de su concentración en suero en los pacientes con FA y debe evitarse preferiblemente su empleo si los síntomas pueden aliviarse con otros tratamientos.

Aunque el uso de la digoxina ha disminuido en los últimos 30 años (40), hasta una tercera parte de los pacientes con FA de todo el mundo continúan recibiendo tratamiento con este fármaco (4,5,31). En estudios de observación recientes ha surgido cierta preocupación por un posible efecto nocivo de la digoxina sobre la supervivencia en los pacientes con FA (5–16). En otros estudios no se observó relación alguna entre el uso de digoxina y la mortalidad tras introducir un ajuste respecto a las características iniciales, lo cual indica que es más probable que la digoxina se prescriba a pacientes ancianos y más frágiles, y sugiere por lo tanto la presencia de factores de confusión en la asociación entre el uso de digoxina y la mortalidad (4,17–19). Es probable que hubiera un sesgo de selección, a través de un condicionamiento de la supervivencia después del tratamiento, en las comparaciones del uso prevalente de digoxina. Un diseño basado en los pacientes con un inicio del tratamiento, como el empleado en el presente estudio, reduce al mínimo el sesgo de selección y constituye una aportación importante y novedosa.

Por lo que respecta a los pacientes tratados, no resulta extraño que los pacientes con un uso incidente presentaran más eventos que los pacientes con un uso prevalente. Los pacientes tratados con digoxina en la situación inicial pueden haber sobrevivido ya a los posibles efectos nocivos de esta medicación o haber demostrado ya que son capaces de tolerarla (sesgo de supervivencia), puesto

TABLA 3 Uso de digoxina: Pacientes con un inicio de tratamiento y resultados clínicos

	Pacientes con inicio de tratamiento de digoxina (n = 779) Tasa * (eventos)	Participantes de control emparejados† (n = 2337) Tasa * (eventos)	HR (IC del 95%) Con digoxina frente a sin digoxina	Valor de p
Muerte	8,13 (79)	5,11 (151)	1,78 (1,37–2,31)	< 0,0001
Muerte CV	3,70 (36)	2,30 (68)	1,60 (1,07–2,38)	0,0218
Muerte súbita cardíaca	1,34 (13)	0,61 (18)	2,14 (1,11–4,12)	0,0230
Muerte de causa no CV	3,19 (31)	1,93 (57)	1,67 (1,12–2,49)	0,0121
Hospitalización por IC‡	4,22 (33)	2,52 (62)	1,69 (1,15–2,49)	0,0083

* Tasa por 100 años-paciente de seguimiento. † Cada paciente que inició un nuevo tratamiento con digoxina fue emparejado con 3 participantes de control de la misma región, contexto de inicio del tratamiento con digoxina (durante una hospitalización por IC, durante una hospitalización por otra causa o por sensibilidad) y la presencia de IC. ‡ Hospitalización por IC para los participantes con tratamiento de digoxina/participantes de control no hospitalizados.

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

que de no ser así hubieran fallecido o se hubiera suspendido la medicación. Esta teoría podría ayudar a explicar, al menos en parte, la falta de asociación entre el empleo de digoxina y la mortalidad en los pacientes que reciben un tratamiento estable con este fármaco. Es de destacar que en la guía más reciente para el manejo de la FA, de 2016, se continúa asignando una recomendación de clase I a la digoxina, tanto en los pacientes con una FEVI reducida como en los que tienen una FEVI preservada (2).

El aumento de la tasa de eventos en los participantes de control emparejados con los pacientes con tratamiento incidente requiere un comentario. Esta observación puede atribuirse a las diferencias registradas entre las cohortes. Los pacientes que inician un tratamiento con digoxina corresponden a una combinación de diferentes tipos de pacientes: algunos pacientes con un riesgo elevado y otros con una hospitalización reciente por FA, insuficiencia cardíaca u otras causas. Realizamos un emparejamiento cuidadoso según los antecedentes de hospitalización, dado el aumento del riesgo de eventos que se produce alrededor del momento de la hospitalización. El análisis de sensibilidad, con la inclusión únicamente de los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina en un contexto ambulatorio y de los participantes de control emparejados con ellos, mostró unas tasas de eventos inferiores, de manera similar a lo observado en la población con tratamiento prevalente.

Hay varios aspectos de nuestro análisis observacional que son coherentes con una posible relación causal entre el uso de digoxina y una mayor mortalidad. En primer lugar, el riesgo estimado en los pacientes que iniciaron digoxina fue superior al de los pacientes que estaban tomando ya este fármaco, tal como se esperaba para un medicamento que puede aumentar la mortalidad. En segundo lugar, el aumento de la muerte súbita (presumiblemente arrítmica) en los pacientes que iniciaron digoxina es biológicamente plausible y es algo esperable teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la digoxina. En tercer lugar, la separación temprana de las curvas de supervivencia y la magnitud del aumento del riesgo en los pacientes que iniciaron digoxina respaldan el concepto de que la digoxina podría aumentar la mortalidad temprana en este contexto. En cuarto lugar, hubo una asociación independiente y directa entre la concentración de digoxina en suero y la mortalidad, que es coherente con una relación entre dosis y respuesta. Una importante limitación de la mayor parte de estudios previos es que no se determinaron las concentraciones de digoxina en suero. La única excepción es el ensayo DIG (3), realizado hace > 20 años en una población limitada de 1171 pacientes con insuficiencia cardíaca que estaban en ritmo sinusal (41).

En estudios previos (11) se han observado unas concentraciones de digoxina en suero significativamente mayores en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron. En el ensayo PALLAS (*Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy*), las concentraciones de digoxina en suero fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con dronedarona en comparación con un placebo y con el uso concomitante de digoxina, y el empleo de dronedarona aumentó de manera significativa el riesgo de eventos adversos (42). En el presente estudio, la evidencia indicativa de la relación entre la digoxina y la mortalidad se vio reforzada por la asociación continua, que fue lineal (no hubo evidencia de no linealidad). Este resultado indica que los niveles crecientes de digoxina se asocian a un aumento del riesgo de muerte. Presentamos un análisis como variable discreta (subgrupos) con objeto de facilitar la comparabilidad con análisis publicados con anterioridad sobre el uso de digoxina en el contexto de la insuficiencia cardíaca (22) y no en la FA. Este resultado de relación dosis-efecto ajustado subraya el aumento gradual del riesgo de muerte asociado al uso de digoxina, en especial a niveles ≥ 1,2 ng/ml.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La primera y más importante de las limitaciones es que este ensayo es un estudio de observación y no un análisis aleatorizado; así pues, no podemos descartar un efecto de confusión residual a pesar del amplio ajuste aplicado. Por ejemplo, el deterioro del estado clínico no registrado en los formularios de recogida de datos podría haber conducido al inicio de un tratamiento con digoxina y a un peor resultado clínico. Además, en nuestro análisis del tratamiento incidente hubo algunos pequeños desequilibrios entre los grupos que podrían ser motivo de preocupación. Dado que el tamaño muestral de la cohorte de tratamiento incidente fue menor, el resultado de igualación de los grupos fue relativamente tranquilizador, pero hay pequeños desequilibrios que podrían haber afectado a los resultados limítrofes. Aunque determinamos la concentración de digoxina en suero en la situación inicial, no se obtuvieron los niveles de digoxina durante el seguimiento y/o en los pacientes que iniciaron un tratamiento con este fármaco durante el transcurso del ensayo. Las concentraciones de digoxina en suero no se determinaron en el 100% de los pacientes tratados con digoxina en la situación inicial, ya que no todos los pacientes participaron en el subestudio de biomarcadores del ensayo ARISTOTLE. No obstante, presentamos datos sobre la asociación entre la concentración de digoxina en suero y los resultados clínicos en > 4400 pacientes, lo cual constituye, hasta donde nosotros sabemos, la población de estudio más amplia estudiada hasta ahora en la que se dispone de datos sobre la concentración de digoxina en suero en el contexto controlado de un ensayo clínico y la primera vez que se lleva a cabo en pacientes con FA. Nuestra definición de la

insuficiencia cardíaca fue amplia. Se definieron otros subgrupos de la insuficiencia cardíaca, como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o con fracción de eyección preservada, y se utilizaron para fines de ajuste, pero no se exploraron como subgrupos por sí solos debido al pequeño tamaño muestral y para evitar un ajuste excesivo en los modelos estadísticos. El presente estudio incluye, además, un aspecto único por lo que respecta al ajuste respecto a los marcadores bioquímicos muy sensibles de que se dispone actualmente para la disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca. El propéptido natriurético tipo B aminoterminal, la troponina T de alta sensibilidad, la troponina I de alta sensibilidad y el GDF-15 son parámetros descriptores continuos potentes de los factores de confusión y se dispuso de ellos en la casi totalidad de los pacientes; y se introdujeron en los análisis tanto de los pacientes en tratamiento crónico como de los pacientes que iniciaron el tratamiento. Aunque la definición de la insuficiencia cardíaca fue amplia y discutible, la corrección de los resultados respecto a los marcadores de alta sensibilidad de la insuficiencia cardíaca sugiere claramente que nuestros resultados fueron coherentes en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca.

A pesar de estas limitaciones, este estudio fue una exploración amplia y exhaustiva de la asociación independiente entre la concentración de digoxina y los resultados obtenidos en el contexto de la FA. Así pues, dada la falta de evidencias respecto a la seguridad basadas en ensayos aleatorizados, las asociaciones que describimos pueden tener una repercusión sustancial en las guías científicas y en el tratamiento de los pacientes con FA.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que, en los pacientes con FA que están siendo tratados con digoxina, el riesgo de muerte muestra una relación independiente con la concentración de digoxina en suero, de tal manera que el riesgo fue significativamente mayor en los pacientes con concentraciones ≥ 1,2 ng/ml. La instauración de digoxina en los pacientes con FA se asoció de manera independiente a una mayor mortalidad, con independencia de la presencia de insuficiencia cardíaca. Así pues, en ausencia de datos basados en ensayos aleatorizados que indiquen su eficacia y seguridad, estas observaciones indican que la digoxina debe utilizarse con precaución y con una monitorización de su concentración en suero en los pacientes con FA y que debe evitarse preferiblemente su empleo si los síntomas pueden aliviarse con otros tratamientos.

AGRADECIMIENTOS Elizabeth E.S. Cook del Duke Clinical Research Institute aportó ayuda editorial.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Renato D. Lopes, Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, 2400 Pratt Street, Durham, North Carolina 27705, Estados Unidos. Correo electrónico: renato.lopes@duke.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La instauración de un tratamiento con digoxina en los pacientes con FA se asoció a una mayor mortalidad, con independencia de la presencia de insuficiencia cardíaca. En los pacientes con FA que están siendo tratados ya con digoxina, puede ser prudente realizar una monitorización de la concentración sérica, estableciendo como objetivo un nivel en sangre < 1,2 ng/ml.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de la digoxina en los pacientes con FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64:2246-80.

2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:2893-962.

3. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-33.

4. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. J Am Coll Cardiol 2015;65:2691-8.

5. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of ROCKET AF. Lancet 2015;385:2363-70.

6. Gjesdal K, Feyzi J, Olsson SB. Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data. Heart 2008;94:191-6.

7. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J 2013;34:1481-8.

8. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:959-71.

9. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. J Am Coll Cardiol 2014;64:660-8.

10. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. Circulation 2015;132:1604-12.

11. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:49-58.

12. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, et al. Digoxin treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated

patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2015;180:1-5.

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

14. Shah M, Avgil Tsadok M, et al. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥65 years of age with versus without heart failure. Am J Cardiol 2014; 114:401-6.

15. Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al. Digoxin use and subsequent clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with or without heart failure in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc 2017;6:pii:e006035.

16. Adedinsewo D, Xu J, Agasthi P, Oderinde A, et al. Effect of digoxin use among Medicaid enrollees with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e004573.

17. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation. Heart 2010;96: 275-80.

18. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J 2013;34:1489-97.

19. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. Heart Rhythm 2014;11:1543-50.

20. Master J, Schweitzer P. Is there a role for digoxin in atrial fibrillation without heart failure? Cardiol J 2009;16:483-6.

21. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and metaanalysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. Cardiol J 2016;23:333-43.

22. Chen Y, Cai X, Huang W, Wu Y, Huang Y, Hu Y. Increased all-cause mortality associated with digoxin therapy in patients with atrial fibrillation: an updated meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e2409.

23. Wang ZQ, Zhang R, Chen MT, et al. Digoxin is associated with increased all-cause mortality in patients with atrial fibrillation regardless of concomitant heart failure: a meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol 2015;66: 270-5.

24. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol 2015;188: 99-101.

25. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Metaanalysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015; 115:901-6.

26. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: a systematic review and metaanalysis of observational and controlled trial data. BMJ 2015;351:h4451.

27. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Koch A, Bauersachs J. Assumption versus evidence: the case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. Eur Heart J 2017;38:2095-9.

28. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. Trends Cardiovasc Med 2016;26: 585-95.

29. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003;289:871-8.

30. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J 2010;159:331-9.

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

32. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. Circulation 2014;130: 1847-58.

33. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. J Am Coll Cardiol 2013;61: 2274-84.

34. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. J Am Coll Cardiol 2014; 63:52-61.

35. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. Circulation 2014;129:625-34.

36. Li F, Morgan KL, Zaslavsky AM. Balancing covariates via propensity score weighting. J Am Stat Assoc 2017. In press.

37. Van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. Stat Methods Med Res 2007;16: 219-42.

38. Li YP, Propert KJ, Rosenbaum PR. Balanced risk set matching. J Am Stat Assoc 2001;96: 870-82.

39. Bo L. Propensity score matching with time-dependent covariates. Biometrics 2005;61:721-8.

40. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. JAMA Intern Med 2014;174:151-4.

41. Adams KF Jr., Butler J, Patterson JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. Eur J Heart Fail 2016;18:1072-81.

42. Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, Gao P, Radzik D, Connolly SJ. Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:1019-25.

PALABRAS CLAVE **fibrilación auricular, digoxina, insuficiencia cardíaca, mortalidad**

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

COMENTARIO EDITORIAL

Digoxina en pacientes con fibrilación e insuficiencia cardiaca

Ni contigo ni sin ti tienen mis penas remedio *(coplilla popular atribuida a Antonio Machado)*

Maria Tamargo[a], Juan Tamargo[b]

La digoxina ha sido utilizada durante décadas en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) y de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr). Sin embargo, este fármaco presenta un estrecho margen terapéutico y múltiples interacciones medicamentosas lo que unido a la aparición de fármacos más seguros y eficaces, ha relegado su uso. En las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de la FA (1) se indica que: a) en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥40%, el control agudo o crónico de la frecuencia ventricular se puede conseguir con digoxina y otros fármacos que deprimen la conducción aurículo-ventricular (AV), tales como amiodarona, b-bloqueantes, verapamilo o diltiazem), en monoterapia o en combinación (Recomendación I,B). b) En pacientes con ICFEr se recomienda el uso de digoxina y/o beta-bloqueantes, ya que diltiazem, verapamil están contraindicados (Recomendación I,B). c) La combinación de fármacos que bloquean la conducción AV se recomienda cuando cualquiera de ellos en monoterapia no controla la frecuencia ventricular (Recomendación IIa,C). Por otro lado, las Guías de la AHA/ACC/HRS (2) recomiendan en ausencia de preexcitación el uso de digoxina: a) para controlar la frecuencia ventricular en reposo en pacientes con ICFEr (Recomendación I,C); b) en asociación con otros fármacos que deprimen la conducción AV para reducir la frecuencia ventricular en reposo y durante el ejercicio en pacientes con FA (Recomendación IIa,B); c) por vía IV para reducir de forma rápida la frecuencia ventricular en pacientes con IC (recomendación I,B) y d) en pacientes con FA y un síndrome coronario agudo asociado a disfunción grave del ventrículo izquierdo e IC o inestabilidad hemodinámica (Recomendación IIb,C). Sin embargo, y a pesar de estas recomendaciones, no disponemos en la actualidad de estudios controlados que hayan analizado la seguridad y eficacia de la digoxina en pacientes con ICFEr y FA.

Durante los últimos años diversos estudios observacionales, registros y meta-análisis han analizado la eficacia y seguridad a largo plazo de la digoxina con resultados bien dispares. Baste con recordar que el análisis de los resultados del estudio AFFIRM dieron lugar a dos publicaciones en el European Heart Journal, una en la que se concluía que la digoxina aumentaba la mortalidad (3) y otra que no observaba que la digoxina incrementara la mortalidad en pacientes con FA paroxística o persistente (4). En su ausencia, diversos registros y meta-análisis han analizado la seguridad de la digoxina en pacientes con FA e IC alcanzado conclusiones totalmente contradictorias. Así, mientras que algunos estudios observacionales y meta-análisis concluían que el uso de digoxina se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con FA o con IC (3,5-12), esto no ha sido confirmado por otros (4,13-18). Se ha argumentado que el supuesto aumento de la mortalidad no refleja un efecto directo de la digoxina, sino que podría ser consecuencia de sesgos de selección y prescripción, ya que la digoxina se prescribe con mayor frecuencia en ancianos, pacientes con mayor deterioro clínico, más comorbilidades (insuficiencia cardíaca, diabetes) o que han sido hospitalizados por FA o IC, que son los que presenten un mayor riesgo de mortalidad (13-18).

Dado que no parece que en los próximos años ningún estudio prospectivo vaya a analizar la seguridad y eficacia a largo plazo de la digoxina, Lopes et al (19) han intentado responder de forma indirecta a la pregunta de si la digoxina era un factor de riesgo independiente que aumentaba la mortalidad en pacientes con FA e ICFEr. Para ello, han analizado a 17.897 pacientes procedentes del estudio ARISTOTLE que comparaba apixaban y warfarina en pacientes

[a]Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid. Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es; [b]Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid

con FA no valvular y uno o más factores adicionales de riesgo de istus (20). De ellos, al comienzo del estudio 5.824 tomaban digoxina y 6.693 presentaban ICFEr. En esta cohorte, el uso previo de digoxina no se asociaba a un aumento de la mortalidad por cualquier causa, tanto en pacientes con o sin IC (HR1.09; CI al 95% 0.96-1.23; p=0.19), aunque la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita cardiaca eran numéricamente mayores en los pacientes que utilizaban digoxina. Además, observaron que la digoxinemia era significativamente mayor en los pacientes que fallecían. Al igual que se había descrito en el estudio DIG (Digitalis Investigation Group)(21), Lopes et al (19) observaron que existía una correlación entre los niveles plasmáticos de digoxina y la mortalidad. Así, en pacientes con digoxinemias <0.9 ng/ml no se observaba un aumento de la mortalidad, en los que presentaban digoxinemias entre ≥ 0.9 y < de 1.2 ng/ml se observaba un aumento no significativo (16%) y en los pacientes con digoxinemias ≥ 1.2 ng/ml se observaba un aumento significativo de la mortalidad (HR 1.56; CI al 95% 1.20-2.04; p=0.0011) con respecto a los que no tomaban digoxina. Es decir que existía una relación causa-efecto entre digoxinemia y aumento de mortalidad. Con ello calcularon que cada aumento de 0.05 ng/ml en la digoxinemia incrementaba la mortalidad total en un 19% tanto en los pacientes con o sin IC. En 873 pacientes que iniciaron el tratamiento con digoxina durante el estudio se observó un aumento significativo de la mortalidad total (HR 1.78; CI al 95% 1.37-2.31; p=0.0001) y de la muerte súbita cardiaca (HR 2.14; CI al 95% 1.11-4.12; p=0.023) con respecto a sus controles respectivos. A lo largo del estudio se estimó que en el caso de la mortalidad total el número de pacientes tratados necesario para dañar (NNH) era de 34 al final del primer año y de 17 al cabo de los 2 años de seguimiento, mientras que para la muerte súbita cardiaca el NNH era de 180 y 56 pacientes, respectivamente. Este hallazgo unido a la temprana separación de las curvas de mortalidad sugerirían una correlación directa entre el inicio del tratamiento con digoxina y el aumento de la mortalidad. Por último, y en contra de lo que se había previamente descrito en el estudio DIG en pacientes con IC en ritmo sinusal (21), iniciar el tratamiento con digoxina aumentaba en un 69% las hospitalizaciones por IC (p=0.0083).

Es interesante reseñar que el hallazgo de que en los pacientes del estudio ARISTOTLE iniciar el tratamiento con digoxina en pacientes con FA incrementa la mortalidad total y súbita cardiaca independientemente de la existencia de IC concuerda con los resultados observados en un análisis retrospectivo de los pacientes del estudio ROCKET AF, en el que se concluía que en pacientes con AF tratados con rivaroxaban o warfarina, la digoxina aumentaba la mortalidad total, vascular y súbita (22).

Estos hallazgos tienen indudables connotaciones prácticas si pensamos que casi un tercio de la población con FA e ICFEr están siendo tratados con este fármaco. Por ello, Lopes et al (19) concluyen que: 1) en pacientes con FA la digoxina debería prescribirse con precaución, monitorizando sus niveles plasmáticos para evitar alcanzar niveles ≥ a 1.2 ng/ml; esta recomendación no es nueva y no hace más que los hallazgos post-hoc del estudio (23), ni debe constituir una sorpresa, ya que es bien conocido que la digoxina presenta un estrecho margen terapéutico. 2) En pacientes sintomáticos, posiblemente debería de ser reemplazada por otros fármacos también efectivos en el control de la frecuencia ventricular. Sin embargo, es su estudio, Lopes et al (19) no cumplen sus recomendaciones, ya que no realizaron determinaciones periódicas de la digoxinemia ni en los pacientes que tomaban digoxina al entrar en el estudio ni en los que iniciaron el tratamiento durante el mismo y sus conclusiones se basan en los niveles plasmáticos de digoxina basal, disponibles solo en un 73.6% de los pacientes. Por otro lado, no explican las razones por las que 6.697 pacientes, es decir, el 37% de los pacientes del estudio ARISTOTLE, recibían digoxina. Este porcentaje indica que la digoxina sigue teniendo un papel en los pacientes con FA e IC que permanecen sintomáticos a pesar de otros tratamientos.

Este estudio presenta varias limitaciones importantes. La primera y fundamental es que es un estudio post-hoc, observacional y no aleatorizado, por lo que a pesar del estricto ajuste de los pacientes seleccionados controles no se pueden descartar los sesgos de selección y prescripción antes mencionados. Por otro lado, los niveles de digoxina solo se determinaron en condiciones basales, pero no durante el seguimiento ni en los pacientes que iniciaron el tratamiento con digoxina. Además, la definición de IC utilizada por los autores es muy amplia y discutible a pesar de que se utilizaban diversos marcadores (NT-proBNP, troponinas T e I de alta sensibilidad y TGF-15) dado que el estudio no estaba diseñado para analizar este síndrome y, finalmente, los autores no analizan las razones por las que un 32% de los pacientes tomaban digoxina antes de iniciar el estudio, ni los posibles cambios de dosis durante el mismo o las causas del deterioro clínico de los pacientes tratados con digoxina, que revisando los datos, presentaban un peor perfil clínico (menor fracción de eyección, mayor tasa de diabetes, mayor porcentaje de pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA y mayor presencia de valvulopatías al menos moderadas).

Por tanto, y a pesar de los numerosos estudios retrospectivos y meta-análisis, no disponemos de estudios prospectivos, controlados y diseñados para responder a la pregunta de si la digoxina es segura y eficaz en pacientes con FA con o sin ICFEr, y no parece que vayamos a disponer de esta información en un futuro próximo. Mientras tanto, seguiremos prescribiendo digoxina, con precaución, y a poder ser, controlando los niveles plasmáticos cuando esté indicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:2893–962.

2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64:2246–80.

3. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J 2013;34:1481–1488.

4. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J 2013;34:1489–97.

5. Corley SD, Epstein AE, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) study. Circulation. 2004;109:1509–1513.

6. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:959–971.

7. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. J Am Coll Cardiol 2014;64:660–668.

8. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol 2015;188:99–101.

9. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2015;8:49–58.

10. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J 2015;36:1831–1838.

11. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015;115:901–906.

12. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, et al. **Digoxin** treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. Intern J Cardiol 2015;180:1-5

13. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: Report from the stockholm cohort study of atrial fibrillation (SCAF) Heart. 2010;96:275–280.

14. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. Int J Clin Pract 2011;65: 1250–1258.

15. Flory JH, Ky B, Haynes K, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in wo men with heart failure. BMJ Open 2012;2:e000888

16. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ 2015;351:h4451.

17. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al; ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. J Am Coll Cardiol 2015;65:2691–2698.

18. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al; ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. J Am Coll Cardiol 2015;65:2691–2698.

19. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 13;71(10):1063-1074

20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.

21. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525–33.

22. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Lancet 2015;385:2363–2370.

23. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J. 2006;27:178–86.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER LTD.

VOL. 71, NO. 10, 2018
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.009

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K y riesgo de lesión hepática grave

Antonios Douros, MD, PHD,[a,b,c] Laurent Azoulay, PHD,[a,b,d] Hui Yin, MSC,[a] Samy Suissa, PHD,[a,b] Christel Renoux, MD, PHD[a,b,e]

RESUMEN

ANTECEDENTES Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) son fármacos relativamente nuevos que se emplean para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV). Sin embargo, existe cierta preocupación respecto a que su uso puede asociarse a efectos hepatotóxicos.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar si el uso de los NACO se asocia a un aumento del riesgo de lesión hepática grave, en comparación con el uso de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con FANV con o sin una hepatopatía previa.

MÉTODOS Con el empleo de bases de datos administrativas de los seguros de salud de la provincia canadiense de Québec, los autores llevaron a cabo un estudio de cohortes en pacientes con una FANV de nuevo inicio entre enero de 2011 y diciembre de 2014. Se calcularon los valores de la *hazard ratio* (HR) ajustada y los intervalos de confianza (IC) del 95% de la lesión hepática grave (definida por la necesidad de hospitalización o la muerte relacionada con ella) utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox dependientes del tiempo, para comparar el uso actual de NACO con el uso actual de AVK, por separado en los pacientes con o sin una hepatopatía previa.

RESULTADOS La cohorte la formaron 51.887 pacientes, entre los que había 3778 con una hepatopatía previa. Durante un total de 68.739 años-persona de seguimiento, 585 pacientes presentaron una lesión hepática grave. En comparación con el uso actual de AVK, el empleo actual de NACO no se asoció a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en los pacientes sin hepatopatía previa o con ella (HR ajustada: 0,99; IC del 95%: 0,68 a 1,45; y HR ajustada: 0,68; IC del 95%: 0,33 a 1,37, respectivamente).

CONCLUSIONES En comparación con los AVK, los NACO no se asociaron a un aumento del riesgo de lesión hepática grave, independientemente de que hubiera o no una lesión hepática en la situación inicial. En términos generales, estos resultados resultan tranquilizadores respecto a la seguridad hepática de los NACO. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1105-13) © 2018 American College of Cardiology Foundation.

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

[a]Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Québec, Canadá; [b]Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, Québec, Canadá; [c]Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlín, Humboldt-Universität zu Berlin y Berlin Institute of Health, Berlín, Alemania; [d]Gerald Bronfman Department of Oncology, McGill University, Montreal, Québec, Canadá; y [e]Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Québec, Canadá. Este trabajo fue financiado por una subvención de infraestructura de la *Canadian Foundation for Innovation*, y la base de datos se estableció gracias a una financiación no condicionada de Bayer Pharma AG. Los promotores no tuvieron ninguna otra intervención en el estudio. El Dr. Douros ha recibido una beca de investigación de la Fundación Alemana de Investigación (Deutsche Forschungsgemeinschaft). El Dr. Azoulay ha recibido un Chercheur-Boursier Award de los *Fonds de recherche du Québec–Santé* y una subvención William Dawson Scholar de la McGill University. El Dr. Suissa ha recibido el premio James McGill Professorship; ha recibido subvenciones de investigación de Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb; y ha participado en reuniones de consejos asesores y ha dictado conferencias para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Novartis. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 26 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 1 de diciembre de 2017, aceptado el 1 de enero de 2018.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

IC, intervalo de confianza

HR, *hazard ratio*

CIE-10-CA, Clasificación Internacional de Enfermedades-10ª revisión, para Canadá

ISQ, *Institut de la statistique du Québec*

MEDÉCHO, *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière*

NACO, anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K

FANV, fibrilación auricular no valvular

RAMQ, *Régie de l'assurance maladie du Québec* (seguro de salud de la provincia canadiense de Québec)

AVK, antagonista de vitamina K

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO [nuevos anticoagulantes orales]) se utilizan para la prevención del ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) (1). Los NACO son inhibidores directos de enzimas de la coagulación. Así, el dabigatrán inhibe el factor IIa, mientras que el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán inhiben el factor Xa.

Aunque se ha observado que los diferentes NACO muestran unos perfiles de riesgo de hemorragia similares o mejores que los de los antagonistas de la vitamina K (AVK) (2), está surgiendo cierta preocupación por las descripciones de casos y los análisis de farmacovigilancia que indican un posible riesgo hepatotóxico asociado al uso de los NACO (3,4). Además, todos los NACO se han asociado a elevaciones de las transaminasas (5–7). Además, el ximelagatrán, un inhibidor del factor IIa, no obtuvo la autorización de comercialización debido a la preocupación existente por los posibles eventos adversos hepáticos (8,9). Así pues, la guía actual de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el uso de los NACO recomienda una vigilancia anual de la función hepática (10).

Hasta la fecha ha habido tan solo 1 estudio observacional en el que se ha evaluado el riesgo de lesión hepática asociado al uso de los NACO, en el que se ha observado una disminución del riesgo en comparación con los AVK (11). Sin embargo, no está claro si estos resultados son consecuencia de limitaciones metodológicas, como el desvío hacia la clase de fármacos de comparación (es decir, los AVK) de los pacientes de alto riesgo o un sesgo de información (12). Además, dado que la población del estudio consistió en una combinación de pacientes con y sin hepatopatía previa, no pueden hacerse inferencias respecto a la hepatotoxicidad en función del estado hepático existente en la situación inicial. En consecuencia, son necesarios nuevos estudios para abordar esta importante cuestión de seguridad.

Así pues, el objetivo de este estudio de base poblacional fue determinar si el empleo de NACO se asocia a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso de AVK en pacientes con FANV con o sin una hepatopatía previa.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. En este estudio se utilizaron las bases de datos informatizadas de los seguros de salud de la provincia canadiense de Québec (*Régie de l'assurance maladie du Québec* [RAMQ]), la *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière* (MEDÉCHO) y el *Institut de la statistique du Québec* (ISQ). Estas bases de datos han sido ampliamente utilizadas con fines de investigación en el pasado (13–15), entre otros para los estudios de la anticoagulación oral en pacientes con FANV (16).

La RAMQ se encarga de administrar los servicios universales de asistencia sanitaria de todos los residentes que viven actualmente en la provincia canadiense de Québec. Dado que la cobertura de asistencia sanitaria es obligatoria para los residentes en Québec, esta base de datos incluye información de varios millones de beneficiarios (por ejemplo, 7.875.427 asegurados en 2013). La RAMQ cuenta con 3 bases de datos informatizadas: 1) la base de datos demográfica que incluye la edad, el sexo y el código postal de todos los individuos registrados; 2) la base de datos de servicios médicos que incluye información sobre el programa de servicios médicos, incluida la naturaleza del servicio prestado, la especialidad del médico que realiza el tratamiento y del médico que remite al paciente, la fecha y lugar, así como el código diagnóstico del servicio; y 3) la base de datos de prescripciones que contiene información sobre las prescripciones ambulatorias, incluido el nombre, la dosis y la cantidad de medicación dispensada, la fecha, el número de días de tratamiento prescrito y si ha habido o no una renovación de la dispensación o una nueva prescripción. El programa da cobertura a todas las personas de edad igual o superior a 65 años, los beneficiarios de la ayuda social y todos los residentes de Québec, que no tienen acceso a un programa de seguro de medicación privado (aproximadamente un 40% a 45% de la población de Québec).

La MEDÉCHO ha mantenido bases de datos de los pacientes hospitalizados desde 1980, y contiene datos relativos a todas las hospitalizaciones de Québec, incluida la fecha y tipo de ingreso y de alta, el tipo de centro hospitalario, los diagnósticos principales y secundarios y los códigos de las intervenciones realizadas (con las correspondientes fechas de intervención). Desde 2006, los diagnósticos se codifican mediante la versión mejorada de la Clasificación Internacional de Enfermedades-10ª revisión-para Canadá (CIE-10-CA), y las intervenciones se codifican según la *Canadian Classification of Health Interventions*.

Por último, el ISQ administra la base de datos de causas de muerte, que contiene las estadísticas de vida, como la fecha de muerte, el código médico correspondiente a la causa subyacente de la muerte, y el centro en el que se ha producido la defunción. Cada una de estas bases de datos contiene el número de Seguridad Social (anonimizado) de la persona, que se asigna al nacer o en el momento de pasar a ser residente, se mantiene inalterado a lo largo de toda la vida de la persona, y se emplea para vincular los registros con los de las bases de datos

de RAMQ y los de MEDÉCHO. Se ha observado que la exactitud general de la vinculación entre la base de datos de prescripción y la base de datos de servicios médicos es del 98% (17,18).

POBLACIÓN EN ESTUDIO. Hemos identificado a todos los pacientes de edad ≥ 40 años con un primer diagnóstico hospitalario o ambulatorio de fibrilación auricular (código de CIE-10: I48) entre el 1 de enero de 2011, fecha en la que el dabigatrán fue el primer NACO introducido para el tratamiento de la FANV en Québec (las fechas de autorización del rivaroxabán y el apixabán en Québec fueron enero de 2012 y diciembre de 2012, respectivamente), y el 31 de diciembre de 2014. La inclusión en la cohorte se definió como la fecha del primer diagnóstico hospitalario o ambulatorio de fibrilación auricular. Si el diagnóstico tenía lugar durante la hospitalización, la inclusión en la cohorte se definía como la fecha de alta hospitalaria. En todos los miembros de la cohorte se exigió que hubieran dispuesto de cobertura de medicación de la RAMQ durante un mínimo de 1 año antes de la inclusión en la cohorte, con objeto de que hubiera una información inicial suficiente sobre las comorbilidades y el uso previo de medicación. Para confirmar que el diagnóstico de fibrilación auricular fuera nuevo (carácter incidente del diagnóstico) e incluir tan solo a pacientes con FANV, excluimos a todos los pacientes en los que había alguna mención de fibrilación auricular previa a la inclusión en la cohorte, así como a los que tenían antecedentes de valvulopatía mitral o aórtica, reparación valvular o hipertiroidismo. Con objeto de tener en cuenta tan solo a los individuos que iniciaron un tratamiento con anticoagulantes orales, excluimos también a los pacientes con una prescripción de cualquier anticoagulante oral en el año anterior a la inclusión en la cohorte. Por último, excluimos a los pacientes en los que se había utilizado un tratamiento antirretroviral o un tratamiento con isoniazida o amoxicilina/ácido clavulánico en los 3 meses previos a la inclusión en la cohorte, ya que estas medicaciones se han asociado a un notable aumento del riesgo de hepatotoxicidad (19); sin embargo, la prevalencia de su uso antes de la inclusión en la cohorte fue baja (**figura 1**).

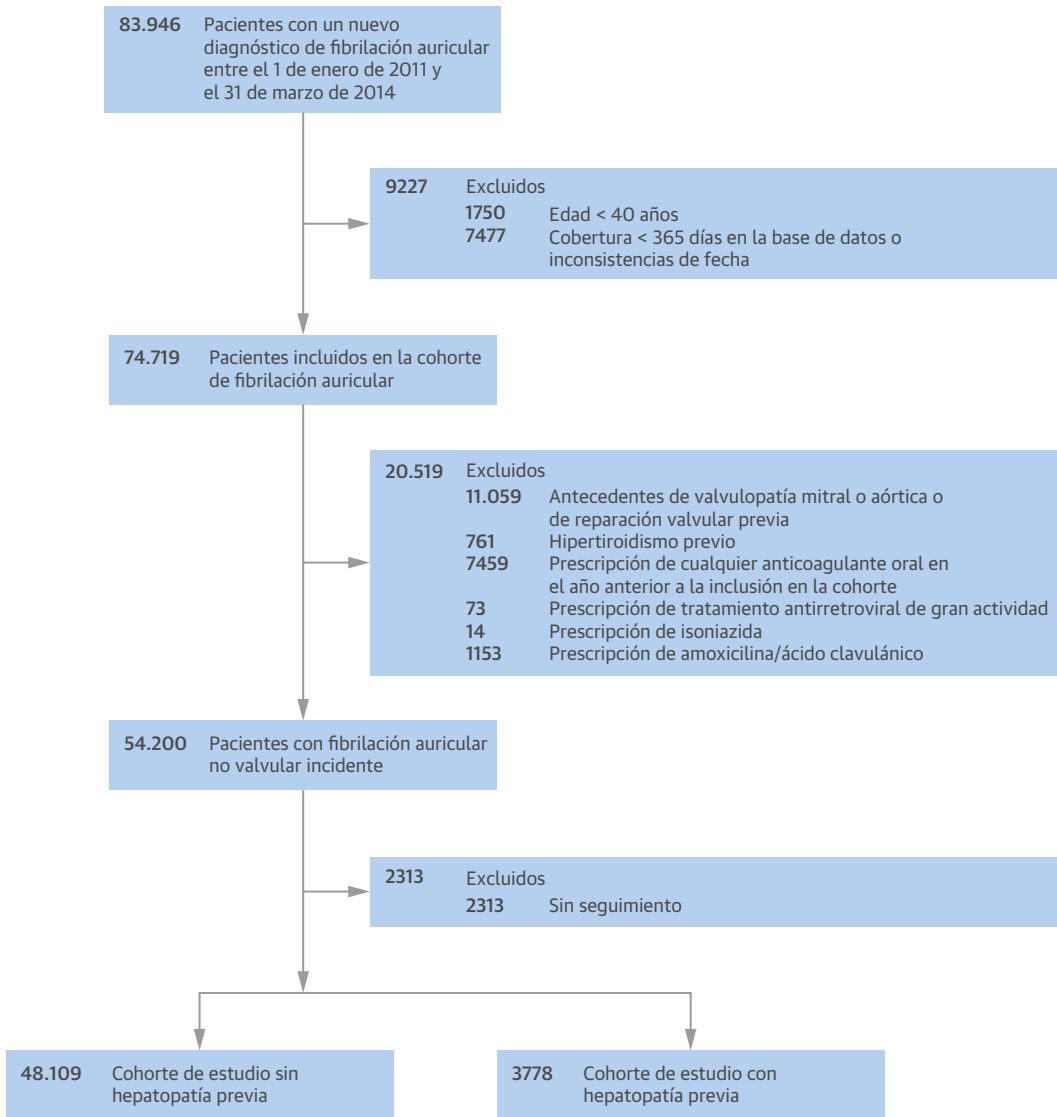
Dentro de esta cohorte, identificamos 2 subcohortes distintas, en función del estado hepático en el momento de la inclusión en la cohorte: 1) la subcohorte con hepatopatía previa la formaron todos los pacientes con FANV que tenían algún antecedente de hepatitis infecciosa, colangitis, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, hepatopatía alcohólica u otra hepatopatía tóxica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, tumores hepáticos malignos o benignos o trasplante hepático; y 2) la subcohorte sin hepatopatía previa la formaron el resto de pacientes con FANV. Se realizó un seguimiento de todos los individuos de la cohorte hasta la aparición de un evento de los resultados evaluados en el estudio (que se definen más adelante), la fecha de emigración del paciente, la salida del programa de medicación de prescripción, la muerte por una causa no hepática o el final del periodo de estudio (es decir, el 31 de diciembre de 2014), lo que sucediera antes.

EXPOSICIÓN. Se analizaron todas las prescripciones ambulatorias de NACO y AVK autorizados para la FANV en Québec durante el periodo de estudio y que llevaron a una dispensación durante el periodo de seguimiento. Se utilizó una definición de la exposición dependiente del tiempo, en la que cada día-persona de seguimiento se clasificó en una de las siguientes 4 categorías mutuamente excluyentes: uso actual de un NACO en monoterapia (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán), uso actual de un AVK en monoterapia, uso actual de 2 anticoagulantes orales o más, y ausencia de uso actual. Para todas las categorías, el tiempo-persona de exposición se definió mediante la duración de la prescripción más un margen adicional de 30 días. Así pues, se consideró que los pacientes tenían una exposición continua si la duración de una prescripción se solapaba con la fecha de la prescripción siguiente, utilizando el margen adicional en el caso de que 2 prescripciones sucesivas no se solaparan. Dado que los NACO constituyen una alternativa a los AVK (1), la categoría de referencia para todos los análisis fue la del uso actual de AVK.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El resultado de interés fue la lesión hepática grave, definida como una hospitalización por una lesión hepática o la muerte a causa de una lesión hepática, utilizando los respectivos códigos de la CIE-10 (K71, K72, K74.6, K75.9, K76.2, K76.9, Z944) en la MEDÉCHO (en cualquier lugar del registro de hospitalización) y en el ISQ (como causa subyacente de la muerte). Los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades se han utilizado satisfactoriamente con anterioridad para evaluar los resultados hepáticos adversos (20,21).

COVARIABLES. En todos los modelos se introdujo un ajuste respecto a los factores de riesgo que se sabe que se asocian a la lesión hepática y que podrían influir también en la decisión de iniciar un tratamiento con anticoagulantes orales. Los parámetros demográficos, consistentes en la edad, el sexo y el año de inclusión en la cohorte, se determinaron en el momento de la inclusión en la cohorte. La edad se introdujo en el modelo de un modo flexible, como variable continua, utilizando *splines* cúbicos restringidos, con 5 nudos de interior para tener en cuenta una posible relación no lineal con el resultado (22). En los modelos se utilizó también un ajuste respecto a la insuficiencia cardíaca congestiva, la dislipidemia y la

FIGURA 1 **Diagrama de flujo del estudio de pacientes con FANV con y sin hepatopatía previa**



FANV = fibrilación auricular no valvular.

diabetes mellitus registradas en cualquier momento anterior al de la inclusión en la cohorte, ya que estos trastornos se han asociado a la hepatopatía (23,24). Además, introdujimos un ajuste respecto al uso de paracetamol en el año anterior a la inclusión en la cohorte, ya que la hepatotoxicidad asociada al paracetamol es la causa más frecuente de lesión hepática inducida por medicamentos y la prevalencia de su uso en nuestra cohorte fue alta (**tabla 1**) (25). Por último, se aplicó un ajuste respecto al número de fármacos no anticoagulantes en el año anterior a la inclusión en la cohorte, como indicador indirecto de la salud general.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Utilizamos estadística descriptiva para resumir las características del conjunto de la cohorte y de las 2 subcohortes definidas según la existencia de una hepatopatía previa. Se calcularon para cada grupo de exposición las tasas de incidencia brutas para la lesión hepática grave con los intervalos de confianza (IC) del 95%, basándose en la distribución de Poisson. Utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox dependientes del tiempo para estimar los valores de *hazard ratio* (HR) y los IC 95% de la lesión hepática grave asociada al uso actual de NACO en comparación con el uso de AVK. Se introdujo en los modelos un ajuste respecto a los

posibles factores de confusión antes enumerados. Todos los análisis se realizaron por separado para las 2 subcohortes.

ANÁLISIS SECUNDARIOS. Llevamos a cabo 4 análisis secundarios. En primer lugar, evaluamos si había una relación de duración-respuesta entre el uso actual de NACO y la lesión hepática grave, clasificando el uso actual en categorías con 3 duraciones predefinidas (< 3, 3 a 6 y > 6 meses). En segundo lugar, evaluamos si el uso actual de cada NACO concreto se asociaba a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso actual de AVK. Para este análisis en la subcohorte con hepatopatía previa, se consideraron de forma agrupada los inhibidores de factor Xa rivaroxabán y apixabán, por motivos de potencia estadística. En tercer lugar, para investigar una posible modificación del efecto según la edad, evaluamos si el riesgo de lesión hepática grave asociado a los NACO difería en los pacientes de edad ≤ 75 años respecto a los pacientes de > 75 años. Por último, para investigar una posible modificación del efecto según el sexo, evaluamos si el riesgo de lesión hepática grave asociado a los NACO difería entre los dos sexos.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. Llevamos a cabo 8 análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de nuestros resultados. En primer lugar, para evaluar un posible error de clasificación de la exposición, repetimos el análisis principal utilizando un margen de tiempo adicional de 60 días y de 180 días entre las sucesivas prescripciones. En segundo lugar, utilizamos una definición más estricta de los resultados evaluados, teniendo en cuenta tan solo los diagnósticos de insuficiencia hepática (código de CIE-10: K72). En tercer lugar, introdujimos un ajuste para otras 16 variables con objeto de valorar la posibilidad de que hubiera factores de confusión adicionales (véase Métodos 1, online). En cuarto lugar, utilizamos el enfoque de puntuación de riesgo de enfermedad como método alternativo para el control de los factores de confusión (26). Se calculó la puntuación de riesgo de enfermedad con el empleo de una cohorte histórica de pacientes a los que se había diagnosticado una FANV entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010. Realizamos regresiones logísticas multivariantes para evaluar la asociación entre cada covariable utilizada en el análisis principal y la lesión hepática, y a continuación estimamos el riesgo de lesión hepática inicial en cada miembro de la cohorte de estudio. El modelo final de valoración del resultado se estratificó entonces según los quintiles de la puntuación de riesgo de enfermedad. En quinto lugar, llevamos a cabo un análisis mediante *propensity score*, en un nuevo intento de introducir un control respecto a los factores de confusión (27). Identificamos los pacientes de nuestra cohorte que iniciaron un tratamiento de anticoagulación oral con un NACO o un AVK, y definimos la inclusión en la cohorte como la fecha de la primera toma del NACO o el AVK después del diagnóstico de FANV. A continuación realizamos una regresión logística multivariante para estimar la probabilidad de recibir un NACO frente a la de un AVK, en función de todas las variables enumeradas en el artículo más la de "tiempo desde el diagnóstico de la FANV hasta el inicio del tratamiento" como covariable adicional. Eliminamos entonces los pacientes con distribuciones de *propensity score* no solapadas. El resto de pacientes fueron seguidos desde la inclusión en la cohorte hasta que pasaron de los NACO a los AVK o viceversa, hasta que abandonaron el tratamiento o hasta que presentaron un evento de la variable de valoración del resultado, lo que sucediera antes. Se permitió que los pacientes pasaran de un NACO a otro (por ejemplo, de dabigatrán a rivaroxabán) o de un AVK a otro durante el seguimiento. Por último, se estimó la HR de la lesión hepática con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste respecto a los quintiles de la *propensity*

TABLA 1 Parámetros demográficos y características clínicas en la situación inicial en los pacientes con y sin antecedentes previos de hepatopatía, con estratificación según el uso de medicamentos en el momento de la inclusión en la cohorte

	Cohorte completa	Uso en la inclusión en la cohorte*	
		Uso de NACO	Uso de AVK
Pacientes sin hepatopatía previa			
Total	48.109	7580	11.928
Edad, años	76,1 ± 10,7	75,6 ± 8,9	78,3 ± 8,9
Varones	23.244 (48,3)	3729 (49,2)	5662 (47,5)
Año de inclusión en la cohorte			
2011	14.751 (30,7)	1126 (14,9)	4390 (36,8)
2012	14.948 (31,1)	1818 (24,0)	4122 (34,6)
2013	14.695 (30,6)	3505 (46,2)	2860 (24,0)
2014	3715 (7,7)	1131 (14,9)	556 (4,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	7796 (16,2)	856 (11,3)	2427 (20,4)
Dislipidemia	14.376 (29,9)	1827 (24,1)	3848 (32,3)
Diabetes mellitus	12.714 (26,4)	1850 (24,4)	3729 (31,3)
Paracetamol	11.695 (24,3)	1459 (19,3)	3019 (25,3)
Número de fármacos no anticoagulantes	10,4 ± 6,6	9,4 ± 5,8	11,0 ± 6,4
Pacientes con hepatopatía previa			
Total	3778	285	735
Edad, años	75,3 ± 10,7	75,2 ± 9,9	76,5 ± 9,4
Varones	2083 (55,1)	159 (55,8)	398 (54,2)
Año de inclusión en la cohorte			
2011	1068 (28,3)	41 (14,4)	230 (31,3)
2012	1207 (32,0)	55 (19,3)	251 (34,2)
2013	1222 (32,4)	134 (47,0)	212 (28,8)
2014	281 (7,4)	55 (19,3)	42 (5,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1129 (29,9)	77 (27,0)	275 (37,4)
Dislipidemia	1677 (44,4)	128 (44,9)	412 (56,1)
Diabetes mellitus	1510 (40,0)	102 (35,8)	335 (45,6)
Paracetamol	1315 (34,8)	86 (30,2)	256 (34,8)
Número de fármacos no anticoagulantes	13,3 ± 7,8	11,8 ± 7,0	14,2 ± 7,5

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * Medido en los primeros 3 meses siguientes a la inclusión en la cohorte.

NACO = anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K; AVK = antagonistas de la vitamina K.

score, por separado para los pacientes con y sin hepatopatía previa. En sexto lugar, para evaluar la posibilidad de un factor de confusión que variara a lo largo del tiempo, repetimos el análisis principal, utilizando para ello un modelo de riesgos proporcionales de Cox estructural marginal (véase Método 2, online) (28). Por último, se llevó a cabo un análisis adicional teniendo en cuenta el riesgo en competencia debido a la muerte, con el empleo del modelo de subdistribución propuesto por Fine y Gray (29). Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) y el programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

De los 48.109 pacientes sin hepatopatía previa, 319 fueron hospitalizados o fallecieron a causa de la lesión hepática (tasa de incidencia cruda: 4,9 eventos por 1000 años-persona). Durante el seguimiento, 9137 pacientes iniciaron un tratamiento con NACO y 13.899 pacientes iniciaron un tratamiento con AVK. De entre los que iniciaron un tratamiento con un NACO, 489 (5,4%) cambiaron de tratamiento para pasar a un AVK, mientras que 3128 (22,5%) pacientes que iniciaron un tratamiento con un AVK cambiaron a un tratamiento de NACO. Además, hubo 266 hospitalizaciones o muertes debidas a lesión hepática en los 3778 pacientes con hepatopatía previa (tasa de incidencia bruta: 69,4 eventos por 1000 años-persona). Durante el seguimiento, 347 pacientes iniciaron un tratamiento con NACO y 859 pacientes iniciaron un tratamiento con AVK. De entre los que iniciaron un tratamiento con un NACO, 14 (4,0%) cambiaron de tratamiento para pasar a un AVK, mientras que 167 (19,4%) pacientes que iniciaron un tratamiento con un AVK cambiaron a un tratamiento de NACO.

TABLA 2 HR brutas y ajustadas para la asociación entre el uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave en los pacientes sin antecedentes previos de hepatopatía

Exposición*	Eventos	Años-persona	Tasa de incidencia (IC del 95%)†	HR bruta (IC del 95%)	HR ajustada (IC del 95%)‡
Uso actual de AVK	73	16.063	4,5 (3,6-5,7)	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Uso actual de NACO	44	11.180	3,9 (2,9-5,3)	0,89 (0,61-1,29)	0,99 (0,68-1,45)
Duración del uso de NACO					
< 3 meses	17	2967	5,7 (3,3-9,2)	0,84 (0,49-1,43)	0,95 (0,55-1,63)
3-6 meses	12	2179	5,5 (2,8-9,6)	1,44 (0,77-2,70)	1,60 (0,85-3,01)
> 6 meses	15	6035	2,5 (1,4-4,1)	0,71 (0,40-1,26)	0,79 (0,45-1,39)
Tipo de NACO					
Dabigatrán	26	7579	3,4 (2,2-5,0)	0,83 (0,53-1,30)	0,92 (0,59-1,44)
Rivaroxabán	16	3297	4,9 (2,8-7,9)	0,98 (0,57-1,69)	1,13 (0,65-1,97)
Apixabán	2	301	6,6 (0,8-24,0)	0,95 (0,23-3,88)	1,05 (0,25-4,34)

* En el modelo se tuvieron en cuenta el uso actual de una combinación de AVK y NACO y la ausencia de uso de todo anticoagulante oral, pero no se presentan en la tabla. † Por 1000 años-persona. ‡ Ajustado para la edad, el sexo, el año de la inclusión en la cohorte, la insuficiencia cardíaca congestiva, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el uso de paracetamol y el número de fármacos no anticoagulantes.

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

En la **tabla 1** se presentan las características de los pacientes con FANV tratados con un NACO frente a los tratados con un AVK en el momento de inclusión en la cohorte, según los antecedentes de hepatopatía previa. En ambas subcohortes, los pacientes tratados con NACO fueron de menor edad; tenían una menor probabilidad de presentar antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, dislipidemia o diabetes mellitus; y era menos probable que hubieran tomado paracetamol, en comparación con los pacientes tratados con AVK. Además, era más probable que hubieran sido incluidos en la cohorte en los 2 últimos años del periodo de estudio.

En la **tabla 2** se muestran los resultados relativos al uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave en la subcohorte de pacientes sin antecedentes previos de hepatopatía. El uso actual de NACO no se asoció a un mayor riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso actual de AVK considerados de forma global (tasas de incidencia brutas: 3,9 frente a 4,5 por 1000 años-persona; HR ajustada: 0,99; IC del 95%: 0,68 a 1,45), y para cada una de las 3 categorías de duración del uso especificadas *a priori*. Además, los análisis específicos para cada fármaco mostraron unos riesgos similares para el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán. La edad y el sexo no modificaron la asociación existente entre el uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave (tablas 1 y 2 online). Los resultados del análisis de sensibilidad se resumen en la **ilustración central** y se presentan detalladamente en las tablas 3 a 10 online. Globalmente, los resultados continuaron siendo coherentes con los del análisis principal, excepto por el análisis de sensibilidad en el que tan solo se tuvo en cuenta la insuficiencia hepática para definir el resultado a evaluar (HR ajustada: 0,59; IC del 95%: 0,30 a 1,16) (tabla 5 online). Sin embargo, este análisis con una definición más estricta del criterio de valoración del resultado se basó en un número bajo de eventos de exposición.

En la **tabla 3** se presentan los resultados relativos al uso de NACO en la subcohorte con antecedentes previos de hepatopatía. El uso actual de NACO se asoció a una disminución numérica, pero sin significación estadística, del riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso actual de AVK considerados de forma global (tasas de incidencia brutas: 24,5 frente a 44,8 por 1000 años-persona; HR ajustada: 0,68; IC del 95%: 0,33 a 1,37), y para la duración de uso < 3 y de 3 a 6 meses, pero no para la duración de uso de > 6 meses. Se observó también una disminución numérica, pero sin significación estadística del riesgo en los análisis específicos de cada fármaco por lo que respecta al dabigatrán y a los 2 inhibidores del factor Xa, rivaroxabán y apixabán. Sin embargo, los análisis de la relación entre duración y respuesta y los de los efectos de fármacos específicos se basaron en un número muy bajo de eventos de exposición. La edad y el sexo no modificaron la asociación existente entre el uso de NACO

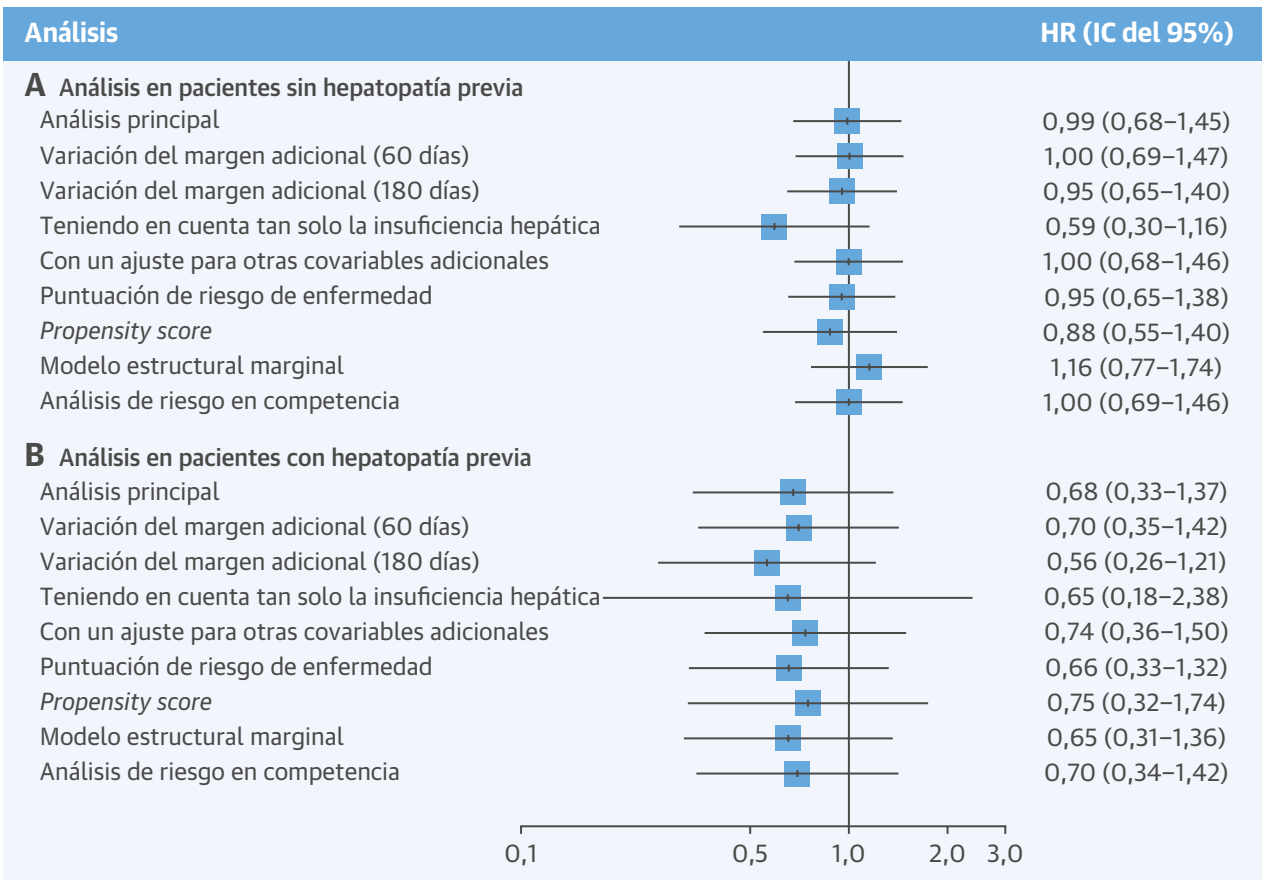
y el riesgo de lesión hepática grave (tablas 11 y 12 online). Los resultados de los análisis de sensibilidad continuaron siendo coherentes con los del análisis principal (tal como se resume en la **ilustración central**, y se presenta de manera detallada en las tablas 13 a 20 online).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó el riesgo de lesión hepática grave asociado al empleo de los NACO en las poblaciones específicas de pacientes con FANV sin antecedentes de hepatopatía previa y de pacientes con FANV con antecedentes de hepatopatía previa. En comparación con el uso de AVK, el uso de NACO no se asoció a un aumento del riesgo de lesión hepática grave, con independencia de los antecedentes hepáticos previos existentes en la situación inicial, y tanto para el conjunto de la población como en los distintos niveles de duración del uso o con los distintos fármacos considerados por separado. Los resultados de los análisis principales continuaron siendo coherentes en diversos análisis de sensibilidad.

Hasta la fecha, los resultados existentes respecto al potencial hepatotóxico de los NACO son contradictorios (3,4,11). Las presentaciones de casos y los análisis de datos de farmacovigilancia han sugerido un aumento del riesgo de los NACO, y en especial del rivaroxabán (3,4). Sin embargo, es posible que algunos problemas como la infranotificación general de los eventos adversos, un aumento selectivo de la notificación respecto a los fármacos recientemente autorizados, como los NACO, y el hecho de

ILUSTRACIÓN CENTRAL **NACO y lesión hepática: Gráficos de bosque para el análisis principal y todos los análisis de sensibilidad.**



Douros, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(10):1105-13.

(A) Gráfico de bosque con los valores de HR para la lesión hepática asociada al uso actual de NACO en comparación con el uso actual de AVK en el análisis principal y en todos los análisis de sensibilidad en pacientes sin hepatopatía previa. **(B)** Gráfico de bosque con los valores de HR para la lesión hepática asociada al uso actual de NACO en comparación con el uso actual de AVK en el análisis principal y en todos los análisis de sensibilidad en pacientes con hepatopatía previa. IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; NACO = anticoagulante oral no antagonista de vitamina K; AVK = antagonista de vitamina K.

TABLA 3 HR brutas y ajustadas para la asociación entre el uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave en los pacientes con antecedentes previos de hepatopatía

Exposición*	Eventos	Años-persona	Tasa de incidencia (IC del 95%)†	HR bruta (IC del 95%)	HR ajustada (IC del 95%)‡
Uso actual de AVK	36	804	44,8 (31,4–62,0)	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Uso actual de NACO	10	409	24,5 (11,7–45,0)	0,61 (0,30–1,23)	0,68 (0,33–1,37)
Duración del uso de NACO					
< 3 meses	3	119	25,2 (5,2–73,7)	0,34 (0,11–1,11)	0,38 (0,12–1,24)
3–6 meses	2	84	23,8 (2,9–86,0)	0,79 (0,19–3,32)	0,87 (0,21–3,64)
> 6 meses	5	206	24,3 (7,9–56,6)	0,99 (0,38–2,57)	1,11 (0,43–2,87)
Tipo de NACO					
Dabigatrán	5	272	18,4 (6,0–42,9)	0,51 (0,20–1,30)	0,57 (0,22–1,45)
Rivaroxabán/ apixabán	5	138	36,2 (11,8–84,6)	0,75 (0,30–1,92)	0,84 (0,33–2,16)

* En el modelo se tuvieron en cuenta el uso actual de una combinación de AVK y NACO y la ausencia de uso de todo anticoagulante oral, pero no se presentan en la tabla. † Por 1000 años-persona. ‡ Ajustado para la edad, el sexo, el año de la inclusión en la cohorte, la insuficiencia cardíaca congestiva, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el uso de paracetamol y el número de fármacos no anticoagulantes.

Abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

que los datos incluidos en las bases de datos de farmacovigilancia sean con frecuencia incompletos, limiten la validez de estas observaciones (30).

Recientemente, un estudio observacional ha mostrado una disminución del 43%, 12% y 30% del riesgo de lesión hepática asociado al dabigatrán, al rivaroxabán y al apixabán, respectivamente, en comparación con los AVK en pacientes con FANV (11). Sin embargo, los autores utilizaron una población formada por una combinación de pacientes con y sin hepatopatía previa (aproximadamente a un 5% de los pacientes se les había diagnosticado anteriormente una hepatopatía), de la que se excluyó tan solo a los pacientes con una hospitalización debida a lesión hepática en los 3 meses previos a la inclusión en la cohorte. En consecuencia, la modificación del efecto debida a la hepatopatía subyacente o el desvío de los AVK hacia los pacientes con hepatopatía subyacente, y por consiguiente con un mayor riesgo de sufrir una hepatopatía, podrían haber explicado estos resultados (12). Además, el uso de una definición de la exposición según el criterio de intención de tratar puede haber introducido una clasificación errónea de la exposición. En general, el enfoque de intención de tratar conduce a una clasificación errónea no diferenciada de la exposición, que causa un sesgo hacia el efecto nulo en las estimaciones del riesgo. Sin embargo, dado que el cambio de tratamiento de un AVK a un NACO se observa con más frecuencia que el cambio de un NACO a un AVK (31,32), no puede descartarse una clasificación errónea diferenciada de la exposición que dé lugar a un sesgo en las estimaciones del riesgo en el sentido contrario al del efecto nulo. Por último, la definición de la lesión hepática basada en los síntomas de baja especificidad, como la ictericia, y de posibles patologías extrahepáticas, como los trastornos de la vía biliar, puede haber introducido una clasificación errónea de los resultados, lo cual constituye otro posible origen de sesgo en los estudios de observación.

Nuestro estudio evaluó el riesgo de lesión hepática grave asociado al empleo de los NACO por separado en los pacientes con FANV con o sin antecedentes previos de hepatopatía. En consecuencia, los resultados del análisis de cada subcohorte pueden generalizarse a las respectivas poblaciones. Además, utilizamos una definición de la exposición dependiente del tiempo, lo cual atenúa la clasificación errónea de la exposición. Sin embargo, con objeto de tener en cuenta la posibilidad de que se produjera o se diagnosticara la lesión hepática después de suspender la administración del fármaco, utilizamos también un margen de tiempo adicional de 60 y de 180 días en los análisis de sensibilidad. Por último, nuestra definición de la lesión hepática grave se basó tan solo en patologías específicas del hígado que motivaron una hospitalización o la muerte, y ello reduce los errores de clasificación en cuanto al resultado evaluado.

En los pacientes con FANV y sin hepatopatía previa, observamos que los NACO no se asociaban a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en comparación con los AVK. En los pacientes con FANV con una hepatopatía previa, observamos una disminución numérica, pero sin significación estadística, del riesgo de lesión hepática grave asociada al uso de los NACO. Dado el pequeño tamaño de esta subcohorte, que motivó una menor precisión con unos IC del 95% relativamente amplios, no puede extraerse una conclusión sólida respecto a la posible seguridad de los NACO en comparación con los AVK. Una disminución del riesgo de lesión hepática con los NACO podría deberse a su menor grado de metabolismo hepático y eliminación en comparación con los AVK (3), dado que los fármacos con una menor intervención hepática en su farmacocinética se han asociado a una menor hepatotoxicidad (33). Sin embargo, el desvío antes mencionado de los AVK hacia los pacientes de alto riesgo podría haber explicado también los resultados. De hecho, dada la reciente preocupación surgida respecto a la posible hepatotoxicidad de los NACO, a diferencia del perfil de seguridad bien conocido de los AVK, que solo rara vez se han asociado a eventos adversos hepáticos (34,35), es posible que los médicos prescriban de manera preferente los AVK a los pacientes en los que perciben un mayor riesgo. Además, los pacientes en los que se prescribe por primera vez un NACO suelen ser de menor edad y gozar de mejor salud que los pacientes en los que se prescribe por primera vez un AVK (36,37), y esto se observó también en nuestro estudio.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. En primer lugar, evaluamos el riesgo de lesión hepática grave asociado al uso de NACO por separado en pacientes con

FANV con y sin antecedentes previos de hepatopatía. Por consiguiente, a la vez que aportan una evidencia indicativa de que el riesgo de hepatotoxicidad de los NACO en los pacientes con una función hepática inalterada es comparable al de los AVK, nuestros resultados son también una contribución valiosa para definir el perfil de riesgo de los NACO en los pacientes con un deterioro de la función hepática, dada la escasez de datos de seguridad clínica disponibles en el contexto de una hepatopatía subyacente (38). En segundo lugar, el contexto de base poblacional y los pocos criterios de exclusión aplicados durante la formación de la cohorte de nuestro estudio hacen que los resultados sean muy generalizables.

Nuestro estudio tiene también algunas limitaciones. En primer lugar, dado que la RAMQ no contiene valores analíticos, nuestra definición del resultado de valoración se basó tan solo en los códigos de la CIE-10 y no pudimos tener en cuenta las elevaciones de las enzimas hepáticas. Aunque es posible que esto haya reducido la sensibilidad de nuestra definición del resultado, incluimos tan solo casos de lesión hepática que hubiera requerido hospitalización o causado la muerte, y es más probable que esta información sea válida en las bases de datos (39). En consecuencia, no prevemos una clasificación errónea sustancial por lo que respecta al resultado evaluado. En segundo lugar, dado que se trata de un estudio de observación, es posible que haya factores de confusión residuales. Concretamente, el desvío de los pacientes de alto riesgo hacia los AVK podría ser una causa de sesgo. De hecho, los pacientes tratados con AVK fueron de mayor edad y presentaron una mayor prevalencia de factores de riesgo hepatotóxicos en la situación inicial. Con objeto de atenuar esta posible limitación, estratificamos a los pacientes en función de su estado hepático en la situación inicial e introdujimos un ajuste respecto a los posibles factores de confusión bien definidos. Asimismo, llevamos a cabo varios análisis de sensibilidad, por ejemplo con un ajuste para otras 16 covariables adicionales, con el empleo de la puntuación de riesgo de enfermedad y de la *propensity score* como métodos alternativos de controlar los factores de confusión, y con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estructural marginal para evaluar los posibles factores de confusión dependientes del tiempo; estos análisis produjeron unos resultados coherentes con los del análisis principal. Por último, dado el tamaño relativamente pequeño de la subcohorte con antecedentes previos de hepatopatía, no podemos descartar una disminución del riesgo de lesión hepática grave asociado al empleo de los NACO en esa población. Por otra parte, para estimar el efecto con NACO específicos y sobre todo para los 2 inhibidores del factor Xa rivaroxabán y apixabán, será necesario reproducir los resultados debido al bajo número de eventos de exposición.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados resultan tranquilizadores respecto a la seguridad hepática de los NACO. En comparación con los AVK, los NACO no se asociaron a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en los pacientes con FANV con o sin una hepatopatía diagnosticada con anterioridad. Así pues, el hígado no debe ser un elemento central en la toma de decisiones del médico respecto a la anticoagulación oral apropiada para la prevención del ictus en la FANV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Christel Renoux, Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, 3755 Cote Sainte-Catherine Road, H425.1, Montreal, Quebec H3T 1E2, Canadá. Correo electrónico: christel.renoux@mcgill.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO: En los pacientes con una fibrilación auricular recién identificada, el empleo de anticoagulantes orales con dianas específicas no se asocia a un mayor riesgo de lesión hepática que el de los AVK, con independencia de que el paciente tenga antecedentes de hepatopatía.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios más amplios para comparar los efectos de cada uno de los anticoagulantes orales con dianas específicas sobre la función hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962.

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

3. Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (NOACs). Drug Saf 2015;38:711-20.

4. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. Br J Clin Pharmacol 2015;80:285-93.

5. EMA. Xarelto: Annex I: summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed January 15, 2018.

6. EMA. Eliquis: Annex I: summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed January 15, 2018.

7. EMA. Pradaxa: Annex I: summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed January 15, 2018.

8. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005;293:690–8.

9. EMA. AstraZeneca withdraws its application for Ximelagatran 36-mg film-coated tablets. 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/02/WC5 00074073.pdf. Accessed January 15, 2018.

10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Europace 2015;17: 1467–507.

11. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. Heart 2017;103:834–9.

12. Raschi E, Ponti FD. Liver injury with direct-acting anticoagulants: has the fog cleared? Heart 2017;103:2010.

13. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. Arthritis and rheumatism 2009;61:300–4.

14. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:162–6.

15. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. JAMA 1997;277:722–7.

16. Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Long-term vitamin K antagonists treatment patterns of Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAF): a population-based cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:84.

17. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. J Clin Epidemiol 1995;48: 999–1009.

18. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. J Clin Epidemiol 2004;57:131–41.

19. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. Expert Opin Drug Saf 2007;6:6731–84.

20. Bui CL, Kaye JA, Castellsague J, et al. Validation of acute liver injury cases in a population-based cohort study of oral antimicrobial users. Curr Drug Saf 2014;9:23–8.

21. Nehra MS, Ma Y, Clark C, Amarasingham R, Rockey DC, Singal AG. Use of administrative claims data for identifying patients with cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2013;47:e50–4.

22. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. Stat Med 1989;8:551–61.

23. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126:137–45.

24. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. Clin Liver Dis 2002;6: 947–67, viii-ix.

25. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137:947–54.

26. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. Am J Epidemiol 2011;174: 613–20.

27. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. Stat Med 2007;26:20–36.

28. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology 2000;11:550–60.

29. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc 1999;94:496–509.

30. Almenoff J, Tonning JM, Gould AL, et al. Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. Drug Saf 2005;28:981–1007.

31. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol 2016;72:329–38.

32. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life Danish patients. J Am Heart Assoc 2017;6:e004517.

33. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. Hepatology 2010;51:615–20.

34. Ehrenforth S, Schenk JF, Scharrer I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. Semin Thromb Hemost 1999;25:79–83.

35. Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. Br J Clin Pharmacol 2015;79:988–99.

36. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2096–106.

37. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016;5: e003074.

38. Teschke R, Danan G. Drug-induced liver injury: is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue? Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13:425–38.

39. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:549–57.

PALABRAS CLAVE **fibrilación auricular, lesión hepática inducida por fármaco, anticoagulantes orales, estudio de base poblacional**

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

COMENTARIO EDITORIAL

Efectos hepatotóxicos de los nuevos anticoagulantes orales: falsa alarma o realidad

Andres Enriquez MD

En la última década, los nuevos anticoagulantes orales (non-vitamin K oral anticoagulants o NOACs) han reemplazado en gran medida a los antagonistas de la vitamina K para la prevención de accidente vascular cerebral (AVC) en la fibrilación auricular (FA) y para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso. Actualmente son 4 los agentes aprobados por la U.S. Food and Drug Administration y por la Agencia Europea de Medicamentos para estas indicaciones: dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), rivaroxaban (Xarelto, Bayer HealthCare AG), apixaban (Eliquis, Pfizer and Bristol-Myers Squibb) y edoxaban (Savaysa, Daiichi Sankyo). El dabigatran es un inhibidor competitivo directo de la trombina, mientras el rivaroxaban, apixaban y edoxaban inhiben el factor Xa y la actividad protrombinasa, evitando así la conversión de protombina en trombina. En FA no valvular, los NOACs se asocian a un riesgo menor o comparable de AVC, embolismo sistémico, sangramiento mayor y muerte, respecto a warfarina (1-4). En comparación con los antagonistas de la vitamina K, los NOACs tienen un efecto terapéutico más predecible, no requieren monitoreo de rutina del efecto anticoagulante, tienen menos interacciones potenciales con otros fármacos y no requieren restricción de alimentos que contienen vitamina K.

Debido a su mecanismo de acción, las complicaciones hemorrágicas son por lejos el efecto adverso más común de los NOACs, con una tasa anual de sangramiento mayor que oscila entre 2 y 3% en los estudios clínicos randomizados (1-4). Sin embargo los estudios clínicos a menudo son incapaces de detectar reacciones idiosincráticas a drogas, las cuales son eventos de baja frecuencia y no predecibles por las propiedades farmacológicas de la droga. Estas reacciones habitualmente son detectadas una vez que el fármaco se encuentra ya en el mercado y el monitoreo post-marketing cobra especial importancia para validar el perfil de seguridad de nuevas drogas. Es conocido que los pacientes de la "vida real" son más añosos, con más comorbilidades y polifarmacia que en estudios randomizados, los cuales además excluyen pacientes con disfunciones orgánicas significativas.

Uno de los posibles efectos adversos que ha despertado especial alarma en años recientes es el riesgo de daño hepático inducido por drogas, el cual abarca un amplio espectro de manifestaciones que van desde la elevación asintomática de las enzimas hepáticas hasta la falla hepática fulminante que requiere trasplante hepático. Ximelagatran, el primer inhibidor oral directo de la trombina, fue retirado del mercado el 2004, luego que estudios demostraran el riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de ximelagatran > 35 días (5). Durante los estudios fase III con los diferentes NOACs actualmente disponibles, la tasa de elevación de enzimas hepáticas fluctuó entre 0.1 y 1.0%, aunque no fue significativamente superior en comparación al grupo control (habitualmente warfarina o enoxaparina) (6). Con posterioridad a su ingreso al mercado, casos de hepatotoxicidad asociada a cada uno de los diferentes NOACs han sido descritos en reportes de casos y análisis de farmacovigilancia (7,8). El primer estudio observacional destinado a aclarar esta interrogante fue realizado por Alonso et al., quien analizó una cohorte de más de 100.000 nuevos usuarios de anticoagulantes por FA no valvular (9). Durante un seguimiento medio de 12 meses, 960 hospitalizaciones por daño hepático fueron reportadas (7.3 eventos por 1000 personas-año) y el riesgo fue, de hecho, menor en usuarios de NOACs que en pacientes tratados con warfarina (HR para dabigatran de 0.57 [0.46-0.71], para apixaban de 0.70 [0.50-0.97] y para rivaroxaban de 0.88 [0.75-1.03]).

En este número de *JACC en Español*, Douros et al. reportan los resultados de un estudio observacional realizado a partir de tres bases de datos de salud pertene-

Servicio de Arritmias, Hospital Guillermo Gran Benavente, Concepción, Chile.

cientes a la provincia canadiense de Quebec (10). En este estudio de cohorte retrospectivo se incluyeron todos los pacientes ≥ 40 años con un nuevo diagnóstico de FA no valvular y se analizaron las tasas de daño hepático severo, definido como aquel con resultado de hospitalización o muerte. El periodo de estudio abarcó desde enero de 2011 (fecha de introducción del primer NOAC, dabigatran) hasta diciembre de 2014, incluyendo 51.887 pacientes y 68.739 personas-año de seguimiento. Durante el seguimiento, 585 pacientes experimentaron el parámetro de valoración primario y el uso de NOACs no se asoció a un riesgo aumentado de daño hepático severo en comparación con los antagonistas de la vitamina K, tanto en pacientes con o sin enfermedad hepática preexistente (HR de 0.99 [0.68-1.45] y 0.68 [0.33-1.37], respectivamente).

La principal limitación del estudio radica en la falta de randomización propia de un diseño de cohorte retrospectivo. Los pacientes en el grupo tratado con NOACs eran más jóvenes y tenían menor prevalencia de factores de riesgo de daño hepático, tales como dislipidemia, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca congestiva, además de menor uso de acetaminofeno en el año previo al ingreso. Para minimizar el resultante sesgo de canalización, los autores realizaron ajuste por dichas variables de confusión y una serie de análisis de sensibilidad fueron ejecutados, los cuales fueron consistentes con los resultados del análisis primario. En segundo lugar, solo un 7% de los individuos incluidos tenía enfermedad hepática preexistente. La etiología y severidad del daño hepático (categoría Child-Pugh) no es reportada, por lo que los resultados en este grupo deben ser interpretados con precaución. En tercer lugar, la determinación de los parámetros de valoración se hizo en base a los códigos de la International Classification of Diseases (ICD-10), sin incluir mediciones de laboratorio, excluyendo así del análisis elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas.

Hasta la fecha, las conclusiones de análisis post-marketing a gran escala han sido consistentes respecto a la eficacia y seguridad de los NOACs en la "vida real", en línea con los resultados de los estudios randomizados. El presente estudio es valioso y tranquilizador en cuanto reafirma la seguridad hepática de los diferentes NOACs y tiene a disipar la alarma creada por reportes preliminares de hepatototoxicidad. Dicho esto y considerando la alta prevalencia de FA (1-2% de la población) y el hecho de que la gran mayoría de los pacientes son candidatos a terapia anticoagulante oral, más estudios de la "vida real" son bienvenidos y necesarios para replicar estos resultados. La evidencia es aún limitada en determinados grupos étnicos (no caucásicos), en pacientes con insuficiencia cardiaca y en otros contextos clínicos (tromboembolismo venoso). Es esperable que análisis de cohortes más grandes y más diversas vengan en el futuro a complementar la información entregada.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Andres Enriquez, MD. Servicio de Arritmias. Hospital Guillermo Gran Benavente, Concepción, Chile. Correo electrónico: andresaep@gmail.com. Fax: + 56-41-2687592. Tel: + 56-41-2722640

BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.

5. Lee WM, Larrey D, Olsson R, Lewis JH, Keisu M, Auclert L, Sheth S. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. Drug Saf. 2005;28(4):351-70.

6. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. Heart. 2014 Apr;100(7):550-6.

7. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, Moretti U, Moore N, De Ponti F. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. Br J Clin Pharmacol. 2015 Aug;80(2):285-93.

8. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). Drug Saf. 2015 Aug;38(8):711-20.

9. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, Bengtson LG, Chamberlain AM, Norby FL, Lutsey PL. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017 Jun;103(11):834-839.

10. Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 13;71(10):1105-1113.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER LTD.

VOL. 71, NO. 1, 2018
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.071

Infarto de miocardio silente y riesgo de insuficiencia cardíaca a largo plazo

El estudio ARIC

Waqas T. Qureshi, MD,[a] Zhu-Ming Zhang, MD, MPH,[b] Patricia P. Chang, MD, MHS,[c] Wayne D. Rosamond, PHD,[d] Dalane W. Kitzman, MD,[a] Lynne E. Wagenknecht, DRPH,[e] Elsayed Z. Soliman, MD, MSc, MS[a,b]

RESUMEN

ANTECEDENTES Aunque el infarto de miocardio silente (IMS) supone alrededor de la mitad del número total de infartos de miocardio (IM), el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) en los pacientes con IMS no está bien establecido.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar la asociación del IMS y el infarto de miocardio con manifestaciones clínicas (IMC) con la IC, en comparación con los pacientes sin IM.

MÉTODOS Se incluyó en este análisis a un total de 9243 participantes en el estudio ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities Study* que no presentaban enfermedad cardiovascular en la situación inicial (visita 1 del ARIC: 1987 a 1989). El IMS se definió como la presencia de signos electrocardiográficos de IM sin IMC después de la situación inicial y hasta la visita 4 del ARIC (1996 a 1998). Se registraron los episodios de IC a partir de la visita 4 del ARIC y hasta 2010, en los individuos que no presentaban IC antes de esa visita.

RESULTADOS Entre las visitas 1 y 4 del ARIC, se produjeron 305 IMS y 331 IMC. Después de la visita 4 del ARIC y durante una mediana de seguimiento de 13,0 años, hubo 976 eventos de IC. La tasa de incidencia de IC fue superior tanto en los participantes con IMC como en los que sufrieron un IMS, en comparación con los participantes sin IM (tasas de incidencia por 1000 años-persona de 30,4, 16,2 y 7,8, respectivamente; p < 0,001). En un modelo ajustado respecto a los parámetros demográficos y los factores de riesgo para la IC, tanto el IMS (*hazard ratio* [HR]: 1,35, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,02 a 1,78) como el IMC (HR: 2,85; IC del 95%: 2,31 a 3,51) se asociaron a un aumento del riesgo de IC, en comparación con la ausencia de IM. Estas asociaciones fueron uniformes en los diversos subgrupos de participantes, estratificados según varios factores predictivos del riesgo de IC. Sin embargo, el riesgo de IC asociada al IMS fue mayor en los pacientes de una edad inferior a la mediana (53 años) (HR: 1,66; IC del 95%: 1,00 a 2,75 frente a HR: 1,19; IC del 95%: 0,85 a 1,66, respectivamente; valor de p para la interacción global según el tipo de IM < 0,001).

CONCLUSIONES El IMS se asocia a un aumento del riesgo de IC. Serán necesarias nuevas investigaciones para examinar la relación costo-efectividad del *screening* del IMS como parte de la evaluación del riesgo de IC, y para identificar posibles tratamientos preventivos para reducir el riesgo de IC en los pacientes con IMS.
(J Am Coll Cardiol 2018;71:1-8) © 2018 American College of Cardiology Foundation.

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

[a]Department of Internal Medicine, Section on Cardiology, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, North Carolina; [b]Epidemiological Cardiology Research Center, Department of Epidemiology and Prevention, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; [c]Division of Cardiology, Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; [d]Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; y [e]Division of Public Health Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina. El estudio ARIC se lleva a cabo como estudio de colaboración con el respaldo de contratos del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (HHSN268201100005C, HHSN268201100006C, HHSN268201100007C, HHSN268201100008C, HHSN268201100009C, HHSN268201100010C, HHSN268201100011C y HHSN268201100012C). El Dr. Qureshi ha sido consultor de Medicure; y ha efectuado transacciones de acciones de Medtronic en los últimos 12 meses (en la actualidad no posee ninguna acción). Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 30 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 18 de octubre de 2017, aceptado el 19 de octubre de 2017.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

IMC, infarto de miocardio con manifestaciones clínicas

ECG, electrocardiograma

IC, insuficiencia cardíaca

ICFEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

ICFEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

HVI, hipertrofia ventricular izquierda

IMS, infarto de miocardio silente

La insuficiencia cardíaca (IC) es la evolución final de hasta un 15% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IM) (1–4). Es probable que la proporción que supone este segmento de la población aumente, ya que la supervivencia de los pacientes tras el IM ha mejorado de manera significativa en la última década (5). Hasta una tercera parte del millón de pacientes que son hospitalizados cada año por IC en los Estados Unidos tienen antecedentes de IM (6). Hay varios factores, como la recidiva de un IM, el remodelado ventricular, las complicaciones mecánicas del IM y el aturdimiento o la hibernación del miocardio, que conducen a la IC después del IM (7,8). Estos trastornos pueden haber sido clínicamente silentes y pueden pasar desapercibidos durante mucho tiempo.

El infarto de miocardio silente (IMS), definido por la presencia de signos de IM en el electrocardiograma (ECG) sin que haya antecedentes clínicos de IM, supone alrededor de la mitad del número total de IM (9). En estudios anteriores de diferentes poblaciones se ha observado que tanto el infarto de miocardio clínico (IMC) como el IMS se asocian a un mal pronóstico (9,10). Sin embargo, en la actualidad no está claro si el IMS se asocia a la IC de manera similar a lo que ocurre en el caso del IMC. Además, la prevalencia de la IC varía según el sexo y la raza y, por consiguiente, es posible que estos dos factores modifiquen la relación entre el IMS y la IC (11,12). Así pues, los objetivos de este estudio fueron examinar y comparar las asociaciones del IMS y el IMC con la IC en comparación con lo observado en los pacientes sin IM, y examinar la uniformidad de estas asociaciones en los subgrupos estratificados según el sexo y la raza, así como según los factores de riesgo para la IC.

MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. El estudio ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities Study,* es un estudio de cohorte prospectivo, de ámbito extrahospitalario, predominantemente birracial, que se diseñó para estudiar la aterosclerosis, sus resultados clínicos y las diferencias existentes en los factores de riesgo cardiovascular, la asistencia médica y la enfermedad, según la raza, el sexo, la ubicación y la fecha. Se ha publicado anteriormente una información detallada sobre el estudio ARIC (13). De forma resumida, entre 1987 y 1989 (visita 1 del ARIC, situación inicial), se reclutó para el estudio ARIC a 15.792 adultos (edad, 45 a 64 años) de 4 zonas de Estados Unidos (Washington County, Maryland; zonas residenciales de Minneapolis, Minnesota; Jackson, Missouri; y Forsyth County, North Carolina). Se realizó una entrevista telefónica y luego una visita en la consulta. Se llevaron a cabo nuevos exámenes en los periodos de 1990 a 1992 (visita 2), 1993 a 1995 (visita 3), 1996 a 1998 (visita 4) y 2011 a 2013 (visita 5). Los participantes fueron en su mayor parte individuos blancos en los centros de Washington County y Minneapolis, exclusivamente negros en Jackson, y de ambas razas en Forsyth County. El estudio fue aprobado por el consejo de revisión interno de cada uno de los centros de estudio. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Para los fines de este análisis, se tuvieron en cuenta todos los participantes en el ARIC en los que se dispuso de datos de ECG completos y de buena calidad en las visitas 1 a 4, así como de los eventos de valoración clínica posteriores a la visita 4. Se excluyó a los siguientes participantes: 47 en los que la raza indicada no era ni afroamericana ni blanca; 565 participantes con datos de ECG que no eran interpretables para el diagnóstico del IM debido a mala calidad o códigos de supresión según la clasificación de ECG de Minnesota; 3775 en los que no se dispuso de ECG en ninguna de las 4 primeras visitas del ARIC, incluidos los que fallecieron durante ese periodo de tiempo; 201 en los que no se disponía de información sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la situación inicial utilizados en los modelos; y 119 en los que no se disponía de datos de seguimiento respecto a la IC. Excluimos también a 1706 participantes con antecedentes de una ECV prevalente en la situación inicial, la cual se definió por la presencia de signos de IM en el ECG o de antecedentes descritos por el paciente de IM diagnosticado por un médico, cirugía de bypass arterial coronario, angioplastia coronaria, IC o ictus. Por último, excluimos 136 casos con IC que se dieron entre las visitas 1 y 4 del ARIC. Tras todas las exclusiones (n = 6549), quedaron un total de 9243 participantes que se incluyeron en el análisis.

COVARIABLES EN LA SITUACIÓN INICIAL. Se determinó, mediante la autonotificación del propio participante, la edad, sexo, raza y tabaquismo en la situación inicial (visita 1). Se calculó el índice de masa corporal mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado. Se obtuvieron muestras de sangre tras un periodo de 12 horas de ayuno, y se examinaron en un laboratorio central. La diabetes mellitus se definió como un nivel de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (o una glucemia sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dl), un diagnóstico de diabetes mellitus realizado por un médico, según lo notificado por el propio participante, o el uso de medicación antidiabética. La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o el uso de medicación para reducir la presión arterial. El uso de medicación se determinó según la información aportada por el participante

respecto a los medicamentos tomados durante las últimas 2 semanas y mediante un examen de los medicamentos traídos por los participantes a la visita. Cada medicación fue codificada por entrevistadores adecuadamente capacitados y titulados, con el empleo de un sistema informatizado de clasificación de los medicamentos. Los datos de frecuencia cardíaca se obtuvieron a partir del ECG de la situación inicial.

IMS E IMC. El IMS se definió por la presencia de signos electrocardiográficos de un IM de nueva aparición en la visita 2, 3 o 4 del ARIC, que no se observaban en la visita inicial (visita 1), sin que hubiera habido un IMC documentado. Los IMC fueron validados mediante el examen de un médico, basándose en el dolor torácico, los niveles de biomarcadores/enzimas determinados en las hospitalizaciones, los signos del ECG, incluida la aparición de una onda Q patológica, los antecedentes clínicos de enfermedad coronaria y otras informaciones relacionadas. Todos los eventos causantes de hospitalización se clasificaron como IM definitivo, IM probable, sospecha de IM o ausencia de IM. Anteriormente se ha publicado una información detallada, así como los criterios específicos de validación (14). En este análisis se combinaron los IM definitivos y probables para definir el IMC. Los IMC hospitalizados clasificados como definitivos cumplían ≥ 1 de los siguientes criterios: patrón de ECG diagnóstico evolutivo, patrón de ECG diagnóstico y enzimas anormales o dolor cardiaco y enzimas anormales, más patrón de ST-T evolutivo o patrón de ECG equívoco. Los IM hospitalizados probables cumplían ≥ 1 de los siguientes criterios, sin que hubiera una evidencia suficiente para establecer un IM hospitalizado definitivo: dolor cardiaco y enzimas anormales, dolor cardiaco y enzimas equívocas y o bien un patrón ST-T evolutivo o bien un patrón de ECG diagnóstico, o enzimas anormales y un patrón de ST-T evolutivo (14). En los participantes que presentaron tanto un IMS como un IMC entre las visitas 1 y 4 del ARIC se consideró que había habido un IMC.

Un personal adecuadamente capacitado obtuvo un ECG de 12 derivaciones simultáneas estándar de 10 s en reposo en todos los participantes, con el empleo de aparatos de ECG idénticos (MAC PC, Marquette Electronics Inc., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos) en todas las consultas clínicas. Estos ECG fueron evaluados en un laboratorio central de ECG (inicialmente en la Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canadá, y más tarde en el Epidemiological Cardiology Research Center, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos), en el que se realizó un examen visual de la calidad y los errores técnicos en todos los ECG. Los signos electrocardiográficos de IM se definieron con el empleo de las clasificaciones de ECG del Código de Minnesota (MC), en función de la nueva aparición de una anomalía mayor de la onda Q/QS (MC 1.1 o 1.2) o una anomalía menor de la onda Q/QS (MC 1.3) junto con una anomalía mayor del ST-T (MC 4.1, 4.2, 5.1 o 5.2) (15,16).

DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA. La IC incidente se definió como el primer evento de hospitalización por IC, según el código de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión (CIE-9) 428 (428.0 a 428.9) como un diagnóstico en cualquier posición del orden diagnóstico. Estos códigos diagnósticos se obtuvieron durante la vigilancia retrospectiva de las altas hospitalarias, un certificado de defunción en el que se indicara una muerte por IC en cualquier posición del orden de causas o un certificado de defunción con un código 428 de la CIE-9 o un código I-50 de la CIE-10 en cualquiera de los diagnósticos enumerados o las causas subyacentes de muerte indicadas en el certificado de defunción (17).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se comparación las características iniciales según la presencia y tipo de IM (IMC, IMS y ausencia de IM). La significación estadística de las variables discretas se evaluó con la prueba de χ^2 y se utilizó un análisis de la varianza o la prueba de t de Student para las variables continuas.

Se calcularon las tasas de incidencia acumulada de IC por 1000 años-persona después de la visita 4 en los participantes en el ARIC que presentaron un IMS o un IMC (en comparación con los que no sufrieron un IM) entre las visitas 1 y 4. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para calcular la incidencia acumulada de IC estratificada según las categorías establecidas respecto al IM y se compararon las diferencias en las estimaciones con el empleo del método de orden logarítmico (*log-rank*). El tiempo de seguimiento se definió como el transcurrido entre la visita 4 y el diagnóstico de IC, la muerte, la pérdida del seguimiento o el final del seguimiento (31 de diciembre de 2010).

Después de evaluar el cumplimiento de los supuestos de riesgos proporcionales, se utilizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para examinar la asociación del IMC y el IMS (en comparación con la ausencia de IM) con la IC en modelos ajustados de la siguiente forma: modelo 1 ajustado respecto a las características demográficas (edad, sexo y raza); y modelo 2 ajustado respecto a las variables del modelo 1 y también respecto a los componentes clínicos de la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC (índice de masa corporal, tabaquismo, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, uso de medicación para reducir la presión arterial y diabetes mellitus) (18). Dado que excluimos a los participantes con enfermedad coronaria, no introdujimos un ajuste respecto a este factor, aun cuando es uno de los componentes de la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC (18). Los participantes fueron censurados para el análisis

TABLA 1 Características de los participantes en la situación inicial (visita 1 del estudio ARIC, 1987 a 1989) según la categoría de IM

	Sin IM (n = 8607)	IM silente (n = 305)	IM clínico (n = 331)	Valor de p*
Edad, años	54,0 ± 5,6	55,0 ± 5,9	55,0 ± 5,6	< 0,001
Mujeres	5063 (59)	133 (44)	87 (26)	< 0,001
Afroamericanos	1771 (21)	69 (23)	48 (15)	0,017
Frecuencia cardíaca, latidos/min	65,6 ± 9,6	66,9 ± 10,5	65,3 ± 9,6	0,045
Tabaquismo				< 0,001
Fumador actual	1770 (21)	75 (25)	95 (29)	
Exfumador	2800 (32)	96 (31)	124 (37)	
No ha fumado nunca	4030 (47)	134 (44)	111 (34)	
Índice de masa corporal, kg/m^2	27,0 ± 5,0	29,0 ± 5,6	28,0 ± 4,2	< 0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	118 ± 17	125 ± 19	125 ± 19	< 0,001
Hipertensión	2280 (27)	121 (40)	130 (39)	< 0,001
Uso de medicación para reducir la presión arterial	1910 (22)	102 (33)	99 (30)	< 0,001
Diabetes	620 (7,3)	51 (17)	48 (15)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * Valor de p para la comparación de los 3 grupos con el empleo de un análisis de la varianza y la prueba de χ^2 para las variables continuas y discretas, respectivamente.

IM = infarto de miocardio.

en el momento de la IC, la muerte o el 31 de diciembre de 2010, lo que sucediera antes.

Se realizaron también análisis de subgrupos de los participantes en el estudio estratificados según los componentes clínicos de la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC, en modelos ajustados de un modo similar al del modelo 2, y se calcularon los valores de p para la interacción en cada subgrupo. Para los fines del análisis de subgrupos, utilizamos la hipertensión para reemplazar la presión arterial sistólica y el uso de medicaciones para reducir la presión arterial. Utilizamos también la mediana de edad (53 años), en vez de 65 años que sugiere la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC, debido al bajo número de participantes con IMS que tenían más de 65 años de edad. Por otra parte, utilizamos el IMC de 25 kg/m^2 y la frecuencia cardíaca de 60 latidos/min como valores de corte, según lo sugerido por la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC (18). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, Estados Unidos). Se consideró significativo un valor de p bilateral < 0,001 para los efectos principales y las interacciones.

RESULTADOS

En total, se incluyó en el análisis a 9243 (media de edad 53,7 ± 5,7 años, 57,2% de mujeres, 20,4% de afroamericanos) participantes. En la **tabla 1** se indican las características en la situación inicial, estratificadas según las categorías de IM. En comparación con el grupo de IMC, el grupo de IMS incluía un mayor número de mujeres, individuos afroamericanos y no fumadores. Tal como se preveía, los grupos de IMC e IMS tuvieron una mayor prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria que el grupo sin IM.

Durante una mediana de seguimiento de 13,0 años (intervalo intercuartil: 12,2 a 13,9 años), hubo 976 casos de IC: 104 casos de IC en el de IMC, 54 en el grupo de IMS y 818 en el grupo sin IM. La tasa de incidencia de IC fue mayor tanto en los participantes con IMC como en los que sufrieron un IMS, en comparación con los participantes sin IM (tasas de incidencia por 1000 años-persona de 30,4, 16,2 y 7,8, respectivamente; p < 0,001). En la **ilustración central** se muestra la incidencia acumulada de IC estratificada según las categorías de IM.

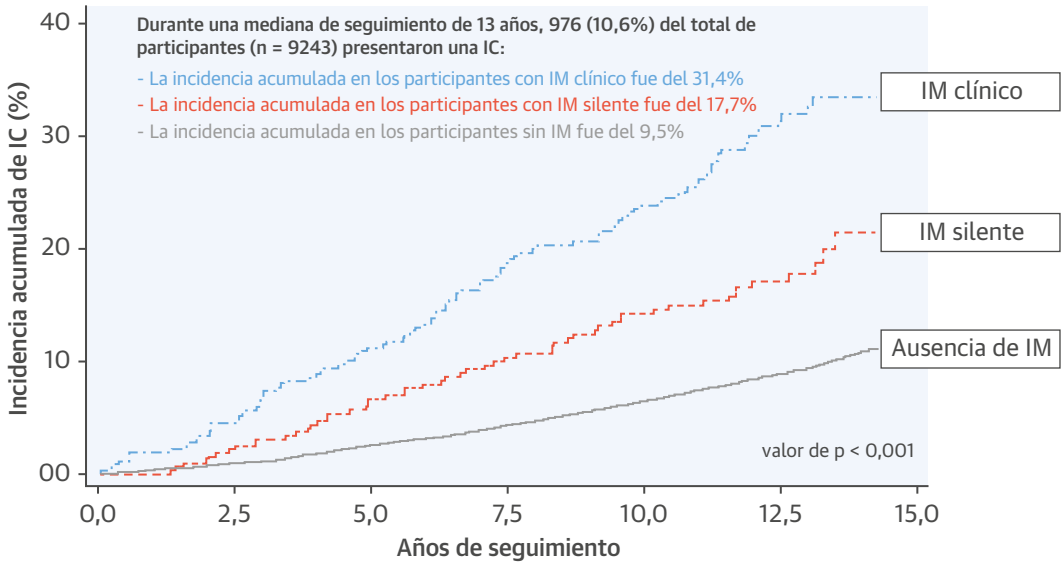
En los modelos de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste multivariable, tanto el IMC como el IMS, en comparación con la ausencia de IM, mostraron una asociación significativa con la IC, que era independiente de los parámetros demográficos y los factores de riesgo clínicos (**tabla 2**). Sin embargo, la magnitud del riesgo de IC asociado al IMC fue mayor que el riesgo asociado al IMS.

En la **figura 1** y en la tabla 1 online se muestran análisis de subgrupos estratificados según los parámetros demográficos y los factores de riesgo de IC. Según se observa, el patrón de las asociaciones entre la categoría de IM y la IC fue uniforme en estos subgrupos, es decir, no hubo una modificación del efecto de la raza, la diabetes, la hipertensión o la frecuencia cardíaca en cuanto a la asociación entre el IM o su tipo y la IC. Sin embargo, hubo una modificación del efecto de la edad: el riesgo de IC asociado a un IMS fue mayor en los pacientes de menor edad que en los de edad igual o superior a la mediana (p de interacción global según el tipo de IM < 0,001). Además, el riesgo de IC asociada al IMS fue ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres (p de interacción global según el tipo de IM = 0,093), en los pacientes con sobrepeso en comparación con los de peso normal (p de interacción global según el tipo de IM = 0,093), y en los pacientes que no habían fumado nunca en comparación con los fumadores actuales y los exfumadores (p de interacción global según el tipo de IM = 0,076).

DISCUSIÓN

En este análisis basado en el estudio ARIC, hemos observado que el IMS se asocia a un aumento del riesgo de IC que es independiente de los factores de riesgo de la IC (**ilustración central**). El IMC se asoció también a la IC, y esta asociación fue más intensa que la observada con el IMS. La IC se ha definido como una pandemia mundial, dado que afecta a alrededor de 26 millones de personas en todo el mundo (19). En la actualidad, en los Estados Unidos hay 5,7 millones de personas con IC, y se prevé que al llegar al año 2030 habrá más de 8 millones de per-

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Riesgo de IC asociado a diferentes patrones de IM**



Qureshi, W.T. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):1-8.

Incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca (IC) estratificada según la categoría de infarto de miocardio (IM).

sonas con este trastorno (20). En consecuencia, la identificación de nuevos posibles mecanismos que contribuyan a causar esta pandemia es de enorme importancia. Aunque serán necesarias nuevas investigaciones para examinar la relación costo-efectividad del *screening* del IMS como parte de la evaluación del riesgo de IC, creemos que nuestro estudio aporta perspectivas novedosas respecto a un factor contribuyente en la pandemia de IC que no se ha tenido en cuenta y que puede ser abordado.

El IMS se describió por primera vez en 1949 y luego fue caracterizado con mayor detalle en el *Framingham Heart Study* en 1959 (21,22). Su prevalencia en la población general oscila entre el 0,3% y el 4,8% (23–29). Se sabe que determinados subgrupos, como los ancianos, las personas con diabetes y las mujeres, tienen una prevalencia superior de hasta un 15% (25,30,31). Estos subgrupos tienen también un riesgo superior de eventos adversos. En los individuos con IM, el IMS constituye hasta un 50% del número total de IM (30,32), y se asocia a un aumento del riesgo de reinfarto (30), otra enfermedad coronaria, muerte súbita cardíaca o mortalidad por cualquier causa (24). Que nosotros sepamos, este estudio es el primero que aporta una evidencia indicativa de que el IMS se asocia también a un aumento del riesgo de IC. Nuestro análisis de subgrupos pone de relieve que el riesgo de IC asociada al IMS es mayor en los individuos de menor edad, aunque estos pueden estar menos expuestos al IMS. Otros subgrupos de interés en los que se observó una modificación limítrofe del efecto son los de los pacientes con sobrepeso: hubo una asociación más intensa del IMS con la IC en los individuos con sobrepeso que en los que tenían un peso normal. Esto podría explicarse probablemente por el riesgo adicional que supone la obesidad en cuanto a la IC. Además, se observó una modificación limítrofe del efecto por lo que respecta al tabaquismo, con una asociación más intensa en los individuos que no habían fumado nunca que en los fumadores actuales y una posición intermedia de los exfumadores. Serán precisas nuevas investigaciones para determinar si esto se debe a un sesgo de supervivencia o a un resultado casual.

A pesar de que los varones tienen un riesgo de IC superior al de las mujeres, en nuestro estudio la asociación de los diferentes tipos de IM con la IC no mostró diferencias significativas en función del sexo. De hecho, hubo una tendencia a que las mujeres tuvieran un mayor riesgo de IC asociado al IMS en comparación con los hombres (p de interacción global según el tipo de IM = 0,093). En el estudio PREVEND (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*), los hombres tuvieron una mayor probabilidad de presentar IC superior a la de las mujeres, pero estas presentaron un riesgo superior de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) (33). Esta observación, junto con el concepto de que la enfermedad coronaria (de la que forma parte el IMS) constituye un factor de riesgo establecido para la ICFEp (34,35), sugiere que el examen de los tipos de IC junto con los tipos de IM puede aportar más luz sobre la posibilidad de que exista

TABLA 2 Asociaciones entre el tipo de IM y la insuficiencia cardíaca incidente

	Participantes, n	Eventos, n	Tasa de incidencia, 1000 años-persona	Modelo 1* HR (IC del 95%)	Valor de p	Modelo 2† HR (IC del 95%)	Valor de p
Ausencia de IM	8607	818	7,8	1,00 (Ref)		1,00 (Ref)	–
IM silente	305	54	16,2	1,85 (1,40-2,44)	< 0,001	1,35 (1,02-1,78)	0,035
IM clínico	331	104	30,4	3,49 (2,83-4,30)	< 0,001	2,85 (2,31-3,51)	< 0,001

* Modelo 1 ajustado para la edad, el sexo y la raza. † Modelo 2 ajustado para las variables del modelo 1 más el índice de masa corporal, el tabaquismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, el uso de medicaciones para reducir la presión arterial y la diabetes mellitus.

IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; IM = infarto de miocardio.

una modificación del efecto según el sexo en cuanto a la asociación entre el IMS y la IC. De igual modo, Hebert *et al.* (36) observaron que los pacientes afroamericanos con ICFEp tienden a presentar una prevalencia de IM basado en el ECG inferior a la de los pacientes blancos, si bien los primeros tienen un riesgo superior de IC global. Esto puede explicar en parte la asociación ligeramente mayor, no significativa, entre el IMS y la IC en los individuos blancos en comparación con los negros en nuestro análisis. Serán necesarios nuevos estudios para examinar las diferencias de sexo y edad en la asociación entre el IM (clínico y silente) y diferentes tipos de IC (ICFEp y ICFEr), con objeto de examinar la modificación del efecto de la raza y el sexo en la asociación del IMS con la IC.

No es de extrañar que el IMC tenga una asociación con la IC más intensa que la que muestra el IMS: Los cambios del ECG correspondientes a una cascada isquémica en el miocardio podrían preceder a los síntomas clínicos (37). En consecuencia, es posible que el IMS corresponda a cambios más leves o anteriores, que se produzcan antes de la aparición del IMC o la IC. Además, es posible que los pacientes con IMC puedan tener un tamaño del infarto superior al de los pacientes con IMS, con lo cual el IMS causaría un grado de insulto miocárdico inferior. Es decir, es probable que el IM que se mantiene silente sea de pequeño tamaño o subclínico y, por lo tanto, no afecta al miocardio de manera tan importante como un IMC, lo cual podría explicar el riesgo superior de IC con el IMC en comparación con el IMS.

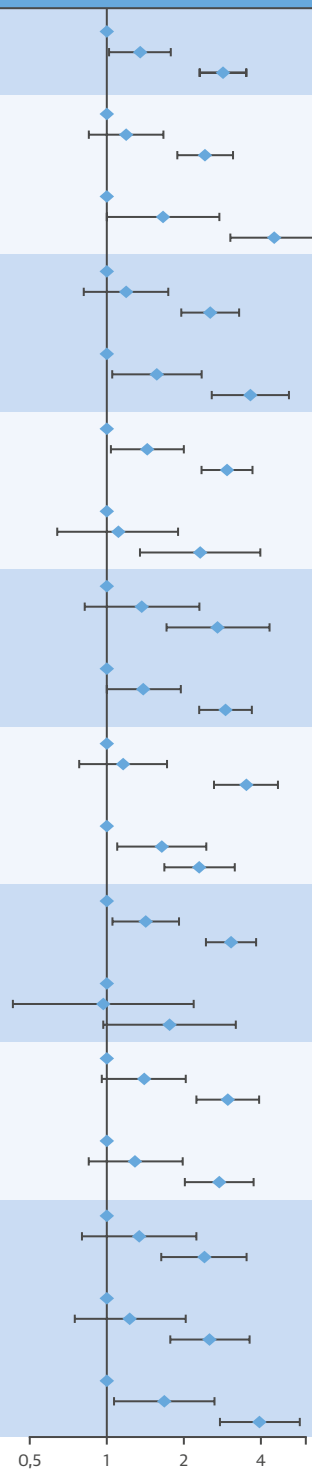
Recientemente, el aumento de la esperanza de vida y la mejor asistencia de los pacientes tras un IM en los Estados Unidos han conducido a un aumento de la IC (6). La detección temprana de la IC antes de que haya alteraciones fisiológicas y estructurales manifiestas puede conducir a un mejor resultado clínico (38). Así pues, la detección precoz de los factores de riesgo brinda la posibilidad de reducir al mínimo la carga de mortalidad, morbilidad y costos de asistencia sanitaria relacionados con la IC. A este respecto, nuestro estudio aporta una evidencia indicativa de un nuevo factor de riesgo que puede pasar desapercibido en la asistencia ordinaria. Dado que el ECG es una herramienta de fácil acceso y con una elevada fiabilidad interevaluadores, el IMS podría identificarse con facilidad como factor de riesgo subclínico. Aunque el tratamiento basado en las guías desempeña un papel claro en la prevención de la futura IC en los pacientes con un IMC y forma parte, por lo tanto, de las medidas básicas de calidad de la asistencia (39,40), no se sabe si ese beneficio se da o no en las personas con un IMS. Así pues, el IMS podría considerarse un trastorno para el estadio A de IC (es decir, riesgo de IC) de *American College of Cardiology/American Heart Association* (41). Serán necesarios nuevos estudios para evaluar los posibles efectos favorables de un *screening* para el IMS y establecer si el tratamiento basado en las guías permite mejorar los resultados obtenidos en los pacientes con IMS del mismo modo que en los pacientes con IMC.

LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO. Como en otros estudios de diseño similar, continúa existiendo la posibilidad de factores de confusión residuales a pesar del ajuste respecto a varios de ellos. El hecho de que no se detectaran interacciones significativas en los análisis de subgrupos podría estar relacionado con la falta de potencia estadística debido al pequeño tamaño muestral de los subgrupos. Además, el hecho de incluir tan solo a individuos blancos o negros limita la posibilidad de generalización de nuestro estudio a otras razas/orígenes étnicos. Dado que el diagnóstico de IMC no se basa en ensayos de troponina de alta sensibilidad, es posible que la prevalencia del IMC se infravalorara en el estudio ARIC. Sin embargo, no se dispuso de la troponina hasta 1998, que es cuando finalizó nuestro periodo de identificación del IMS. Por último, la IC se ha basado en casos hospitalizados y en el uso de los códigos de la CIE-9 y la CIE-10, y no fue validada por un examen del diagnóstico de IC por un médico, por lo que podría haber errores de clasificación y una infravaloración de la incidencia real de la IC; sin embargo, el uso de los eventos de IC con hospitalización tiene una elevada especificidad diagnóstica en el estudio ARIC, tal como se ha observado anteriormente (17).

Los puntos fuertes del estudio son la población birracial en la que estaban bien representadas las mujeres, el seguimiento a largo plazo y las variables y parámetros de valoración del resultado bien evaluados, incluidos los datos de ECG determinados en un centro de interpretación electrocardiográfica centralizado.

FIGURA 1 **Asociaciones entre el tipo de IM y la insuficiencia cardíaca incidente en los subgrupos**

Subgrupo			Número de participantes/ evento (%)	HR (IC del 95%)	*Valor de p*	*Valor de p para la interacción*
Todos los participantes		*Ausencia de IM*	*8607/818 (9,5)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*305/54 (17,7)*	1,35 (1,02-1,78)	0,035	N.D.
		IM clínico	*331/104 (31,4)*	2,85 (2,31-3,51)	<0,001	
Edad (años)	≥53	*Ausencia de IM*	*4611/602 (13,1)*	(Ref.)	--	<0,001
		IM silente	*191/37 (19,4)*	1,19 (0,85-1,66)	0,308	
		IM clínico	*213/73 (34,3)*	2,42 (1,89-3,11)	<0,001	
	<53	*Ausencia de IM*	*3996/216 (5,4)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*114/17 (14,9)*	1,66 (1,00-2,75)	0,052	
		IM clínico	*118/31 (26,3)*	4,51 (3,04-6,68)	<0,001	
Sexo	Varones	*Ausencia de IM*	*3544/359 (10,1)*	(Ref.)	--	0,093
		IM silente	*172/29 (16,9)*	1,19 (0,81-1,74)	0,396	
		IM clínico	*244/68 (27,9)*	2,54 (1,95-3,29)	<0,001	
	Mujeres	*Ausencia de IM*	*5063/585 (8,6)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*133/39 (16,5)*	1,57 (1,05-2,35)	0,029	
		IM clínico	*87/89 (31,5)*	3,64 (2,58-5,14)	<0,001	
Raza	Blancos	*Ausencia de IM*	*6836/585 (8,6)*	(Ref.)	--	0,304
		IM silente	*236/39 (16,5)*	1,44 (1,04-2,00)	0,028	
		IM clínico	*283/89 (31,5)*	2,95 (2,35-3,71)	<0,001	
	Negros	*Ausencia de IM*	*1771/233 (13,2)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*69/15 (21,7)*	1,11 (0,64-1,90)	0,719	
		IM clínico	*48/15 (31,3)*	2,32 (1,35-3,97)	<0,001	
Diabetes	Presente	*Ausencia de IM*	*620/160 (25,8)*	(Ref.)	--	0,243
		IM silente	*51/17 (33,3)*	1,37 (0,82-2,30)	0,232	
		IM clínico	*48/22 (45,8)*	2,71 (1,71-4,31)	<0,001	
	Ausente	*Ausencia de IM*	*7925/646 (8,2)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*254/37 (14,6)*	1,39 (1,00-1,94)	0,053	
		IM clínico	*282/82 (29,1)*	2,91 (2,30-3,69)	<0,001	
Hipertensión	Presente	*Ausencia de IM*	*2280/364 (16,0)*	(Ref.)	--	0,270
		IM silente	*121/27 (22,3)*	1,16 (0,78-1,72)	0,466	
		IM clínico	*130/58 (44,6)*	3,51 (2,63-4,66)	<0,001	
	Ausente	*Ausencia de IM*	*6318/453 (7,2)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*183/26 (14,2)*	1,64 (1,10-2,45)	0,015	
		IM clínico	*20/46 (22,9)*	2,30 (1,68-3,15)	<0,001	
IMC (kg/m^2)	≥25	*Ausencia de IM*	*5465/615 (11,3)*	(Ref.)	--	0,093
		IM silente	*227/48 (21,2)*	1,42 (1,05-1,91)	0,022	
		IM clínico	*254/92 (36,2)*	3,06 (2,44-3,83)	<0,001	
	<25	*Ausencia de IM*	*3138/202 (6,4)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*78/6 (7,7)*	0,97 (0,43-2,19)	0,936	
		IM clínico	*77/12 (15,6)*	1,76 (0,97-3,19)	<0,001	
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	≥60	*Ausencia de IM*	*4432/455 (10,3)*	(Ref.)	--	0,815
		IM silente	*162/30 (18,5)*	1,40 (0,96-2,03)	0,079	
		IM clínico	*171/56 (32,8)*	2,97 (2,24-3,95)	<0,001	
	<60	*Ausencia de IM*	*4175/363 (8,7)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*143/24 (16,8)*	1,29 (0,85-1,98)	0,234	
		IM clínico	*160/48 (30,0)*	2,75 (2,02-3,77)	<0,001	
Tabaquismo	Fumador actual	*Ausencia de IM*	*1770/245 (13,8)*	(Ref.)	--	0,076
		IM silente	*75/16 (21,3)*	1,34 (0,80-2,25)	0,262	
		IM clínico	*95/32 (33,7)*	2,41 (1,64-3,52)	<0,001	
	Exfumador	*Ausencia de IM*	*2800/268 (9,6)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*96/17 (17,7)*	1,23 (0,75-2,03)	0,410	
		IM clínico	*124/36 (29,0)*	2,52 (1,77-3,60)	<0,001	
	No ha fumado nunca	*Ausencia de IM*	*4030/305 (7,6)*	(Ref.)	--	
		IM silente	*134/21 (15,7)*	1,68 (1,07-2,63)	0,023	
		IM clínico	*111/36 (32,4)*	3,95 (2,77-5,65)	<0,001	



Modelos ajustados según la edad, el sexo, la raza, el IMC, el tabaquismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, las medicaciones para reducir la presión arterial y la diabetes mellitus (el subgrupo utilizado en la estratificación no se incluye en el modelo). IMC = índice de masa corporal; IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; IM = infarto de miocardio.

CONCLUSIONES

Este es el primer análisis de un estudio amplio de ámbito extrahospitalario en el que se observa una relación entre el IMS y la IC, y ello brinda la oportunidad de identificar un nuevo factor de riesgo que contribuye a causar la intensa pandemia emergente.

AGRADECIMIENTOS Los autores expresan su agradecimiento al personal del estudio y a los participantes en el estudio ARIC por sus importantes contribuciones.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Elsayed Z. Soliman, Epidemiological Cardiology Research Center (EPICARE), Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston Salem, North Carolina 27157, Estados Unidos. Correo electrónico: esoliman@wakehealth.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO: La IC es una complicación frecuente del IM. Alrededor de la mitad del total de IM son clínicamente silentes al principio, pero estos eventos se asocian a un aumento del riesgo de IC durante el seguimiento a largo plazo, con independencia de otros factores predictivos clínicos de la IC.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: En futuros estudios se deberá examinar la relación costo-efectividad del *screening* del IM silente como parte de la evaluación del riesgo de IC y de los tratamientos preventivos que reducen el riesgo de IC en los pacientes con un IM silente detectado mediante el ECG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah RV, Holmes D, Anderson M, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION registry. Circ Heart Fail 2012;5: 693-702.

2. Mocan T, Agoston-Coldea L, Gatfosse M, Rosenstingl S, Mocan LC. Risk factors for heart failure in patients with one prior myocardial infarction episode. Rom J Intern Med 2008;46: 213-21.

3. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;39:1450-5.

4. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. Clin Cardiol 2011;34:410-4.

5. Cowie MR, Lacey L, Tabberer M. Heart failure after myocardial infarction: a neglected problem. Br J Cardiol 2005;12:205-8.

6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146-603.

7. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation 1990;81:1161-72.

8. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. Heart 2005;91 Suppl 2: ii7-13; discussion ii31, ii43-8.

9. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, consequences, and implications for clinical trials of unrecognized myocardial infarction. Am J Cardiol 2013;111:914-8.

10. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Race and sex differences in the incidence and prognostic significance of silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Circulation 2016;133:2141-8.

11. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004;292: 344-50.

12. Bhatia S, Qazi M, Erande A, Shah K, Amin A, Patel P, Malik S. Racial differences in the prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients hospitalized with heart failure. Am J Cardiol 2016; 117:1468-73.

13. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. Am J Epidemiol 1989;129:687-702.

14. White AD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Community surveillance of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: methods and initial two years' experience. J Clin Epidemiol 1996;49:223-33.

15. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. London: Springer Science & Business Media, 2009.

16. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Littleton, MA: John Wright-PSG, 1982.

17. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). Am J Cardiol 2008;101:1016-22.

18. ARIC Heart Failure Risk Calculator using clinical factors. Available at: http://aricnews. net/HFCalcs/RiskCalcHFClinFac.html. Accessed September 28, 2017.

19. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure 2014;1:4-25.

20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016;133: e38-360.

21. Hipp HR, Behrman JM, Heyer HE. The so-called silent myocardial infarction. Am Pract Dig Treat 1949;4:64-6.

22. Stokes J 3rd, Dawber TR. The silent coronary: the frequency and clinical characteristics of unrecognized myocardial infarction in the Framingham Study. Ann Int Med 1959;50:1359-69.

23. Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. Stroke 2008;39:1421-6.

24. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum 2005;52:402-11.

25. Lundblad D, Eliasson M. Silent myocardial infarction in women with impaired glucose tolerance: the Northern Sweden Monica Study. Cardiovasc Diabetol 2003;2:9.

26. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Incidence and prevalence of recognised and unrecognised myocardial infarction in women. The Reykjavik Study. Eur Heart J 1998;19: 1011-8.

27. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND 3rd, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. J Am Coll Cardiol 2000;35:119–26.

28. Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: The Bronx Aging Study. Am J Cardiol 1990;66:533–7.

29. Boland LL, Folsom AR, Sorlie PD, et al. Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC study). Am J Cardiol 2002;90:927–31.

30. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N Engl J Med 1984;311:1144–7.

31. Vacek J. Silent myocardial infarction in the diabetic population. Am J Med 1984;76. A59, 68.

32. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. Cardiol Clin 1986;4:583–91.

33. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. Clinical Res Cardiol 2015;104:342–50.

34. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014;63:2817–27.

35. Choudhury L, Gheorghiade M, Bonow RO. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. Am J Cardiol 2002;89:719–22.

36. Hebert K, Lopez B, Dias A, et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in a systolic heart failure disease management population by race, ethnicity, and sex. Congest Heart Fail 2010; 16:21–6.

37. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987;59:23C–30C. update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146–603.

38. de Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. Nat Rev Cardiol 2010;7:334–44.

39. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the survival of myocardial infarction long-term evaluation- 2 (SMILE-2) study. Am Heart J 2003;145: 80–7.

40. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. Circulation 1997;96: 4239–45.

41. 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.

PALABRAS CLAVE **electrocardiograma, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio silente**

APÉNDICE **Véase una tabla adicional en la versión online de este artículo.**

COMENTARIO EDITORIAL

Infarto de miocardio silente u oídos sordos

Una entidad importante de diagnóstico elusivo

José López-Sendón, Almudena Castro, Regina Dalmau

Hace casi 70 años los investigadores del estudio Framinghan demostraron que un infarto de miocardio no diagnosticado durante su fase aguda tiene una relación directa con el pronóstico (1, 2). Posteriormente, numerosas investigaciones confirmaron esta observación, incluyendo el estudio de Qureshi et al, analizando datos del estudio ARIC y publicado en este número de la revista (3). Las implicaciones prácticas son formidables y plantean varios retos que no están, ni mucho menos, resueltos.

DIAGNÓSTICO. Los criterios de diagnóstico del infarto de miocardio silente constituyen el obstáculo inicial y más importante. Cierto que en muchas ocasiones el infarto puede ser completamente asintomático. Sin embargo, en un número indeterminado de casos el cuadro clínico pudo ser muy llamativo, incluso con clínica típica, ECG inequívoco y complicaciones graves como insuficiencia cardiaca, arritmias o incluso complicaciones mecánicas, pero no se realizó el diagnóstico infarto. Todo clínico experimentado o no ha visto enfermos con un diagnóstico erróneo en el que, al menos retrospectivamente no existía ninguna duda (**figura 1**). Coin esta consideración, el término adecuado sería el empleado originalmente por los investigadores del estudio Framingham, infarto no reconocido previamente (1, 2), mejor que el de silente; algunos son infartos ruidosos, pero que solo alcanzan oídos sordos. La conclusión práctica es sencilla, pero difícil de aplicar: educación médica correcta y controles de calidad periódicos a nivel local, seguidos de las acciones oportunas. Un desafío muy difícil, pero sin escusas.

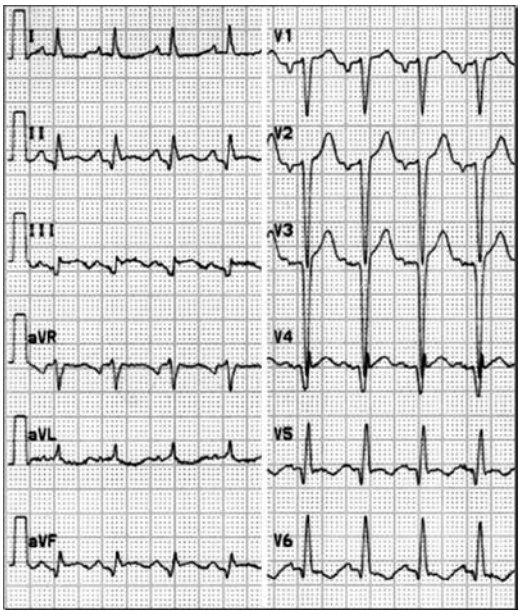
El segundo problema relacionado con el diagnóstico es el criterio que debe emplearse para identificar el infarto que tuvo lugar semanas, mese o años antes. Los estudios más relevantes utilizan el análisis centralizado de electrocardiogramas obtenidos específicamente para un estudio, sin duda más fiable que el análisis somero de un ECG local. En los viejos tiempos el ECG constituía el método más objetivo y fiable para realizar este diagnóstico y sigue siendo útil, con limitaciones. En la **tabla 1** se indican los criterios actuales de infarto de miocardio no reconocido previamente, básicamente la presencia de ondas Q patológicas en el ECG, y en la **tabla 2** las limitaciones del diagnóstico electrocardiográfico. La evolución tecnológica con biomarcadores específicos y nuevas técnicas de imagen revolucionó el diagnóstico, la incidencia epidemiológica del infarto, cambió las guías de práctica clínica y ofrece una oportunidad nueva de identificar de forma precisa episodios de infarto que cursaron realmente de forma silente (4). O no. Técnicas muy sensibles, como la resonancia magnética, no pueden aplicarse de forma rutinaria en pacientes sin sospecha previa de infarto, ni de forma rutinaria en ensayos clínicos, ni mucho menos en estudios epidemiológicos. En la **tabla 3** se indican las técnicas de diagnóstico más comunes.

EPIDEMIOLOGÍA. En el estudio ARIC 305 de los 636 infartos registrados durante el periodo de seguimiento fueron silentes (48%) (3). En otros estudios la proporción es similar, en torno al 50% (5, 6, 7). Sin embargo, la proporción real puede ser muy superior a la señalada en estudios epidemiológicos. Los enfermos con infarto conocido antes de ser incluidos en un estudio son excluidos, los reinfartos pasar desapercibidos, el electrocardiograma es poco sensible, ya que solo permite identificar infartos con onda Q persistente después de un tiempo, el bloqueo de rama izquierda y la estimulación ventricular imposibilitan el diagnóstico y sin duda un porcentaje de infartos silentes fallecen antes de ser valorados convenientemente. Por tanto, desde el punto de vista epidemiológico, más de la mitad de los infartos no son diagnósticados durante su fase aguda

PRONÓSTICO. No existe ningún motivo para pensar que el pronóstico del infarto silente sea diferente y eso es lo que se observa en los diferentes estudios (3, 5, 7), incluso cuando se utilizan técnicas de identificación mas sensibles, como la resonancia magnética, capaz de identificar infartos muy pequeños, no detectables en el ECG (8, 9).

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigacion IdiPaz

FIGURA 1 Infarto de miocardio sin diagnóstico inicial correcto



Paciente que acude a urgencias por dolor torácico y en el cuello, intermitente 3 dias, continuo desde 3 horas antes. Troponina normal, leucocitosis. Tratamiento antibiótico y alta con diagnóstico de infección orofaríngea. Un mes después reingresa por insuficiencia cardiaca. En el ECG se observan Q patológicas sugestivas de necrosis.

TABLA 1 Alteraciones del ECG asociadas con infarto de miocardio antiguo (silente o no). Onda Q no existente previamente

QS en V2 y V3
Q > 0.02 seg en V2 -V3
Q ≥0.03 sec and ≥0.1 mV o QS in derivaciones I, II, aVL, aVF or V4–V6 (en dos derivaciones contiguas (I, aVL; V1–V6; II, III, aVF)

TABLA 2 Problemas en el diagnóstico de infarto silente mediante ECG

Falsos negativos
ECG incompleto o de calidad no valorable
Posición incorrecta de electrodos (especialmente precordiales
Bloqueo de rama izquierda
Síndrome de Brugada y otros con alteración del punto J
Patrón juvenil persistente
Miocardiopatías
Pericarditis
Hemorragia subaracnoidea
Embolismo pulmonar
Hiperkalemia
Fármacos: Antidepresivos, digital
Infarto sin onda Q (la mayoría)
Falsos negativos
Bloqueo de rama izquierda
Estimulacion ventricular (marcapasos)
Infarto previo con onda Q, conocido

TABLA 3 Técnicas de diagnóstico de infarto de miocardio silente

Necropsia. Inequivoco, si el anatomopatólogo tiene experiencia
Electrocardiograma. Ondas. Q no existentes previamente. Poco sensible
Ecocardiograma. Aneurismas, disquinesia segmentaria
Imagen con isótopos. PET y SPECT. Identificacion de miocardio sano (y necrótico)
Tomografía computorizada. Realce focal
Resonancia magnética. Realce tardio focal con gadolinio. La técnica de mayor precisión incluso en infartos muy pequeños

Desde hace años el tratamiento correcto de prevención secundaria post infarto es muy efectivo y esta es una oportunidad perdida en estos enfermos lo que tendría que relacionarse con peor evolución a largo plazo. De hecho, la mortalidad y complicaciones del infarto silente por definición está infraestimada, ya que excluye la mortalidad asociada a la fase aguda del infarto.

ENSAYOS CLÍNICOS. Una de las áreas controvertidas es la inclusión de infartos silentes o no hospitalizados entre los objetivos de eficacia de los ensayos clínicos (7). En general, este tipo de infarto se excluye en la mayoría de los ensayos clínicos en prevención secundaria, por la dificultad de diagnóstico en pacientes con infartos previos y ondas Q patológicas en el momento de la inclusión en el estudio. Sin embargo, si este no es el problema, la identificación de infartos silentes durante el seguimiento puede aumentar el número de infartos, facilitando el estudio y ofreciendo una información más completa del posible beneficio derivado de una estrategia de tratamiento (10).

OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA. El infarto de miocardio tiene implicaciones pronósticas claras, independientemente de la forma o momento en el que se realiza el diagnóstico. Disponemos de la tecnología adecuada para identificar un problema que tiene consecuencias prácticas muy relevantes, pero su aplicación es muy difícil. Quizás por ello, esta entidad clínica todavía no se ha reconocido de forma contundente ni se hace hincapié en su diagnóstico. Es preciso reorganizarse y ofrecer una guía clínica aplicable en la práctica diaria. Lo que no es escusa para no iniciar la estrategia de prevención secundaria cuando se realiza el diagnóstico de infarto silente o no identificado previamente.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Cardiología, Planta 1. Paseo de la Castellana 261. Madrid 28046. Correo electrónico: jlopezsendon@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Stokes J 3rd, Dawber TR. The silent coronary: the frequency and clinical characteristics of unrecognized myocardial infarction in the Framingham Study. Ann Int Med 1959;50:1359-69.

2. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N Engl J Med 1984;311:1144-7.

3. Qureshi WT, Zhang ZM, Chang P, Rosamond WD, Kitzman DW, Wagenknecht LE, et al. Silent myocardial infarction and long term risk of heart failure. The ARIC study. J AM Coll Cardiol 2018;71:1-8

4. Thygesen K, Alpert J, Jaffe AS et al, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction Circulation. 2012;126:2020-2035

5. Allen LA, Hernandez AF, O'Connor CM, Felker GM. End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2009;53:2248-58.

6. Gibson CM, Nafee T, Kerneis M. Silent myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2018;71:9-11

7. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, consequences, and implications for clinical trials of unrecognized myocardial infarction. Am J Cardiol 2013;111:914-8.

8. Nordenskjöld AM, Hammar P, Ahlström H, Bjerner T, Duvernoy O, Eggers K et al. Unrecognized Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging – Prognostic Implications. Plos One DOI:10.1371/journal.pone.0148803

9. Erik B. Schelbert, MD, MS; Jie J. Cao, MD, MPH; Sigurdur Sigurdsson, MS; et al. Prevalence and Prognosis of Unrecognized Myocardial Infarction Determined by Cardiac Magnetic Resonance in Older Adults. JAMA. 2012;308:890-896

10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 71, NO. 1, 2018
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.080
© 2018 LOS AUTORES. PUBLICADO POR ELSEVIER EN NOMBRE DE LA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. ESTE ES UN ARTÍCULO DE ACCESO ABIERTO (OPEN ACCESS) BAJO LA LICENCIA CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

PRESENTE Y FUTURO

TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

Prevención primaria con estatinas en los ancianos

Martin Bødtker Mortensen, MD, PhD, Erling Falk, MD, DMSC

RESUMEN

La carga de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en los países de renta alta la soportan principalmente los ancianos. Ante el aumento de la esperanza de vida, para conseguir que la población de edad avanzada esté sana tiene una importancia crucial disponer de una guía clara respecto al uso razonable del tratamiento con estatinas para prevenir un primer evento de ECVA que puede resultar devastador. Desde 2013, se han presentado 5 guías importantes de Norteamérica y de Europa sobre el uso de las estatinas en la prevención primaria de la ECVA, elaboradas por el *American College of Cardiology/American Heart Association*, el *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido, la *Canadian Cardiovascular Society*, el *U.S. Preventive Services Task Force* y la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*. Las orientaciones presentadas sobre el uso de un tratamiento con estatinas en la prevención primaria de la ECVA en la cada vez más amplia población anciana (> 65 años de edad) presentan diferencias sustanciales. Los autores analizaron las discrepancias en las recomendaciones, las sitúan en el contexto de la evidencia existente e identifican las circunstancias en las que la incertidumbre puede dificultar el uso apropiado de las estatinas en los ancianos. (J Am Coll Cardiol 2018;71:85–94) © 2018 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

El riesgo a corto plazo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) aumenta con la edad, de tal manera que los valores más altos de las tasas de incidencia, el número de eventos, la prevalencia y los costos del tratamiento se dan en la población anciana. Dado el tamaño creciente de esta población, tiene una importancia crucial que las guías proporcionen recomendaciones claras para el uso apropiado de intervenciones de eficacia probada para reducir la carga de la ECVA en los ancianos. El tratamiento con estatinas tiene un notable potencial de prevención primaria de la ECVA de manera segura, eficaz y de bajo costo en los individuos ancianos (que se definen aquí como los de edad >65 años), ya que se ha demostrado que las estatinas son en general bien toleradas y mejoran los resultados de la ECVA en poblaciones con una amplia gama de características. Sin embargo, este potencial de un beneficio útil del tratamiento preventivo con estatinas se utiliza de manera poco uniforme en las guías existentes en Europa y Norteamérica, tal como se describe en esta revisión.

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

DIMENSIÓN DEL PROBLEMA: CARGA DE LA ENFERMEDAD EN LOS ANCIANOS

La proporción y el número de personas ancianas de edad igual o superior a 65 años están aumentando rápidamente en todo el mundo (1). A la edad de 65 años, la esperanza de vida es en la actualidad de > 20 años en las mujeres y de > 17 años en los varones de la mayor parte de países de renta alta (2). Las repercusiones de estos cambios demográficos en la carga de la ECVA son muy notables. Las proyecciones realizadas indican que la prevalencia de la enfermedad coronaria (la forma más prevalente de ECVA) en los Estados Unidos aumentará en hasta un 43% (≈5 millones más) al llegar al año 2030 como consecuencia tan

Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. Los dos autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 31 de julio de 2017; original revisado recibido el 20 de octubre de 2017, aceptado el 30 de octubre de 2017.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACC/AHA, ***American College of Cardiology/American Heart Association***

ECVA, **enfermedad cardiovascular aterosclerótica**

CCS, ***Canadian Cardiovascular Society***

IC, **intervalo de confianza**

ESC/EAS, ***European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society***

IM, **infarto de miocardio**

NICE, ***National Institute for Health and Care Excellence***

ECA, **ensayo controlado aleatorizado**

RR, **riesgo relativo**

SAE, **síntomas asociados a las estatinas**

SCORE, ***Systematic COronary Risk Evaluation***

solo de los cambios demográficos, mientras que el incremento asociado en los costos directos podría ser de hasta un 198% (≈$70.000 millones más) (3,4). Esta evolución plantea a las sociedades un importante reto para asegurar que la población anciana esté sana.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE LAS ESTATINAS EN LOS ANCIANOS

Desde 2013, se han presentado 5 guías importantes sobre el uso de las estatinas en la prevención de la ECVA, elaboradas en 2013 por el *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (5), en 2014 por el *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido (NICE) (6), en 2016 por la *Canadian Cardiovascular Society* (CSS) (7), en 2016 por el *U.S. Preventive Services Task Force* (8) y en 2016 por la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) (9). Aunque estas guías se basan en la misma evidencia procedente predominantemente de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) del tratamiento con estatinas, las recomendaciones para el uso de estos fármacos en la prevención de un primer evento de ECVA muestran diferencias sustanciales (**tabla 1**). No obstante, las guías tienen en común el mismo principio básico de aplicar un tratamiento con estatinas en los pacientes que se supone que tienen un mayor riesgo de ECVA, ya sea a causa de un trastorno de alto riesgo bien definido (es decir, la diabetes), ya por un riesgo estimado alto a 10 años de un primer evento de ECVA según las puntuaciones de riesgo específicas de cada guía.

Una diferencia sorprendente entre las guías son sus recomendaciones respecto al tratamiento con estatinas con el avance de la edad. Con objeto de facilitar un análisis útil y de resaltar las diferencias importantes, se examinan por separado las recomendaciones de las guías y la evidencia relativa a 3 grupos de edad: mediana edad (40 a 65 años), ancianos (66 a 75 años de edad) y muy

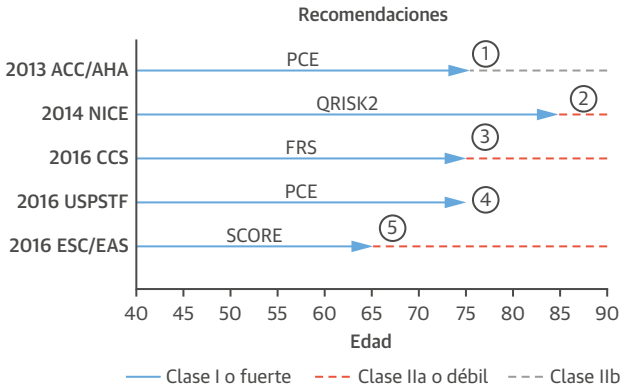
TABLA 1 Indicación para la prevención primaria con estatinas (clase I o indicación fuerte)

Indicación para el tratamiento con estatinas	ACC/AHA 2013 (5)	NICE-UK 2014/2016 (6)	CCS 2016 (7)	USPSTF 2016 (8)	ESC/EAS 2016 (9)
Riesgo estimado a 10 años alto					
Intervalo de edad, años	40–75	30–84	30–75*	40–75	40–65†
Modelo de riesgo	PCE	QRISK2	FRS-CVD modificado	PCE	SCORE
Variables de valoración predichas	IM no mortal, muerte por EC, ictus	EC, ictus, AIT (mortal y no mortal)	IM, angina, muerte por EC, insuficiencia cardíaca, ictus, AIT, EAP	Similar a la de ACC/AHA	ECVA mortal
Umbral de riesgo para el tratamiento	≥ 7,5%	≥ 10%	10%–19% (intermedio), ≥ 20% (riesgo alto)	≥ 10%	5% a < 10% (riesgo alto), ≥ 10% (riesgo muy alto)
Requisitos de factores de riesgo	No	No	Sí, si el riesgo es de 10%–19% * No, si el riesgo es ≥ 20%	≥ 1‡	No
C-LDL antes del tratamiento, mg/dl	70–189	No	≥ 135 si el riesgo es de 10%–19% * No, si el riesgo es ≥ 20%	≤ 190	≥ 155 si el riesgo es alto ≥ 100 si el riesgo es ≥ 10%
Objetivo de C-LDL del tratamiento, mg/dl	No	Intensidad alta: > 40%↓§	< 77/> 50%↓*	No	< 100/≥ 50%↓ si el riesgo es alto < 70/≥ 50%↓ si el riesgo es ≥ 10%
Trastorno clínico de riesgo alto					
HF y/o colesterol alto, mg/dl	C-LDL ≥ 190 ≥ 21 años de edad	No§	C-LDL ≥ 190	No‡	HF o CT > 310
Diabetes mellitus	40–75 años de edad C-LDL ≥ 70	Riesgo alto tipo 1§	≥ 40 años de edad*	No‡	> 40 años de edad
ERC (FGe), ml/min/1,73 m^2	No	< 60§	< 60†	No	30–59 = riesgo alto < 30 = riesgo muy alto†

* La puntuación de riesgo de Framingham para la enfermedad cardiovascular general (FRS-ECV) no ha sido bien validada en personas de más de 75 años de edad. En la versión modificada, el riesgo aumenta al doble en caso de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. Se indican valores equivalentes para el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL) y la apolipoproteína B. Factores de riesgo requeridos para el riesgo intermedio: varones de ≥ 50 años de edad y mujeres de ≥ 60 años de edad y 1 factor de riesgo adicional para la ECV. Diabetes: ≥ 40 años de edad o tiempo de evolución ≥ 15 años en los individuos de edad ≥ 30 años (tipo 1) o con enfermedad microvascular. Enfermedad renal crónica (ERC): ≥ 50 años de edad y filtración glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min/1,73 m^2 o cociente albúmina/creatinina > 3 mg/mmol (en pacientes con diálisis opcional). † La puntuación Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) tan solo es aplicable hasta la edad de 65 años. No se recomienda el tratamiento con estatinas en la enfermedad renal terminal. ‡Estas recomendaciones no son aplicables a las personas con hipercolesterolemia familiar (HF) o con un C-LDL > 190 mg/dl. Los factores de riesgo requeridos incluyen los de dislipidemia, diabetes, hipertensión o tabaquismo. §Los pacientes con HF o tratados con una terapia sustitutiva renal no se abordan en esta guía. Diabetes, riesgo alto: diabetes tipo 1 > 40 años de edad o diabetes de > 10 años o nefropatía o factores de riesgo cardiovascular. En la diabetes tipo 2, se recomienda el tratamiento con estatinas bajo la guía de la puntuación QRISK2. ERC: FGe < 60 ml/min/1,73 m^2 y/o albuminuria. Objetivo del tratamiento: reducción de > 40% del C-no-HDL.

ACC/AHA = *American College of Cardiology/American Heart Association*; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; EC = enfermedad coronaria; ESC/EAS = *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; IM = infarto de miocardio; NICE-UK = NICE = *Institute of Health and Care Excellence* del Reino Unido; EAP = enfermedad arterial periférica; PCE = ecuación de cohorte combinada; CT = colesterol total; AIT = accidente isquémico transitorio; USPSTF = *U.S. Preventive Services Task Force.*

FIGURA 1 **Recomendaciones para la prevención primaria con estatinas en personas aparentemente sanas**



Recomendaciones de la guía en los ancianos

1. "Puede considerarse la posible conveniencia de un tratamiento con estatinas en individuos seleccionados" (edad > 75 años, clase IIb)
2. "En las personas de edad igual o superior a 85 años, considerar la posible conveniencia de un tratamiento con atorvastatina a dosis de 20 mg ya que las estatinas pueden aportar un efecto beneficioso de reducción del riesgo de infarto de miocardio no mortal".
3. La FRS no ha sido bien validada a partir de los 75 años y las indicaciones para el uso de estatinas no están tan bien definidas en este grupo de edad
4. No hay ninguna recomendación para el uso de estatinas en personas de edad > 75 años
5. El SCORE no es aplicable a partir de la edad de 65 años, pero "debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento con estatinas en los adultos de edad avanzada, en especial en presencia de hipertensión, tabaquismo, diabetes o dislipidemia" (clase IIa)

El manejo de los individuos de edad > 65 años difiere sustancialmente entre las guías europeas y las norteamericanas, debido en parte a las propiedades (aplicabilidad) del modelo de riesgo empleado. ACC/AHA = *American College of Cardiology/American Heart Association*; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; ESC/EAS = *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; FRS = puntuación de riesgo de Framingham para la enfermedad cardiovascular general; NICE = *National Institute of Health and Care Excellence*; PCE = ecuación de cohorte combinada; SCORE = *Systematic COronary Risk Evaluation*; USPSTF = *U.S. Preventive Services Task Force*.

ancianos (> 75 años); el centro de interés principal es el de individuos de edad > 65 años.

PREVENCIÓN PRIMARIA EN INDIVIDUOS DE MEDIANA EDAD (40 A 65 AÑOS). En los individuos de 40 a 65 años de edad aparentemente sanos, las 5 guías para el uso de las estatinas atribuyen recomendaciones fuertes o de clase I a la instauración de un tratamiento con estatinas en los individuos de mayor riesgo (**tabla 1**, **figura 1**). Este grupo de edad ha estado bien representado en ensayos clínicos de alta calidad sobre las estatinas en prevención primaria (**tabla 2**) (10–20), y hay poca controversia respecto a la eficacia de estos fármacos en esos pacientes de máximo riesgo (21,22). Sin embargo, las guías no coinciden respecto a la forma de definir el nivel de riesgo a partir del cual debe iniciarse un tratamiento con estatinas. Aunque la guía de ESC/EAS de 2016 continúa basando sus recomendaciones en consideraciones del "alto riesgo" antiguas (23), las otras 4 guías han ampliado

TABLA 2 **Inclusión de personas ancianas y muy ancianas en los ensayos de prevención primaria con estatinas**

Nombre del estudio, año (número de la referencia bibliográfica)	Número	Media de edad (años)	Intervalo de edad (años)	Ancianos	Muy ancianos (≥ 75 años de edad)
WOSCOPS, 1995 (10)	6595	55	Varones 45-64	0	0
AFCAPS/TexCAPS, 1998 (11)	6605	Varones 58 Mujeres 62	Varones 45-73 Mujeres 55-73	Varones 20% ≥ 65 años de edad Mujeres 33% ≥ 65 años de edad	0
ALLHAT-LLT, 2002 (12)	10.355	66	≥ 55	28% ≥ 65 años de edad*	7%*
PROSPER, 2002 (13)	3239 (sin ECVA)	75 (cohorte completa)	70–82 (cohorte completa)	100% ≥ 70 años de edad	n. i.
ASCOT-LLA, 2003 (14)	10.305	63	40–79	64% > 60 años de edad 23% > 70 años de edad	n. i.
CARDS, 2004 (15)	2838	62	40–75	40% ≥ 65 años de edad 12% > 70 años de edad	0
MEGA, 2006 (16)	7832	58	40–70	23% ≥ 65 años de edad	0
JUPITER, 2008 (17)	17.802	66	Varones ≥ 50 Mujeres ≥ 60	58% ≥ 65 años de edad† 32% ≥ 70 años de edad†	n. i.
HOPE-3, 2016 (18)	12.705	66	Varones ≥ 55 Mujeres ≥ 65/60	52% ≥ 65 años de edad† 24% ≥ 70 años de edad†	n. i.

* Datos de prevención primaria presentados por Han et al. (19). † Presentado por Ridker *et al* (20).

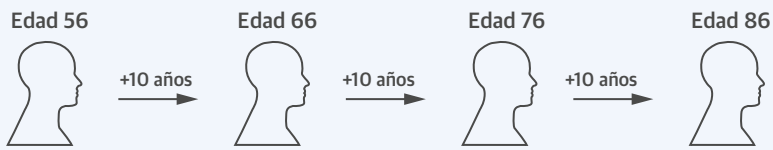
AFCAPS/TexCAPS = *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*; ALLHAT-LLT = *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial;* ASCOT-LLA = *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*; CARDS = *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*; HOPE-3 = *Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*; JUPITER = *Justification for the Use of Statins in prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*; MEGA = *Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese*; n. i. = no indicado; PROSPER = *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease*; WOSCOPS = *West of Scotland Coronary Prevention Study.*

considerablemente la indicación para el tratamiento con estatinas basándose en una combinación de una evidencia sólida de ECA, el beneficio neto y los análisis de costo-efectividad (24,25). Esto se muestra en la **ilustración central** mediante un varón en el que se realiza una evaluación del riesgo cada 10 años. A los 56 años de edad, su riesgo estimado de ECVA a 10 años, según las puntuaciones de riesgo recomendadas en las guías es tan alto que todas las guías, excepto la de ESC/EAS basada en la *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) recomendarían iniciar un tratamiento con estatinas (**tabla 1**).

PREVENCIÓN PRIMARIA EN LOS ANCIANOS (66 A 75 AÑOS). En los individuos de 66 a 75 años de edad aparentemente sanos, 4 de las 5 guías continúan asignando recomendaciones basadas en el riesgo fuertes o de clase I para la prevención primaria con estatinas en los individuos de mayor riesgo (**figura 1**, **ilustración central**). Tan solo la guía de ESC/EAS sobre la prevención de la ECV deja de incluir recomendaciones claras basadas en el riesgo ya que el SCORE no es aplicable después de los 65 años de edad (23). Y lo que resulta aún más notable, esta guía advierte que debe evitarse una instauración "acrítica" del tratamiento con estatinas en los individuos de edad > 60 años, a pesar de que el riesgo estimado sea muy alto (> 10% de riesgo de ECV mortal a 10 años) (9). Sin embargo, de manera algo incongruente, la guía de ESC/EAS para el manejo de las dislipidemias recomienda que "debe considerarse la posible conveniencia del tratamiento con estatinas en los adultos de edad avanzada que no presentan ECV, en especial en presencia de hipertensión, tabaquismo, diabetes y dislipidemia" (clase IIa) aunque sin definir lo que se entiende por "adultos de edad avanzada" (26).

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Aplicación de las guías de práctica clínica en función de la edad**

Sexo: Varones	PAS: 135 mm Hg	Colesterol HDL: 37 mg/dl	Raza: Blancos
Fumadores	Colesterol total: 232 mg/dl	Diabetes: No	Sin antihipertensivos



	Edad 56	Edad 66	Edad 76	Edad 86
PCE:	18%	26%	34%	n. p.
QRISK2:	17%	28%	43%	n. p.
Framingham:	31%	49%	n. p.	n. p.
SCORE:	4%	n. p.	n. p.	n. p.

Recomendación de la guía				
ACC/AHA	✓ Clase I	✓ Clase I	— Clase IIb	— Clase IIb
NICE	✓ Fuerte	✓ Fuerte	✓ Fuerte	— Recomendación específica para los individuos de ≥ 85 años de edad
CCS	✓ Fuerte	✓ Fuerte	—	—
USPSTF	✓ Nivel B	✓ Nivel B	✗	✗
ESC/EAS	✗	— Clase IIa	— Clase IIa	— Clase IIa

✓ : Recomendación fuerte para el uso de estatinas
— : Recomendación débil para el uso de estatinas
✗ : No se recomienda el uso de estatinas

Mortensen, M.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):85-94.

En individuos aparentemente sanos con los factores de riesgo indicados en el recuadro, todas las guías excepto la de *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) establecen una indicación fuerte para el tratamiento con estatinas en el grupo de edad de entre 56 y 66 años. Por encima de los 75 años de edad, tan solo la guía del *Institute of Health and Care Excellence* (NICE) establece una indicación bien definida para el tratamiento con estatinas. Véanse en la **tabla 1** los niveles de riesgo por encima de los cuales se recomienda el tratamiento con estatinas. ACC/AHA = *American College of Cardiology/American Heart Association*; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; Framingham = puntuación de riesgo de Framingham para la enfermedad cardiovascular general; n. p. = no procede; PCE = ecuación de cohorte combinada; SCORE = *Systematic COronary Risk Evaluation*; USPSTF = *U.S. Preventive Services Task Force*.

En cambio, las guías de ACC/AHA, CCS y el *U.S. Preventive Services Task Force* establecen la misma indicación basada en el riesgo para el tratamiento con estatinas hasta los 75 años de edad y las NICE hasta los 84 años (**figura 1**, **ilustración central**). Dada la importante repercusión que tiene la edad sobre el riesgo estimado de ECVA a 10 años, hay una proporción progresivamente mayor de individuos ancianos que pasan a ser aptos para el tratamiento con estatinas según estas 4 guías. Por ejemplo, todos los individuos ancianos con factores de riesgo óptimos superan el umbral de riesgo de la ecuación de cohorte acumulada del 7,5% de ACC/AHA a los 65 años de edad (varones) o los 71 años de edad (mujeres) y el umbral de riesgo de QRISK2 del 10% del NICE a los 65 años de edad (varones) o los 68 años de edad (mujeres).

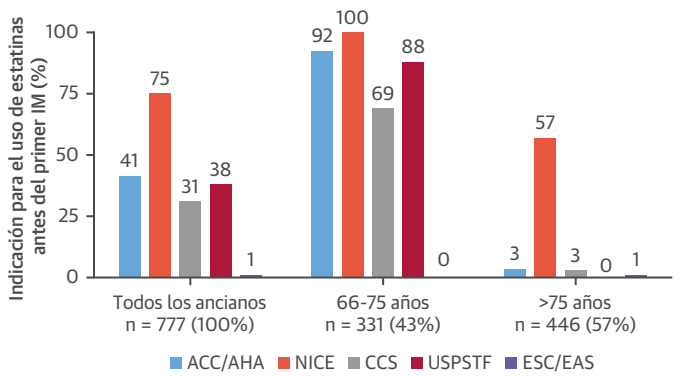
La evidencia aportada por los ensayos clínicos respalda el uso de un tratamiento con estatinas en la prevención primaria de los eventos de ECVA no mortales en los individuos ancianos de 66 a 75 años de edad. Este grupo de edad ha estado bien representado en los ensayos de estatinas en prevención primaria (**tabla 2**), y los análisis *post hoc* de los estudios MEGA (*Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese*) (27), CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) (28), JUPITER (*Justification for the Use of Statins in prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (20,29) y HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*) (20) han puesto de manifiesto una mejora de los resultados de ECVA también en los individuos de más de 65 años de edad en el momento de la inclusión, con reducciones del riesgo relativo (RR) similares a las observadas en los individuos de menor edad. Se han publicado también 2 metaanálisis que han aportado una perspectiva importante. En un análisis de los datos de 8 ECA (n = 24.674; ≥ 65 años de edad), Savarese *et al*. (30) observaron que la prevención primaria con estatinas fue muy eficaz para reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM) (RR: 0,60, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,43 a 0,85) y de ictus (RR: 0,76; IC del 95%: 0,63 a 0,93), pero no el de mortalidad por cualquier causa ni el de muerte cardiovascular. Más recientemente, Ridker *et al*. (20) han presentado los resultados estratificados según la edad de los ensayos JUPITER y HOPE-3. En los individuos ancianos de 65 a 70 años de edad, rosuvastatina redujo el riesgo de una variable de valoración combinada (IM no mortal, ictus no mortal o muerte cardiovascular) de manera sustancial, en un 49% (RR: 0,51; IC del 95%: 0,38 a 0,69), y redujo el riesgo en un 26% (RR: 0,74; IC del 95%: 0,61 a 0,91) en los individuos de edad ≥ 70 años. La eficacia fue similar en los individuos de edad ≥ 70 y en los de edad < 65 años, lo cual indica que hay poca heterogeneidad en el efecto del tratamiento según la edad. En la actualidad, en casi todos los individuos ancianos aparentemente sanos hay una evidencia de ECA que respalda la eficacia de las estatinas (31).

PREVENCIÓN PRIMARIA EN LOS INDIVIDUOS MUY ANCIANOS (>75 AÑOS DE EDAD). Para los individuos muy ancianos aparentemente sanos, tan solo 1 de las 5 guías (NICE de 2014) continúa presentando una recomendación fuerte, basada en el riesgo, para iniciar una prevención primaria con estatinas (**figura 1**, **ilustración central**). Así pues, aunque la guía de ESC/EAS basada en el SCORE establece una indicación para el uso de estatinas, basada en el riesgo, tan solo hasta los 65 años de edad, la guía del NICE, basada en la QRISK2 lo hace para los individuos de hasta 84 años de edad. Dado que todas las personas de edad > 75 años superan el umbral de QRISK2 del 10% a 10 años para el tratamiento, indirectamente, la guía del NICE establece una indicación fuerte para el uso universal de estatinas en el intervalo de edad de 76 a 84 años. Esta guía incluye también una recomendación de tratamiento específica para la atorvastatina a dosis de 20 mg en los individuos de edad ≥ 85 años, ya que "las estatinas pueden aportar un beneficio al reducir el riesgo de infartos de miocardio no mortales" (**figura 1**).

Los individuos muy ancianos plantean un dilema preocupante a la comunidad cardiovascular, los redactores de guías de tratamiento y los médicos clínicos. Aunque tienen un riesgo elevado de ECVA a corto plazo simplemente en virtud de su edad, la evidencia respecto a la eficacia de una prevención primaria con estatinas es escasa en este grupo de edad, puesto que son pocos los individuos de esta edad que se han incluido en los ECA (**tabla 2**). Por consiguiente, la decisión de iniciar una prevención primaria con estatinas en personas de más de 75 años de edad no puede basarse directamente en la evidencia aportada por los ECA (32). Además, la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad procedentes de individuos de edad ≤ 75 años a personas de edad > 75 años debe hacerse con precaución, teniendo en cuenta la comorbilidad, la polifarmacia, los posibles efectos secundarios y la esperanza de vida limitada que tienen (33). Sin embargo, la eficacia del tratamiento con estatinas en los individuos muy ancianos está bien documentada en los ensayos de prevención secundaria (34). Por ejemplo, en el ensayo PROSPER (*Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease*) se abordó específicamente el beneficio aportado por las estatinas en los individuos ancianos y se demostró una mejora de los resultados en los que tenían enfermedades vasculares conocidas (13).

¿POR QUÉ UN LÍMITE SUPERIOR DE LA EDAD PARA LAS RECOMENDACIONES DE USO DE ESTATINAS BASADAS EN EL RIESGO? El riesgo de ECVA aumenta drásticamente con la edad. Siendo así, ¿por qué todas las recomendaciones fuertes para el uso de estatinas basadas en el riesgo dejan de considerarse aplicables a partir

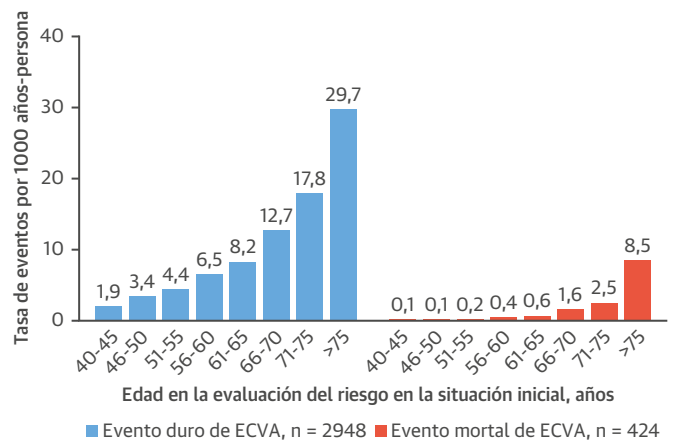
FIGURA 2 Tasa de detección en los individuos ancianos de edad > 65 años con un primer IM



Proporción de los pacientes ancianos aparentemente sanos con un primer infarto de miocardio (IM) en los que hubiera estado indicado un tratamiento con estatinas (recomendación de clase I) antes del evento. Los datos se basan en 1399 pacientes consecutivos, de los cuales 777 (56%) tenían > 65 años de edad, que fueron hospitalizados por un primer IM en Dinamarca en el periodo de 2010 a 2012 (54). Abreviaturas como en la **figura 1**.

de una determinada edad que, sin embargo, difiere bastante entre las diversas guías? Aunque las ecuaciones de cohorte combinadas son aplicables hasta la edad de 79 años, las guías de ACC/AHA y del *U.S. Preventive Services Task Force* establecen claramente que, a partir de los 75 años de edad, los datos existentes son demasiado escasos y la evidencia es insuficiente para poder establecer una recomendación fuerte para el uso de estatinas basada en el riesgo. La guía de la CCS presenta un punto de vista similar y resalta también que el modelo de riesgo de Framingham recomendado no ha sido bien validado a edades superiores a los 75 años. Aunque la guía del NICE reconoce la falta de evidencia suficiente a partir de los 75 años de edad, presenta no obstante una recomendación fuerte para el uso de estatinas basada en el riesgo hasta los 84 años de edad, sin ninguna explicación (aunque posiblemente porque la puntuación QRISK2 es aplicable hasta esa edad). La guía de ESC/EAS recomienda el SCORE para la evaluación del riesgo, a pesar de que el SCORE tan solo es aplicable hasta los 65 años de edad. No comenta si es apropiada esta limitación de edad ni el motivo de no presentar una recomendación de clase I alternativa para el uso de estatinas después de los 65 años.

FIGURA 3 Relación entre los eventos de ECVA duros y los mortales



En individuos aparentemente sanos de una población general contemporánea (del estudio *Copenhagen General Population Study*, n = 48.814, edad ≥ 40 años), los eventos mortales de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) constituyen tan solo una pequeña parte de los eventos de ECVA duros (enfermedad coronaria mortal, e ictus más infarto de miocardio no mortal e ictus). En los individuos ancianos de entre 65 y 75 años de edad, el cociente fue de ≈7 a 8 y en los muy ancianos, de edad > 75 años fue de ≈3,5. Adaptado con permiso de Mortensen *et al.* (25).

Estas discrepancias en cuanto a las recomendaciones para el uso de las estatinas tienen importancia. Al evaluarla en pacientes no diabéticos consecutivos de la práctica clínica real que habían sufrido un primer IM; la indicación para el uso de estatinas antes del evento (tasa de detección) varió entre el 1% con la guía de ESC/EAS y el 75% con la guía del NICE (**figura 2**). La guía de ESC/EAS basada en el SCORE proporciona un valor que se encuentra sorprendentemente lejos de los demás, con un potencial extraordinariamente bajo de prevención de un primer IM en los individuos de más de 65 años de edad. En cambio, tan solo la guía de NICE indica un potencial real de prevención de esos eventos después de los 75 años. Esta guía presenta también una recomendación más débil para el uso de estatinas específicamente para la prevención primaria del IM no mortal en personas de edad ≥ 85 años.

CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LOS ANCIANOS

En la prevención primaria con estatinas, el beneficio neto del tratamiento es lo que debe tenerse en cuenta en cada individuo y en la relación costo-efectividad para la sociedad. El tratamiento de la ECVA aguda y crónica tiene un costo elevado, y un uso más amplio de estatinas de bajo precio para prevenir un primer evento de ECVA en los ancianos tiene, muy probablemente, una relación costo-efectividad favorable y es muy posible que proporcionara un ahorro de costos (35).

CONSIDERACIONES RESPECTO AL BENEFICIO NETO EN LOS ANCIANOS. El objetivo principal de la prevención primaria con estatinas es alcanzar un beneficio neto del tratamiento. Así pues, el examen de los posibles efectos nocivos es un aspecto crucial en la toma de decisiones apropiada (36). Dado que la fragilidad, la comorbilidad y la polifarmacia pueden aumentar el riesgo de síntomas asociados a las estatinas (SAE), teóricamente, la relación

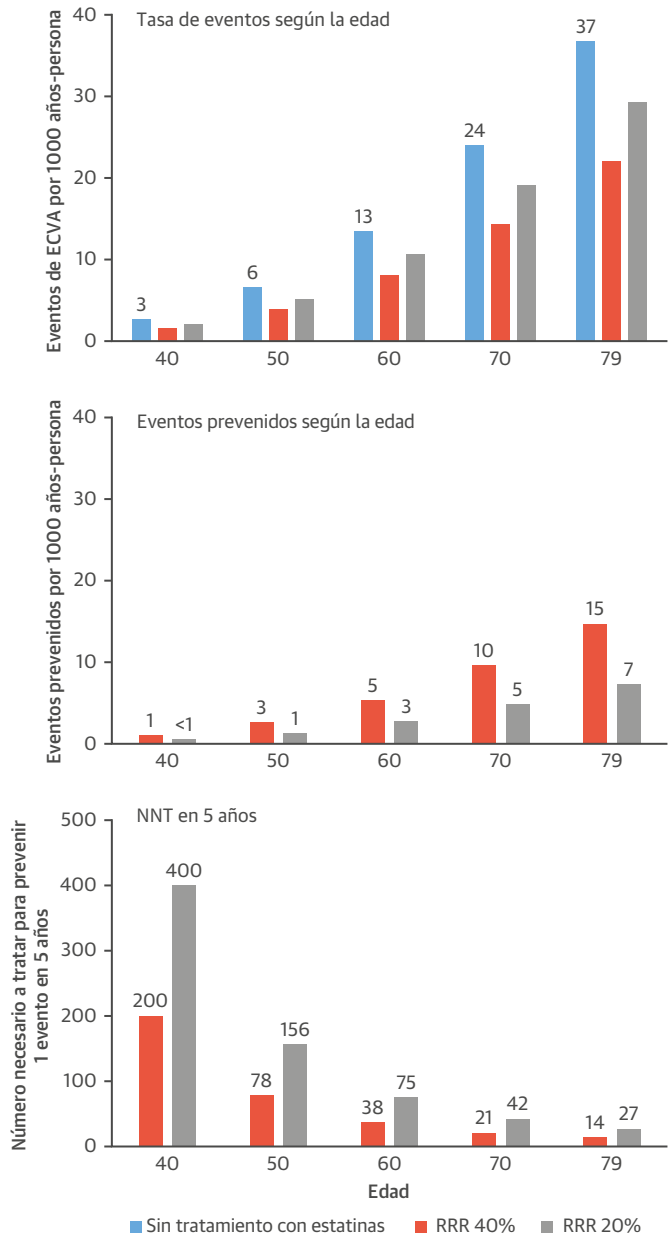
"riesgo-beneficio" en los ancianos podría decantarse en favor de evitar el uso de un tratamiento con estatinas cuando se dan estas circunstancias. El hecho de que haya una esperanza de vida limitada por cualquier razón puede limitar también el posible beneficio aportado por el tratamiento con estatinas. Así pues, la instauración de un tratamiento con estatinas debe ir precedida siempre de una ponderación cuidadosa de los posibles efectos nocivos y efectos beneficiosos.

Los SAE bien documentados en todos los grupos de edad son los problemas musculoesqueléticos y la diabetes (37). Los datos de los ECA sobre los efectos adversos tienen como punto fuerte el de no estar sesgados, pero pueden no ser capaces de detectar de manera fiable los eventos adversos raros. No obstante, los datos de ECA indican que las estatinas son seguras y bien toleradas en los individuos ancianos de edad > 65 años (38), aunque con la advertencia de que los datos existentes son limitados en los individuos muy ancianos y de que las personas ancianas incluidas en los ECA pueden ser más resistentes que los individuos que son atendidos habitualmente en la práctica clínica. Según los datos de los ensayos de prevención primaria con estatinas (13,28,29) y un metanálisis (39), las molestias y los dolores musculares que se han descrito en los ECA no parecen tener relación con la edad y el tratamiento con estatinas. Sin embargo, dado que a los pacientes tratados con estatinas de la práctica clínica se les informa acerca de los posibles efectos secundarios, es frecuente que los síntomas musculares se interpreten erróneamente como inducidos por las estatinas, en el llamado efecto nocebo (40). Aunque es raro, se ha descrito un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, en los ancianos en comparación con los pacientes de menor edad tratados con estatinas a dosis altas, en especial con simvastatina a dosis de 80 mg/día (41).

El riesgo modesto de aumento de la diabetes inducida por las estatinas está posiblemente relacionado con la edad, y se da casi exclusivamente en individuos que tienen elementos del síndrome metabólico, en los que hay ya una predisposición a la aparición de la diabetes (37,42). Dado que la aparición de la diabetes requiere a menudo el empleo de un tratamiento farmacológico adicional, esto puede ser problemático, sobre todo en los pacientes ancianos.

Según lo indicado por revisiones recientes, la evidencia actualmente disponible no respalda la sospecha previa de que el tratamiento con estatinas pueda causar pérdida de memoria, deterioro cognitivo o demencia (38,43,44). Antes de iniciar un tratamiento con estatinas en los ancianos es importante tener en cuenta la polifarmacia y el riesgo asociado de interacciones farmacológicas (32,33). Esto resulta especialmente relevante en el caso de las estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (es decir, atorvastatina). Es importante una vigilancia estric-

FIGURA 4 Relación conceptual entre la edad y el beneficio absoluto aportado por el tratamiento con estatinas



Cálculos basados en las ecuaciones de cohorte combinadas, partiendo del supuesto de una población de varones no fumadores con una presión arterial sistólica de 135 mm Hg, colesterol total de 232 mg/dl y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 37 mg/dl, sin diabetes ni hipertensión. **(Arriba)** Riesgo estimado a 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) antes y después del tratamiento con estatinas, suponiendo una reducción del riesgo relativo (RRR) de entre el 40% y el 20%. **(Centro)** La reducción del riesgo absoluto con las estatinas aumenta sustancialmente con la edad. **(Abajo)** El número necesario a tratar (NNT) durante 5 años para prevenir 1 evento de ECVA se reduce con la edad, aun cuando la eficacia del tratamiento sea inferior.

ta para evitar o tratar los posibles SAE. Conviene señalar que los efectos adversos de las estatinas suelen resolverse con rapidez una vez interrumpido el tratamiento.

BENEFICIO DE MORBILIDAD FRENTE AL DE MORTALIDAD EN LOS ANCIANOS. En la prevención primaria no es posible ya centrarse tan solo en la longevidad y la mortalidad por cualquier causa (45), dado que la morbilidad y el costo del tratamiento de la ECVA están aumentando. La mayor parte de los eventos de ECVA en los ancianos no son mortales (**figura 3**), y la proporción de individuos ancianos de edad > 65 años que viven con una enfermedad crónica es cada vez más alta (46). Por consiguiente, las preferencias del paciente tienen una importancia crucial para una toma de decisiones compartida y bien informada. Si un paciente valora únicamente la longevidad, hay pocos datos que respalden la prevención primaria con estatinas en las personas de edad > 65 años. En cambio, si el paciente valora la prevención de un IM o un ictus no mortal pero potencialmente invalidante, podría ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas. Desde esta perspectiva, tiene interés que la importancia relativa que las personas asignan a la evitación de la muerte en comparación con la evitación de los eventos no mortales parece depender en gran manera de la edad. Aunque los individuos de edad < 65 años atribuyen el máximo valor a evitar la muerte, los individuos ancianos de ≥ 65 años atribuyen un valor mucho mayor a la evitación del IM o el ictus que a la de la muerte (47). Estas diferencias son compatibles con el hecho de que los individuos ancianos se centren mucho más en la calidad de vida y en la evitación de la discapacidad que en la prolongación de la vida (48).

RR, RIESGO ABSOLUTO Y NÚMERO NECESARIO A TRATAR EN LOS ANCIANOS. Existen buenas razones para creer que la magnitud del efecto beneficioso aportado por las estatinas puede ser sustancial en las personas ancianas. Dado que la reducción del RR con el tratamiento de estatinas es similar en las personas con un riesgo bajo o alto de ECVA, el beneficio absoluto aportado por el tratamiento con estatinas depende en gran manera del riesgo absoluto de ECVA (49). Así pues, aun en el caso de que el beneficio relativo del tratamiento con estatinas sea menor en las personas ancianas, es probable que el beneficio absoluto sea más alto, debido al mayor riesgo de ECVA (**figura 4**). Asumiendo una eficacia diferente del tratamiento con estatinas en los diversos grupos de edad, con valores de reducción del RR de entre el 20% y el 40% (elegidos arbitrariamente), puede estimarse que la reducción del riesgo absoluto con el tratamiento de estatinas en una persona de 79 años puede ser considerablemente mayor que en una persona similar de 60 años, aunque cuando la eficacia del tratamiento deba ser de tan solo la mitad de la observada en la persona más joven. Esto se traduce en un número necesario a tratar mucho más bajo para prevenir 1 evento en 5 años en los ancianos en comparación con las personas de menor edad.

RETIRADA DE LA PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LOS INDIVIDUOS MUY ANCIANOS. En los pacientes con un riesgo elevado de ECVA, la adherencia al tratamiento de estatinas prescrito tiene una importancia crucial. Sin embargo, parece razonable considerar la posible conveniencia de retirar la prevención primaria con un tratamiento con estatinas en los individuos ancianos y frágiles con un aumento del riesgo de SAE y una baja probabilidad de obtener un beneficio debido a la esperanza de vida limitada. Es posible que mejore la calidad de vida, pero la orientación que aportan los ECA y las guías sobre la forma de abordar y examinar esta difícil cuestión es nula o tan solo limitada (33). El efecto beneficioso del tratamiento con estatinas persiste tras la interrupción del tratamiento (beneficio de legado a largo plazo), sin que haya evidencias que indiquen la aparición de efectos adversos de rebote en la prevención primaria (50).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal como se ha comentado en esta revisión, la evidencia existente sobre el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de las ECVA en los individuos ancianos de edad > 75 años es limitada. En el ensayo STAREE (*STAtins for Reducing Events in the Elderly*), un ensayo de prevención primaria que se está llevando a cabo en la actualidad, se incluye a individuos de edad ≥70 años para determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con estatinas en las personas ancianas (51). Es probable que este ensayo aporte una perspectiva importante respecto a la población de edad avanzada.

Con la ampliación de la indicación para el tratamiento con estatinas en todas las guías excepto la de ESC/EAS, la mayoría de los individuos ancianos acabarán cumpliendo los criterios para el uso del tratamiento. Sin embargo, es necesario reconsiderar si es apropiado tratar a todos los ancianos. Esto hace que cada vez adquiera mayor interés una identificación exacta de los individuos de edad avanzada que tienen realmente un riesgo bajo. Esta situación es la contraria a la de los individuos de menor edad, en los que el reto está en identificar nuevos biomarcadores que puedan ser útiles para "aumentar el riesgo asignado" en individuos que no cumplen los criterios para el uso de estatinas pero tienen un riesgo real elevado de sufrir un futuro evento de ECVA. Un enfoque que parece prometedor para la individualización del tratamiento en los individuos ancianos es el de "reducir el riesgo asignado" mediante el empleo de marcadores negativos del riesgo (es decir, ausencia de calcificación arterial coronaria),

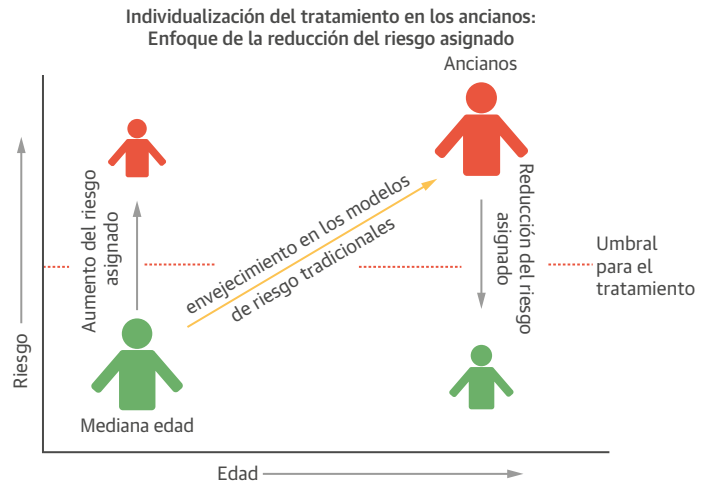
con objeto de identificar a las personas con un riesgo tan bajo que pueda permitir evitar sin peligro el uso del tratamiento con estatinas (**figura 5**) (52,53). Por ejemplo, en el estudio BioImage de individuos ancianos, la ausencia de calcificación arterial coronaria tuvo una prevalencia elevada (≈1 de cada 3) y se asoció a unas tasas de eventos de ECVA excepcionalmente bajas (53). La reducción del riesgo asignado es algo que no se contempla en las guías actuales pero que deberá comentarse cuando se actualicen en futuras versiones.

Por lo que respecta a la guía de ESC/EAS, ha llegado el momento de abordar las limitaciones inherentes que tiene el SCORE (no aplicabilidad a partir de los 65 años y no tener en cuenta la morbilidad) (23).

CONCLUSIONES

Las recomendaciones para el tratamiento con estatinas en los ancianos de edad > 65 años difieren sustancialmente en las 5 guías principales actualmente utilizadas en Norteamérica y Europa. En un extremo del espectro, la guía de 2016 de ESC/EAS desaprovecha grandes oportunidades de prevención segura, de bajo costo y basada en la evidencia, en los individuos ancianos de entre 66 y 75 años de edad. En el otro extremo, la guía de 2014 del NICE presenta una recomendación de tratamiento casi universal que se extiende a los individuos muy ancianos de edad >75 años, en los que la evidencia basada en ECA es escasa y más incierta. Si estas guías se siguen de manera estricta en la práctica clínica, la gran heterogeneidad de las recomendaciones de tratamiento tendrá una influencia enormemente diversa en la prevención de la ECVA en los individuos ancianos de edad > 65 años. Mientras no se disponga de mayores evidencias respecto a los individuos de edad > 75 años, la instauración de una prevención primaria con estatinas en este grupo de edad deberá basarse en una toma de decisiones compartida y bien informada. Para reducir la carga creciente que suponen las ECVA, las guías tendrán que abordar el panorama en rápida evolución de la demografía poblacional, con una guía clara y sólida respecto a la forma de asignar mejor el tratamiento preventivo con estatinas en la edad avanzada. De hecho, existen razones para creer que el beneficio del tratamiento con estatinas en las personas ancianas puede ser sustancial tanto para el paciente individual como para la sociedad.

FIGURA 5 Concepto de reducción del riesgo asignado en las personas ancianas



La edad es el factor determinante más importante del riesgo predicho de ECVA con el empleo de los modelos de riesgo tradicionales. Así pues, como consecuencia tan solo del avance de la edad, la mayor parte de los individuos ancianos de > 65 años de edad acabarán superando los umbrales establecidos en función del riesgo en la mayor parte de las guías para el tratamiento con estatinas. Dado el aumento de la población anciana y la preocupación que genera un posible sobretratamiento con estatinas, el reto en los individuos ancianos es, pues, identificar a los pacientes con un riesgo realmente bajo de ECVA a pesar del elevado riesgo predicho con los modelos de riesgo tradicionales.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Jane Armitage por su revisión crítica del manuscrito y a Børge Nordestgaard por los datos del *Copenhagen General Population Study*.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Martin Bødtker Mortensen y Dr. Erling Falk, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Dinamarca. Correo electrónico: martin.bodtker.mortensen@clin.au.dk O BIEN erling.falk@clin.au.dk.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. J Am Coll Cardiol 2017;69:3002-5.

2. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. Lancet 2017;389: 1323-35.

3. Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bibbins-Domingo K. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. Am J Med 2011;124:827-33.e5.

4. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123: 933-44.

5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol 2014; 63:2889-934.

6. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) July 2014.

7. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol 2016;32:1263-82.

8. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2016; 316:1997–2007.

9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; 37:2315–81.

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

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

12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288:2998–3007.

13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623–30.

14. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Lancet 2003; 361:1149–58.

15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lancet 2004;364:685–96.

16. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368: 1155–63.

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

18. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374: 2021–31.

19. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017;177:955–65.

20. 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.

21. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. JAMA 2013;310:2451–2.

22. Stone NJ, Turin A, Spitz JA, Valle CW, Kazmi S. Statin therapy across the lifespan: evidence in major age groups. Expert Rev Cardiovasc Ther 2016;14:341–66.

23. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. Eur Heart J 2017;38: 2259–63.

24. Mortensen MB, Falk E. Real-life evaluation of European and American high-risk strategies for primary prevention of cardiovascular disease in patients with first myocardial infarction. BMJ Open 2014;4:e005991.

25. Mortensen MB, Nordestgaard BG, Afzal S, Falk E. ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in non-diabetic Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J 2017;38:586–94.

26. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.

27. Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). Drugs Aging 2011;28:681–92.

28. Neil HAW, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diabetes Care 2006;29: 2378–84.

29. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. Ann Intern Med 2010;152: 488–96, W174.

30. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013;62:2090–9.

31. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. J Am Coll Cardiol Img 2017 Jun 7 [E-pub ahead of print].

32. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. J Am Coll Cardiol 2016;67:2419–40.

33. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. J Am Coll Cardiol 2015;66:1273–85.

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

35. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, et al. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. Circulation 2017;136: 1087–98.

36. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. JAMA 2014;312:1136–44.

37. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. J Am Coll Cardiol 2016;67:2395–410.

38. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388: 2532–61.

39. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015;80: 363–71.

40. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid- Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet 2017;389:2473–81.

41. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy–a genomewide study. N Engl J Med 2008;359:789–99.

42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375:735–42.

43. 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.

44. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet 2017 Jul 19 [E-pub ahead of print].

45. Sasieni PD, Wald NJ. Should a reduction in all cause mortality be the goal when assessing preventive medical therapies? Circulation 2017;135: 1985–7.

46. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146–603.

47. Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Rethinking composite end points in clinical trials: insights from patients and trialists. Circulation 2014;130:1254–61.

48. Armstrong PW, Westerhout CM. Composite end points in clinical research: a time for reappraisal. Circulation 2017;135:2299–307.

49. Falk E, Mortensen MB. Statin therapy on the Basis of HOPE. J Am Coll Cardiol 2016;68: 2903–6.

50. Packard CJ, Ford I. Long-term follow-up of lipid-lowering trials. Curr Opin Lipidol 2015;26: 572–9.

51. Zoungas S, Curtis A, Tonkin A, McNeil J. Statins in the elderly: an answered question? Curr Opin Cardiol 2014;29:372–80.

52. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2016;133:849-58.

53. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the BioImage study. J Am Coll Cardiol 2016;68:881-91.

54. Kulenovic I, Mortensen MB, Bertelsen J, et al. Statin use prior to first myocardial infarction in contemporary patients: Inefficient and not gender equitable. Prev Med 2015;83:63-9.

PALABRAS CLAVE **ACC, AHA, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, ESC, guías**

COMENTARIO EDITORIAL

Prevención primaria con estatinas en mayores de 65 años ¿decisiones basadas en ecuaciones de riesgo, medicina basada en evidencia o tratamiento centrado en el paciente?

María Inés Sosa Liprandi

La mortalidad cardiovascular (MCV) continúa siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados. El mismo fenómeno puede observarse en aquellos con economías emergentes como la Argentina, si bien en las últimas décadas hemos asistido a un descenso marcado de la MCV del orden de un 40% (1,2).

Por otra parte la mortalidad por enfermedades cardiovasculares aumenta dramáticamente a partir de los 55 años para ambos sexos (3). La dimensión de esta problemática es mayor aún si consideramos que en las últimas décadas la expectativa de vida América Latina se ha prolongado significativamente (de 62,4 a 73,6 años en los hombres y de 68,6 a 80 años en las mujeres entre 1980 y 2030). Finalmente, el crecimiento poblacional de adultos mayores en América Latina, particularmente más allá de los 65 años, aumentara de manera sustancial, con expectativas que duplican su prevalencia entre el año 2000 (4,5%) y el 2030 (11,4%) (4,5).

Desde una perspectiva económica, las proyecciones crudas de ECV en Estados Unidos demuestran que con el envejecimiento poblacional la prevalencia de todas sus formas de expresión van a aumentar (6). La población de más de 65 años, particularmente la de más de 80 años, es donde se concentran las mayores tasas de eventos cardiovasculares y por lo tanto el beneficio absoluto de las intervenciones es más significativo. Está previsto que en el año 2030 el 40,5% de la población americana padecerá alguna ECV. Entre 2010 y 2030 los costos médicos directos reales se van a triplicar y los costos indirectos (pérdida de productividad por morbilidad y mortalidad prematura) van a aumentar un 61%.

Al igual que en Estados Unidos, Europa y el resto del mundo se requieren intervenciones costo-efectivas y guías de tratamiento que permitan evaluar e implementar indicaciones preventivas para reducir la carga de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Uno de los desafíos es identificar correctamente la población objetivo.

En este número de la revista el Dr. Mortensen y el Dr. Falk realizan un agudo análisis comparativo de las 5 guías para prevención primaria con estatinas publicadas desde el 2013 hasta la actualidad haciendo foco en las inconsistencias entre las mismas, particularmente en el grupo de más de 65 años (7-12).

Una de las consideraciones más importantes hace referencia a los criterios enunciados por cada escore para estimar el umbral de riesgo cardiovascular (RCV) por encima del cual las estatinas deberían ser indicadas. Esta cuestión está muy bien desarrollada en la **ilustración central** del manuscrito en donde un hombre concurre a su médico cada 10 años para una evaluación de su RCV y se ponen de manifiesto marcadas diferencias entre las mencionadas guías (7).

También es crítico que los países en vías de desarrollo incrementen los esfuerzos en perfeccionar la capacidad para la detección de individuos de elevado RCV quienes se beneficiarían de intervenciones médicas más intensas. La mayoría de los modelos de predicción de RCV han sido elaborados en países desarrollados utilizando bases de datos de poblaciones con realidades socio-demográficas, epidemiológicas y nutricionales diferentes a las de regiones como la del Cono Sur de Latinoamérica (13). En este sentido, la predicción inexacta del riesgo puede llevar al inadecuado inicio de intervenciones médicas en individuos con riesgo real menor al predicho por calculadores de predicción creadas en poblaciones distintas (14,15). Es necesario que una ecuación de riesgo aplicada a la prevención primaria de la ECVA esté bien calibrada a la población para asegurar el tratamiento óptimo. Recientemente se han publicado los resultados del estudio CESCAS cuyo objetivo fue reali-

Miembro Titular Sociedad Argentina de Cardiologia, FACC

zar la validación externa (calibración, discriminación, sensibilidad y especificidad) de ecuaciones de predicción de RCV elaboradas en países desarrollados (CUORE, Framingham, Globorisk y Pooled Cohort Studies Equations) en una cohorte prospectiva de 7524 adultos entre 35 y 74 años de cuatro ciudades del Cono Sur de Latinoamérica (Argentina, Chile y Uruguay) (16). Al momento del primer análisis la mediana del tiempo de seguimiento fue de 2.2 años (1.9-2.8). Las ecuaciones CUORE, Framingham y Globorisk fueron las que mejores parámetros de predicción de riesgo CV presentaron. Estos resultados representan una primera aproximación para la elección del modelo de predicción más adecuado para la región. Futuros puntos de corte de la cohorte CESCAS con mayor tiempo de seguimiento y eventos permitirán mejorar la clasificación del RCV a nivel poblacional basado en la evidencia proveniente de datos locales.

Las guías publicadas comparten el concepto de indicar estatinas a los pacientes de mayor riesgo, incluyendo diabéticos y aquellos con un riesgo elevado a 10 años de ECVA. Para ello utilizan diferentes puntos finales considerando desde eventos cardiovasculares mayores hasta solo ECVA fatal como es el caso de la Guía Europea (12). En referencia a esta ultima el modelo SCORE, introducido en las guías en el año 2003, fue desarrollado retrospectivamente de datos originados de 12 cohortes europeas desde 1967 a 1991 (17). Los predictores incluidos (edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total), el rango de edad aplicable (40-65 años) y las variables predictoras (ECVA fatal) fueron elegidos por necesidad, limitados a los datos disponibles en esas cohortes. De allí que este instrumento no es aplicable más allá de los 65 años donde se concentra la mayor carga de enfermedad cardiovascular (incluyendo mayor incidencia, prevalencia, casos fatales, y mortalidad a largo plazo) (18). En este grupo de edad el tratamiento con estatinas es considerado una recomendación de clase IIa en ausencia de ECVA y en presencia de hipertensión, tabaquismo diabetes y dislipidemia. En contraste las guías AHA/ACC, la guía canadiense y la US Preventive Services Task Force coinciden en la misma indicación de estatinas basadas en el riesgo de eventos hasta los 75 años de edad y la Guía NICE hasta los 84 años de edad (8-11).

Recientemente otra corriente de investigadores ha propuesto un cambio de paradigma en la prevención del riesgo de ECVA, en el cual la elegibilidad para el tratamiento con estatinas se basa en ensayos clínicos aleatorizados (aproximación basada en ensayos clínicos) (19). Este principio se basa en que estos estudios no incorporaron pacientes basándose en la evaluación del riesgo de ECVA a 10 años y existen abundantes datos en la literatura que han probado la eficacia y seguridad de estos fármacos en un amplio rango de poblaciones de pacientes. Un estudio reciente evaluó si la incorporación del escore de calcio coronario podía ser utilizado para optimizar la indicación de estatinas entre individuos en quienes la evidencia basada en ensayos clínicos sostenía su eficacia (20).Fueron utilizados los datos del MESA con 5600 hombres y mujeres entre 45 a 84 años libres de estatinas al inicio, seguidos durante 10 años. Basados en los criterios de inclusión de 7 ensayos clínicos de estatinas en prevención primaria, la mayoría de los pacientes MESA (73%) calificaban para esta indicación (21-27). El escore de calcio > 100 (presente en el 27% de los participantes) se asoció con una elevada tasa de eventos (ECVA y eventos coronarios duros) permitiendo identificar los pacientes que más se beneficiarían de esta estrategia terapéutica. Esta información podría ayudar en la toma de decisiones dirigiendo el objetivo de prevención primaria a aquellos con mayor riesgo. Por otra parte el uso de escore de calcio coronario para la administración rutinaria de estatinas debe considerar cuestiones de costo, radiación de bajo nivel de exposición y hallazgos incidentales pueden requerir un seguimiento.

Para los pacientes de edad muy avanzada (>75años) la Guía NICE del 2014 es la única que manifiesta una fuerte recomendación basada en la ecuación de riesgo QRISK2 de iniciar estatinas en el contexto de la prevención primaria. A pesar de la escasa evidencia, extiende la indicación hasta los 84 años y en la población ≥ 85 años la recomendación es clase IIa (9).La edad es un marcador muy fuerte de RCV y gran parte de esta población supera el umbral del 10% del RCV a 10 años. Si bien para la guía NICE la indicación es prácticamente universal, la representación de este grupo es muy limitada en los ensayos clínicos (21-27). Así lo expresan las guías AHA/ACC, la USPTF y la guía canadiense.

El objetivo principal de la prevención primaria con estatinas es lograr un beneficio neto del tratamiento y que el mismo sea costo-efectivo. La determinación de los riesgos potenciales es una parte crucial de la toma de decisiones. La fragilidad, multimorbilidad, polifarmacia, interacciones medicamentosas y la expectativa de vida limitada que caracterizan a la población de edad avanzada, pueden aumentar los síntomas adversos asociados a estatinas. Identificar el subgrupo pasible de mayor beneficio se convierte en una estrategia fundamental antes de iniciar el tratamiento (28).

La magnitud del beneficio y la seguridad del tratamiento con estatinas, que surge de numerosos ensayos clínicos controlados, puede ser sustancial en esta población (29). No hay evidencias de que las estatinas causen deterioro de la función renal, disfunción cognitiva, desarrollo de cataratas o stroke hemorrágico en pacientes sin enfermedad cerebrovascular. Se han identificado pequeños incrementos transitorios de las enzimas hepaticas pero no se hallo una clara causalidad con injurias hepáticas mas severas. Si bien se describe un pequeño incremento en el comienzo de nueva diabetes (1 caso por mil

pacientes por año) las estatinas previnieron 5 eventos cardiovasculares por mil pacientes tratados (30).

La reducción del riesgo relativo con estatinas es similar en pacientes con bajo y alto riesgo de ECVA, por lo tanto el beneficio absoluto del tratamiento, que depende del riesgo absoluto de ECVA, va a ser muy significativo ya que constituye una población con un riesgo de eventos cardiovasculares más elevado. Esto implica un menor número de personas necesarias para tratar a 5 años para prevenir 1 evento en la población de edad avanzada comparada con los más jóvenes. Este concepto se encuentra desarrollado en un meta-análisis del estudio JUPITER y HOPE-3 que analizó la tasa de eventos agrupados por edad: < 65 años, 65-<70 años y > 70 años y el impacto del tratamiento (31). Este último grupo concentro el 55% y el 44% de los eventos duros de ECVA en el estudio JUPITER y el HOPE-3 respectivamente. En los pacientes > 70 años tratados con rosuvastatina la reducción del riesgo relativo de eventos fue del 26% para el punto final combinado de infarto de miocardio no fatal, stroke no fatal o muerte cardiovascular (HR= 0.74, IC 95% 0.61-0.91, P=0.0048).

Por otra parte también es importante considerar el tiempo al beneficio de las estatinas sobre todo en una población que tiene una expectativa de vida limitada. En una publicación reciente el tiempo al beneficio fue más breve en 17 estudios con estatinas comparado con 7 estudios con otras drogas hipolipemiantes, 10,3 meses versus 20,0 meses (32). El tiempo al beneficio fue más breve con atorvastatina (n=6) que en estudios con otras estatinas (n=11), 4,75 meses comparado con 11,4 meses. Si bien la explicación es especulativa, alguna evidencia sugiere que la atorvastatina tiene un metabolito activo que funciona como un antioxidante y podría tener un efecto favorable sobre las lipoproteínas (33-35). Sin embargo, debemos tener en cuenta las interacciones medicamentosas en esta población caracterizada por la polifarmacia y sobre todo aquellas estatinas, como la atorvastatina, que son metabolizadas por la CYP_3A_4 y requieren de un monitoreo muy cercano.

El desafío, como plantean los autores en esta revisión, es poder identificar adecuadamente la población de adultos de edad avanzada con muy bajo riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Una aproximación personalizada del tratamiento permitirá reclasificar el riesgo mediante por ejemplo el escore de calcio coronario, o a través de otros métodos no invasivos como el ecografía 2D y 3D en diferentes territorios vasculares para detectar enfermedad aterosclerótica subclínica (20,36,37).

Hasta que dispongamos de nueva información de ensayos clínicos aleatorizados el inicio de la prevención primaria con estatinas deberá basarse en una cuidadosa e individualizada evaluación del paciente y en una toma de decisiones informada y consensuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer en los últimos 23 años en la Argentina. Rev Argent Cardiol 2006; 74: 297-303.

2. Sosa liprandi MI, Racki M, Khoury M,y col. Crisis económico-financieras en Argentina: ¿Un nuevo factor de riesgo de mortalidad cardiovascular? Rev Argent Cardiol 2012; 80:137-44.

3. Fuente: Estadísticas Vitales. Ministerio de Salud. En: www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf

4. He W, Goodkind D, Kowal P. U.S. Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC,2016. https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf

5. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), Observatorio Demográfico, 2013 (LC/G.2615-P), Santiago de Chile, 2014. https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/36854/1/S1420023_mu.pdf

6. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123: 933-44.

7. Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. J Am Coll Cardiol 2018;71:85-94.

8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-934.

9. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) July 2014.

10. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol 2016; 32:1263-82.

11. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2016; 316:1997-2007.

12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; 37:2315-81.

13. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. Circulation 2010; 121:1768-77.

14. Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. Rev Esp Cardiol 2008;61:404-16. http://doi.org/d3kq7r

15. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J 2003;24:937-45. http://doi.org/fbrhhk

16. Gulayin PE, Danaei G, Gutierrez L, at al. Validación externa de ecuaciones de riesgo cardiovascular en el Cono Sur de Latinoamérica: ¿cuál predice mejor? Rev Argent Cardiol 2018;86: XXX-XXX, en prensa.

17. Conroy RM, Pyo¨r€al€a K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetie`re P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: theSCORE project. Eur Heart J 2003; 24:987-1003.

18. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. Eur Heart J 2017; 38: 2259-63.

19. Ridker PM, Rose L, Cook NR. A Proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. J Am Coll Cardiol 2015;65: 942-8.

20. Mortensen MB, Falk E, Li D et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. JACC Cardiovascular Imaging 2018; 11: 221-9.

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

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

23. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomisedcontrolled trial. Lancet 2003; 361:1149–58.

24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. Lancet 2004;364: 685–96.

25. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368: 1155–63.

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

27. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016; 374:2021–31.

28. Zoungas S, Curtis A, Tonkin A, McNeil J. Statins in the elderly: an answered question? Curr Opin Cardiol 2014;29:372–80.

29. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388: 2532–61.

30. Mach F, Ray KK, Wiklund O. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. European Heart Journal 2018; 0: 1–18.

31. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP et al. Primary Prevention with Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses from the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. Circulation 2017; 135: 1979-81.

32. Barter J, Waters DD. Variations in Time to Benefit Among Clinical Trials of Cholesterol-Lowering Drugs, Journal of Clinical Lipidology 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.00

33. Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. J Biol Chem 2006;281:9337-45.

34. Jacob RF, Walter MF, Self-Medlin Y, et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. J Cardiovasc Pharmacol 2013;62:160-6.

35. Mason RP, Sherratt SCR, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. J Cardiovasc Pharmacol 2016;68:33-40.

36. Fernández-Friera L, Peñalvo JL; Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation 2015;131:2104-2113.

37. El desafío de optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular en la mujer. María Inés Sosa Liprandi. Rev Argent Cardiol 2013; 81:304-306.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
VOL. 71, NO. 7, 2018
© 2018 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER LTD. RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS.
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.011

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Riesgo de ictus en pacientes con fracción de eyección reducida después de infarto de miocardio sin fibrilación auricular

João Pedro Ferreira, MD, PHD,[a,b] Nicolas Girerd, MD, PHD,[a] John Gregson, PHD,[c] Ichraq Latar, MSC,[a] Abhinav Sharma, MD,[d,e] Marc A. Pfeffer, MD, PHD,[f] John J.V. McMurray, MD, PHD,[g] Azmil H. Abdul-Rahim, MD, MSc,[h] Bertram Pitt, MD, PHD,[i] Kenneth Dickstein, MD, PHD,[j] Patrick Rossignol, MD, PHD,[a] Faiez Zannad, MD, PHD,[a] por la *High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative*

RESUMEN

ANTECEDENTES El ictus puede producirse después de un infarto de miocardio (IM) sin que haya fibrilación auricular (FA).

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue identificar factores de riesgo (aparte de la FA) para la aparición del ictus y elaborar una puntuación del riesgo de ictus calibrada y validada en pacientes con IM e insuficiencia cardíaca (IC) y/o disfunción sistólica.

MÉTODOS Los conjuntos de datos incluidos en esta iniciativa de análisis conjunto procedieron de 4 ensayos clínicos: CAPRICORN (*Effect of Carvedilol on Outcome After Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Dysfunction*), OPTIMAAL *(Optimal Trial in Myocardial Infarction With Angiotensin II Antagonist Losartan*), VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), y EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*); se utilizó el EPHESUS para la validación externa. Se incluyó en este análisis a un total de 22.904 pacientes sin FA ni uso de anticoagulación oral. La variable de valoración principal fue el ictus y la muerte se consideró un "riesgo competitivo".

RESULTADOS Durante una mediana de seguimiento de 1,9 años (intervalo intercuartil: 1,3 a 2,7 años), 660 (2,9%) pacientes sufrieron un ictus. Estos pacientes eran de mayor edad, incluían un mayor porcentaje de mujeres, fumadores e hipertensión; tenían una clase de Killip superior; una filtración glomerular estimada más baja; y mostraban una mayor proporción de antecedentes de IM, IC, diabetes e ictus. En el modelo de riesgo de ictus final se mantuvieron las variables de mayor edad, clase de Killip 3 o 4, filtración glomerular estimada ≤ 45 ml/min/1,73 m^2, antecedentes de hipertensión e ictus previo. Los modelos estaban bien calibrados y mostraron una discriminación moderada o buena (índice C = 0,67). Las tasas de eventos observadas a los 3 años aumentaron de manera pronunciada en cada sextil de la puntuación de riesgo de ictus (1,8%, 2,9%, 4,1%, 5,6%, 8,3% y 10,9%, respectivamente) y coincidieron con las tasas de eventos esperadas.

CONCLUSIONES Se identificaron factores de riesgo fácilmente determinables asociados a la aparición del ictus y se incorporaron en una puntuación de riesgo fácil de utilizar. Esta puntuación puede facilitar la identificación de los pacientes con IM e IC que tienen un riesgo elevado de ictus a pesar de no presentar una FA. (J Am Coll Cardiol 2018;71:727–35)
© 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.

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

[a]National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Center for Clinical Multidisciplinary Research 1433, INSERM U1116, University of Lorraine, Regional University Hospital of Nancy, French Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN) Investigation Network Initiative–Cardiovascular and Renal Clinical Trialists, Nancy, Francia; [b]Department of Physiology and Cardiothoracic Surgery, Cardiovascular Research and Development Unit, Faculty of Medicine, University of Porto, Oporto, Portugal; [c]Department of Biostatistics, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido;

El ictus puede comportar unas consecuencias devastadoras en los pacientes y tiene una repercusión importante en sus familias, en los cuidadores y en la sociedad (1). El ictus puede producirse después de un infarto de miocardio (IM), y ello complica aún más el manejo del IM y eleva las tasas de mortalidad asociadas a este (2). Las tasas de incidencia del ictus después de un IM oscilan entre ≈1% y un 5% (3–6). La formación de zonas de acinesia y/o discinesia en el ventrículo izquierdo después del IM puede elevar el riesgo de formación de trombos murales y un ulterior tromboembolismo periférico e ictus (7). No obstante, en estos estudios se incluyó tan solo a pacientes con fibrilación auricular (FA) que es un factor de riesgo importante para el ictus (8). En consecuencia, resulta difícil establecer si el IM, la acinesia, la disfunción sistólica, la insuficiencia cardíaca (IC), la FA u otros factores contribuyen a la aparición del ictus después de un IM (9). Por consiguiente, el riesgo de ictus en pacientes que han sufrido un IM pero no presentan FA no está bien definido.

El IM complicado con una disfunción sistólica y/o IC (pero sin FA) puede generar un entorno que es de por si especialmente trombogénico, al cumplir la tríada de Virchow (estasis del flujo sanguíneo, lesión endotelial e hipercoagulabilidad) (10). En consecuencia, el análisis de la incidencia y los factores de riesgo para el ictus en un grupo de pacientes con IM "complicado" y sin FA puede ser útil para identificar a los pacientes con un riesgo elevado en los que podría ser beneficiosa una intervención temprana (por ejemplo, la anticoagulación oral) para la prevención del ictus.

La *High-Risk Myocardial Infarction Initiative* brindó una oportunidad única para el estudio de la aparición del ictus en pacientes con IM "complicado" pero sin FA en un grupo de > 20.000 pacientes y 600 eventos de ictus. El presente estudio tuvo como objetivo identificar las características de los pacientes que sufrieron un ictus durante el seguimiento y elaborar una puntuación de riesgo de ictus calibrada y validada en este grupo de pacientes.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA, fibrilación auricular
IC, intervalo de confianza
FGe, filtración glomerular estimada
IC, insuficiencia cardíaca
IM, infarto de miocardio
ACO, anticoagulante oral

MÉTODOS

GRUPO DE ESTUDIO. Esta iniciativa se basa en una cohorte publicada con anterioridad con los datos combinados de pacientes de 4 ensayos clínicos (11). De forma resumida, los objetivos principales del proyecto fueron proporcionar un análisis exhaustivo y estadísticamente robusto de los resultados clínicos a largo plazo en los pacientes de alto riesgo que habían sobrevivido a un IM. Las series de datos incluidas en esta iniciativa de análisis combinado fueron las siguientes: los ensayos CAPRICORN (*Effect of Carvedilol on Outcome After Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Dysfunction*) (12,13); EPHESUS (*Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) (14,15); OPTIMALL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction With Angiotensin II Antagonist Losartan*) (16,17); y VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*) (18,19). Se ha publicado con anterioridad una descripción detallada del total de pacientes incluidos, los criterios de inclusión y exclusión de cada ensayo, las variables de valoración utilizadas y los resultados (11). En cada uno de estos ensayos se incluyó a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, IC o ambas cosas entre 12 h y 21 días

[d]Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina; [e]Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá; [f]Division of Cardiovascular Medicine, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; [g]BHF Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Escocia, Reino Unido; [h]Institute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow, Glasgow, Escocia, Reino Unido ; [i]Department of Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan; y el [j]Department of Cardiology, University of Bergan, Stavanger University Hospital, Stavanger, Noruega. El Dr. Ferreira ha recibido pagos por su pertenencia a un consejo asesor de Novartis; ha recibido pagos por conferencias de Roche; y es cofundador de CardioRenal. El Dr. Girerd ha recibido pagos por su pertenencia a un consejo asesor de Novartis; y ha recibido honorarios por conferencias de Servier. El Dr. Rossignol ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores de CTMA, CVRx, Fresenius Medical Care, Novartis, Relypsa, Vifor Fresenius Medical Renal Pharma y Stealth Peptides. El Dr. Sharma ha recibido subvenciones de Takeda, Bayer, Roche Diagnostics y Bristol-Myers Squibb-Pfizer. El Dr. Pfeffer ha recibido una subvención de investigación de Novartis; ha sido consultor de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, DalCor, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Relypsa, Sanofi, Teva y Thrasos; ha recibido opciones de compra de acciones de DalCor; y ha recibido la participación que ha sido asignada de manera irrevocable a fines benéficos, de una patente obtenida por el Brigham & Women's Hospital y licenciada por Novartis. El Dr. Pitt ha sido consultor de Bayer, AstraZeneca, Sanofi, Relypsa, Vifor, scPharmaceuticals, Stealth Peptides, Tricida, Sarfez Pharmaceuticals y KDP Pharmaceuticals; y ha recibido opciones de compra de acciones de Relypsa y scPharmaceuticals. El Dr. Zannad ha recibido pagos por formar parte del consejo asesor de Boston Scientific; ha recibido pagos por consultoría de Novartis, Takeda, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GE Healthcare, Relypsa, Servier, Boston Scientific, Bayer, Johnson & Johnson y Resmed; ha recibido pagos por conferencias de Pfizer y AstraZeneca; ha sido presidente del comité directivo de Janssen; y es cofundador de CardioRenal. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 27 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 5 de diciembre de 2017, aceptado el 6 de diciembre de 2017.

después de un IM agudo. La información incluida en esta base de datos conjunta no incluyó las asignaciones aleatorizadas del tratamiento de cada ensayo.

El proyecto de análisis combinado lo iniciaron los respectivos presidentes de los comités de dirección de los 4 ensayos. Todos los estudios se realizaron cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por los comités de ética de los centros. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en los estudios.

Para el presente análisis, seleccionamos a los pacientes sin antecedentes de FA o con una FA presente ya en el electrocardiograma obtenido en el momento de la asignación aleatoria, o los pacientes no tratados con un fármaco anticoagulante oral (ACO).

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal fue el ictus. El ictus se definió de manera uniforme como un déficit neurológico focal de una duración > 24 h o que causara la muerte y se presumiera que ello estaba relacionado con el ictus. La mortalidad por cualquier causa se consideró un evento de riesgo en competencia.

Los eventos de las variables de valoración fueron validados (adjudicados) en los respectivos ensayos.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. Las variables continuas se expresaron en forma de media ± DE y las variables discretas mediante frecuencias y proporciones. Para las comparaciones de las medias y las proporciones, se utilizó la prueba de t de Student y la prueba de χ^2, respectivamente.

Se llevó a cabo un análisis del tiempo hasta el evento con el empleo de un modelo de riesgos en competencia, según lo descrito por Fine y Gray (20), tomando el ictus como evento de valoración y la muerte como riesgo en competencia. Se verificó la linealidad logarítmica mediante pruebas de las formas funcionales de la covariable con la prueba suprema de tipo Kolmogorov y mediante el examen visual de los gráficos de las estimaciones de beta frente a la media en los diversos deciles. Las covariables se introdujeron en el modelo multivariable con un análisis de regresión escalonado, tomando como valores de p para la entrada y la permanencia en el modelo los de p = 0,15 y p = 0,05, respectivamente. Las covariables para las que se consideró que podía haber una repercusión pronóstica fueron las siguientes: edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, clase de Killip, filtración glomerular estimada (FGe, calculada con la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [21]), IM previo, antecedentes de IC, enfermedad arterial periférica, hipertensión, diabetes mellitus, ictus previo y medicaciones (uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, betabloqueadores, diuréticos, estatinas y ácido acetilsalicílico). En estas variables había un porcentaje pequeño de valores no disponibles (< 10%), y no se aplicó ningún método de imputación múltiple. Evaluamos las interacciones con los parámetros siguientes: logaritmo de tiempo, edad, sexo, presión arterial sistólica y diabetes, pero ninguna de ellas fue significativa (p > 0,10 en todos los casos).

La discriminación del modelo de regresión de riesgos en competencia se evaluó mediante el cálculo del estadístico C. La evaluación de la calibración se llevó a cabo mediante el examen visual del gráfico de la incidencia acumulada de los eventos de ictus observados frente a los esperados, obtenidos en los diversos sextiles de riesgo predicho del modelo de riesgos en competencia. La validación interna del modelo se realizó mediante remuestreo (*bootstrapping*) (50x), y la validación externa se realizó en el conjunto de datos del ensayo EPHESUS.

Con objeto de crear una puntuación de riesgo sencilla con valores enteros, las variables continuas incluidas en el modelo elegido se clasificaron en 2 o 3 grupos utilizando una combinación de valores de corte clínicos establecidos y un examen gráfico de las tasas en los diversos quintiles. Para simplificar la puntuación de riesgo, se asignaron puntos enteros a cada factor pronóstico en función de las estimaciones del logaritmo de la *hazard ratio*. La puntuación de riesgo total de cada paciente se calculó mediante la suma de los puntos correspondientes a todas las variables pronósticas elegidas. Para la distribución general de la puntuación de riesgo, establecimos 6 categorías de riesgo, que contenían un número de eventos aproximadamente igual en cada una. Dentro de cada categoría de riesgo, y según el grupo de tratamiento, calculamos el número de eventos, los años-persona en riesgo y la tasa global de eventos. Se elaboraron los gráficos de Kaplan-Meier que mostraban las curvas de incidencia acumulada de cada grupo de tratamiento y categoría de riesgo.

Todos los análisis se realizaron con el programa informático STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas). Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO. De los 28.771 pacientes iniciales incluidos en el conjunto de datos combinado de pacientes con IM de alto riesgo (11), 3754 fueron excluidos debido a la presencia y/o antecedentes de FA, y otros 2113 pacientes fueron excluidos porque se les había prescrito ACO, con lo que quedaron 22.904 pacientes que fueron incluidos en el presente análisis.

La media de edad fue de 64 ± 11 años, y un 30% de los pacientes eran mujeres. Los pacientes que sufrieron un

ictus durante el periodo de seguimiento fueron de mayor edad, y con mayor frecuencia mujeres y fumadores; tenían una presión arterial sistólica superior; se encontraban con más frecuencia en las clases 3 o 4 de Killip; tenían una FGe más baja; y tenían una mayor proporción de eventos previos de IM, antecedentes de IC, hipertensión, diabetes e ictus previos (**tabla 1**).

Durante una mediana de seguimiento de 1,9 años (intervalo intercuartil: 1,3 a 2,7 años), 660 (2,9%) pacientes sufrieron un ictus. La tasa de incidencia de ictus fue de 4,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,9 a 4,5) por 1000 años-paciente (**tabla 1**).

MODELOS DE RIESGO. En la **tabla 2** se indican las covariables que se mantuvieron en el modelo de riesgo de ictus final. La mayor edad, la clase 3 o 4 de Killip, la FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m^2, los antecedentes de hipertensión y el ictus previo mostraron una asociación independiente con un mayor riesgo de ictus.

Los modelos estaban bien calibrados: se observó un gradiente pronunciado del riesgo en los diversos sextiles de riesgo predicho (**figuras 1 y 2**, tabla 1 online), y la discriminación fue moderada/buena (índice C = 0,67). La puntuación de riesgo en números enteros obtenida a partir de estas covariables va de 0 a 11 puntos (**tabla 2**).

La calibración del modelo continuó siendo buena cuando se excluyó del análisis a los pacientes con un ictus previo (tabla 2 online).

La validación externa se llevó a cabo en el conjunto de datos del estudio EPHESUS, también con una buena calibración y discriminación (**tabla 3**, tabla 3 online).

TASAS DE EVENTOS. Las tasas de incidencia acumulada de ictus observadas a 1, 2 y 3 años fueron del 1,3% (IC del 95%: 1,2% a 1,4%), 1,5% (IC del 95%: 1,4% a 1,6%) y 1,6% (IC del 95%: 1,5% a 1,7%), respectivamente.

Las tasas de ictus a 3 años observadas mostraron un aumento pronunciado para cada categoría de la puntuación de riesgo (1,8%, 2,9%, 4,1%, 5,6%, 8,3% y 10,9%, respectivamente) y fueron coherentes con las tasas de eventos esperadas (**figura 1**, tabla 1 online).

La *Online Calculator* es una herramienta que permite calcular la predicción de riesgo de cualquier paciente individual (que tenga las características de los incluidos en el presente estudio).

Tasas de eventos en pacientes con fibrilación auricular. De los 3754 pacientes con FA en la situación inicial, 215 (5,7%) presentaron un ictus durante una mediana de seguimiento de 1,7 años (intervalo intercuartil: 1,0 a 2,4 años). La tasa de incidencia de ictus fue de 9,5 (IC del 95%: 8,3 a 10,8) por 1000 años-paciente. La incidencia acumulada a los 1, 2 y 3 años fue del 2,9% (IC del 95%: 2,7% a 3,1%), 3,3% (IC del 95%: 3,0% a 3,6%) y 3,4% (IC del 95%: 3,1% a 3,7%), respectivamente.

TABLA 1 Características de los pacientes sin fibrilación auricular y sin uso de anticoagulantes orales

	N	Sin Ictus (n = 22.244)	Con ictus (n = 660)	Valor de p
Edad, años	22.904	64,1 ± 11,4	68,7 ± 10,0	< 0,0001
Mujeres	22.904	6570 (29,5)	224 (33,9)	0,015
IMC, kg/m^2	22.368	27,5 ± 4,9	27,2 ± 4,2	0,064
Fumadores actuales	22.882	6730 (30,3)	244 (37,0)	< 0,0001
PAS, mm Hg	22.863	121,8 ± 16,8	125,1 ± 18,6	< 0,0001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	22.850	75,3 ± 12,4	76,0 ± 13,4	0,15
FEVI, %	15.578	34,7 ± 8,8	34,4 ± 9,4	0,60
Clase de Killip 3 o 4	22.819	3876 (17,5)	162 (24,6)	< 0,0001
FGe, ml/min/1,73 m^2	21.974	71,3 ± 38,8	66,5 ± 31,9	0,002
Hemoglobina, g/l	10.298	133,7 ± 15,9	133,1 ± 14,6	0,55
Sodio, mmol/l	10.550	139,4 ± 3,8	139,1 ± 3,5	0,14
Potasio, mmol/l	10.497	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,16
IM previo	22.902	5537 (24,9)	207 (31,4)	0,0002
CBAC	22.904	1117 (5,0)	31 (4,7)	0,71
ICP	22.904	4673 (21,0)	82 (12,4)	< 0,0001
Antecedentes de IC	22.904	8215 (36,9)	270 (40,9)	0,037
EAP	22.903	1694 (7,6)	63 (9,5)	0,066
Hipertensión	22.904	11.890 (53,5)	407 (61,7)	< 0,0001
Diabetes mellitus	22.904	5576 (25,1)	202 (30,6)	0,001
EPOC	22.904	1769 (8,0)	56 (8,5)	0,62
Ictus previo	22.904	1522 (6,8)	115 (17,4)	< 0,0001
Ácido acetilsalicílico	22.904	19.791 (89,0)	592 (89,7)	0,56
Inhibidores de la ECA/ARA	18.283	9951 (55,8)	240 (52,1)	0,11
Betabloqueadores	21.282	13.908 (67,4)	391 (61,7)	0,003
Diuréticos	22.904	9415 (42,3)	323 (48,9)	0,0007
Estatinas	22.904	7654 (34,4)	167 (25,3)	< 0,0001
Ictus	22.904	0 (0,0)	660 (100,0)	< 0,0001
MCC	22.904	3372 (15,2)	281 (42,6)	< 0,0001

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

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; MCC = mortalidad por cualquier causa; ARA = antagonistas de los receptores de angiotensina; IMC = índice de masa corporal; CBAC = cirugía de bypass arterial coronario; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FGe = filtración glomerular estimada; IC = insuficiencia cardíaca; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IM = infarto de miocardio; EAP = enfermedad arterial periférica; ICP = intervención coronaria percutánea; PAS = presión arterial sistólica.

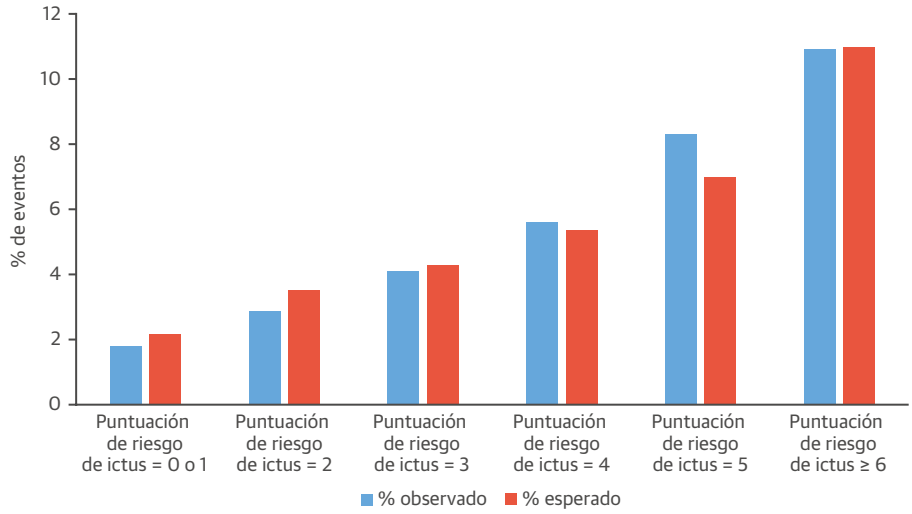
TABLA 2 Modelo de riesgos en competencia multivariante para el ictus*

Modelo final	HR (IC del 95%)	Coeficiente	Valor de p	Entero
Edad, años				
<60	Referencia	—	—	
≥ 60 a 75	1,82 (1,48–2,25)	0,60	< 0,001	+2
> 75	2,12 (1,65–2,73)	0,75	< 0,001	+3
Clase de Killip 3 o 4	1,31 (1,09–1,57)	0,27	0,004	+1
FGe, ml/min/1,73 m^2				
> 60	Referencia	—	—	
> 45 a 60	0,91 (0,74–1,11)	−0,09	0,37	—
≥ 30 a ≤ 45	1,29 (1,02–1,63)	0,26	0,031	+1
Hipertensión	1,18 (1,00–1,40)	0,17	0,045	+1
Ictus previo	2,21 (1,78–2,74)	0,80	< 0,001	+3

* Índice C del modelo (C de Harrell) = 0,67. Informe final después de 50x remuestreos.

IC = intervalo de confianza; FGe = filtración glomerular estimada; HR = *hazard ratio*.

FIGURA 1 **Gráfico de calibración del modelo: Porcentaje de eventos observados frente a los predichos a los 3 años por categorías de la puntuación de ictus**

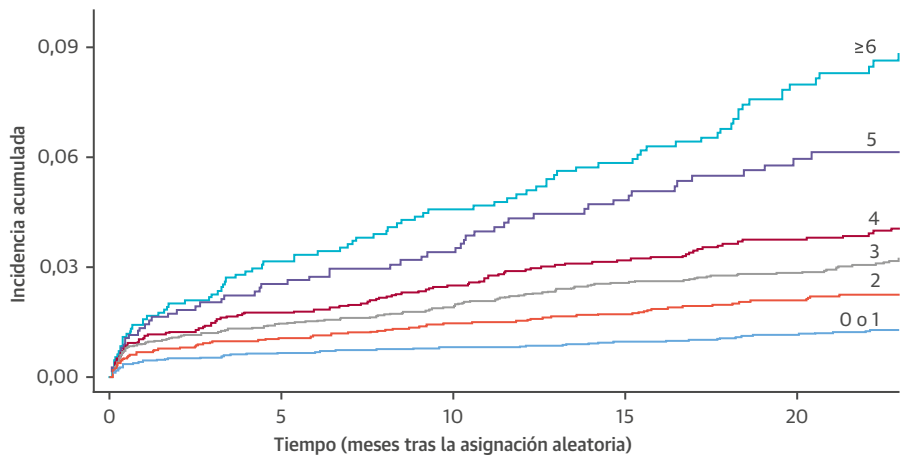


Los modelos estaban bien calibrados: se observó un gradiente pronunciado del riesgo en los diversos sextiles de riesgo predicho

DISCUSIÓN

Nuestro estudio permitió identificar factores de riesgo clínicos fáciles de determinar, que se asociaban al ictus en un grupo de pacientes con IM complicado por una disfunción sistólica y/o IC, pero sin FA (ni tratamiento con ACO) (**ilustración central**). Estos factores de riesgo se utilizaron para calcular una puntuación de riesgo fácil de utilizar, que proporciona una información pronóstica útil a los clínicos y puede permitir la determinación de "estrategias de mejora del riesgo" en futuros ensayos clínicos para la prevención del ictus en pacientes con esas

FIGURA 2 **Curva de Kaplan-Meier de las estimaciones del fallo según las categorías de puntuación de riesgo de ictus para el resultado de ictus, con la muerte como riesgo en competencia.**



Puntuación	Número en riesgo				
0 o 1	17.072	6722	6423	5713	4617
2	23.830	3521	3391	3080	2590
3	35.354	4839	4574	4066	3337
4	43.178	2726	2538	2230	1747
5	51.154	935	854	743	563
≥ 6	61.304	1065	966	832	643

Las tasas de eventos de ictus aumentan según la categoría de puntuación de riesgo de ictus.

características. Sin embargo, la toma de decisiones en la práctica clínica respecto a la anticoagulación en este grupo de estudio requerirá disponer de una evidencia obtenida en estudios prospectivos y aleatorizados antes de que pueda proponerse ninguna recomendación de este tipo.

En términos generales, los pacientes que han sufrido un IM y presentan una disfunción sistólica pero sin FA pueden tener un riesgo de ictus superior al de los individuos sin IM. Sin embargo, este riesgo puede mostrar considerables diferencias entre los pacientes que sobreviven a un IM, y puede ser bajo (< 2% a los 3 años) en los pacientes del sextil inferior de nuestra puntuación de riesgo o alto (> 10%) en los pacientes con varios factores de riesgo (por ejemplo, mayor edad, deterioro de la función renal, hipertensión, ictus previo o clase 3 o 4 de Killip) en el sextil superior de la puntuación de riesgo.

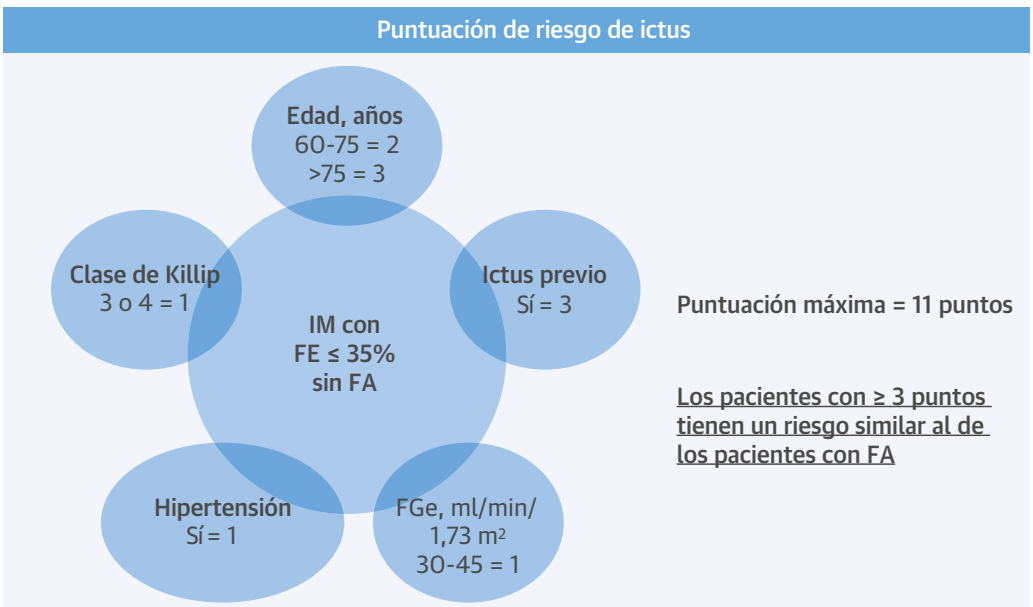
La tasa de ictus global en nuestro análisis de los datos combinados se solapaba con la descrita en otras cohortes de pacientes que han sufrido un IM. En el ensayo *Survival and Ventricular Enlargement* (6) en el que se incluyó a 2231 pacientes que habían presentado un IM, tenían una disfunción sistólica ventricular izquierda y fueron objeto de un seguimiento durante ≈42 meses, un 4,6% (n = 103) sufrieron un ictus durante el estudio (tasa de eventos del 1,5% por año de seguimiento). Sin embargo, un 16% de los pacientes con ictus tenían una FA en comparación con el 10% de los pacientes sin ictus (p = 0,03). De forma análoga, la mayor edad fue también un factor de riesgo independiente para el ictus. Los estudios basados en datos de la población muestran una incidencia de ictus de ≈4% 1 año después de un IM y describen unos factores de riesgo independientes similares para el ictus, como la edad y los antecedentes de un ictus previo (5). Un metaanálisis (22) ha descrito unas tasas de ictus inferiores en el contexto posterior a un IM (≈1% a 2%), pero también observó que la mayor edad, la hipertensión y los antecedentes de ictus previo (además del IM de cara anterior, la IC, la diabetes y la FA) eran

TABLA 3 Validación externa del modelo de riesgo en el conjunto de datos del estudio EPHESUS*

Puntuación de riesgo de ictus (6 categorías)	n (%)	Eventos, n	Observados, %	Esperados, %
0 o 1	1789 (35,5)	17	1,5	1,8
2	689 (13,7)	14	3,7	3,0
3	1217 (24,2)	31	3,8	3,6
4	734 (14,6)	24	4,2	4,1
5	277 (5,5)	12	6,7	5,0
≥ 6	332 (6,6)	12	7,0	8,2

* Índice C del modelo de riesgo de ictus en el conjunto de datos del ensayo EPHESUS = 0,66.
EPHESUS = *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study.*

ILUSTRACIÓN CENTRAL Puntuación de riesgo de ictus en los pacientes con un IM complicado con disfunción sistólica y/o IC.



Ferreira, J.P. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):727-35.

Los pacientes con una puntuación ≥ 3 tienen un riesgo de ictus similar o superior al de los pacientes con fibrilación auricular (FA) en esta población. FE = fracción de eyección; FGe = filtración glomerular estimada; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio.

factores de riesgo independientes para el ictus. Aunque estos estudios refuerzan la validez externa de nuestros resultados, debe apreciarse que el grupo de estudio incluido en nuestra serie de datos combinados es un grupo de "alto riesgo" (es decir, todos los pacientes tenían un IM complicado por una disfunción sistólica y/o una IC [o diabetes en el ensayo EPHESUS]); por consiguiente, no es de extrañar que observáramos unas tasas de ictus superiores a las descritas en los "datos procedentes de la población". Sin embargo, al examinar a pacientes con unas características similares (como las del ensayo *Survival and Ventricular Enlargement*), observamos unas tasas de ictus solapadas (a pesar de que en nuestra cohorte no había pacientes con FA). Aunque se ha descrito que un valor inferior de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo es un factor de riesgo para el ictus (6), no fue este el caso en nuestro análisis. Es posible que esta observación refleje la fracción de eyección en general baja de nuestro grupo de estudio, en el que una fracción de eyección < 35% fue uno de los criterios de inclusión en estos ensayos.

En los pacientes con FA el riesgo de ictus y también las estrategias para evitarlo están mucho más desarrollados. Se dispone de puntuaciones de riesgo fáciles de determinar para el uso en la práctica clínica. Por ejemplo, la puntuación CHA_2DS_2-VASc (IC congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes, ictus [doble], enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años y categoría de sexo [mujeres]) (23) es la recomendada por las guías actuales y ha sido ampliamente validada (24,25) (aunque el índice C de esta puntuación no supera el valor de 0,6 en la mayor parte de las poblaciones [23]). No obstante, en la práctica clínica diaria, la mayor parte de los pacientes con FA y una puntuación CHA_2DS_2-VASc de 1 o superior (según la guía de la *European Society of Cardiology*) o ≥ 2 (según la guía conjunta de la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *Heart Rhythm Society*) deben recibir un tratamiento anticoagulante (salvo que ello esté contraindicado o su necesidad sea contrarrestada por un riesgo alto de hemorragia) (24,25). En el grupo del presente estudio, la puntuación CHA_2DS_2-VASc obtuvo un resultado peor que el de nuestra puntuación de riesgo en la predicción del ictus (índice C = 0,63 para la puntuación CHA_2DS_2-VASc frente a 0,67 para nuestra puntuación; p < 0,001).

En nuestro grupo de estudio, las tasas de incidencia de ictus en los pacientes con FA fueron ≈2 veces superiores en comparación con las de los pacientes sin FA. Los pacientes sin FA y con una puntuación de riesgo de 3 o superior presentaron unas tasas de ictus similares (para la puntuación de riesgo de ictus = 3) o más altas (para la puntuación de riesgo de ictus > 3). Estos datos dan una idea de la magnitud del problema. Los pacientes sin FA y con las características que se describen aquí que tienen una puntuación de riesgo de ictus ≥ 3 pueden obtener también un beneficio con la anticoagulación oral, como ocurre en los que presentan una FA.

A pesar de los datos observacionales que muestran que algunos grupos de pacientes pueden tener también un riesgo elevado de ictus aun sin tener una FA (9), en la actualidad no se recomienda la anticoagulación oral como estrategia ordinaria para la prevención del ictus en los pacientes sin FA. Se ha evaluado una estrategia de tratamiento con ACO en pacientes con IC crónica que están en ritmo sinusal (lo cual es un contexto diferente del descrito aquí) en el ensayo WARCEF (*Warfarin Versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*) (26). La tasa de ictus fue similar a la descrita en nuestro estudio (≈1,4% a los 3 años). En comparación con el ácido acetilsalicílico, la warfarina no redujo la variable de valoración principal combinada formada por el ictus isquémico, la hemorragia intracerebral y la muerte por cualquier causa. Sin embargo, la warfarina se asoció a una tasa de ictus isquémico inferior (0,72 eventos por 100 años-paciente frente a 1,36 por 100 años-paciente; p = 0,005), pero aumentó la tasa de hemorragias mayores (1,78 eventos por 100 años-paciente frente a 0,87; p < 0,001), sin que hubiera diferencias en las tasas de hemorragia intracraneal.

Más recientemente, en el ensayo COMPASS (*Rivaroxaban With or Without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease*) (27) se evaluó si el rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) solo o en combinación con ácido acetilsalicílico (100 mg una vez al día) era más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para la prevención cardiovascular secundaria en pacientes con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable. Aproximadamente un 62% y un 22% de los pacientes presentaban antecedentes de IM e IC en la situación inicial, respectivamente. La variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular, el ictus y el IM se produjo en un menor número de pacientes en el grupo de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo de ácido acetilsalicílico solo (4,1% frente a 5,4%; *hazard ratio*: 0,76; IC del 95%: 0,66 a 0,86; p < 0,001), pero los eventos de hemorragia mayor se dieron con más frecuencia en el grupo de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico, sin que hubiera una diferencia en las hemorragias mortales ni en las intracraneales. La tasa de ictus isquémico fue inferior en el grupo de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico y en el de rivaroxabán solo en comparación con el grupo de ácido acetilsalicílico solo; esta observación sugiere que el rivaroxabán a dosis bajas puede prevenir la aparición del ictus incluso en ausencia de FA.

El ensayo COMMANDER HF (*A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure*)

(28) se está llevando a cabo en la actualidad para determinar si el rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) puede prevenir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con IC y una fracción de eyección reducida que presentan también una enfermedad coronaria, sin FA. La variable de valoración principal es la combinación formada por la muerte, el IM y el ictus. El ensayo COMMANDER-HF podría ayudar a determinar si el rivaroxabán a dosis bajas permite prevenir el ictus en los pacientes con IC y sin FA. Tras los ensayos COMPASS y COMMANDER-HF, si la puntuación que hemos diseñado aquí puede ser útil para identificar un subgrupo de riesgo de ictus aún mayor es algo que requerirá un examen específico, junto al efecto de las estrategias antitrombóticas en este subgrupo.

Un punto fuerte de especial importancia de este estudio es la validación de nuestro modelo predictivo en otra serie de datos. Esto hace que nuestros resultados tengan consecuencias clínicas importantes: con un pequeño número de variables clínicas que se registran de manera habitual, es posible identificar a los pacientes con IM (y disfunción sistólica y/o IC) pero sin FA que presentan un riesgo de ictus. En los pacientes con una puntuación de riesgo de ictus ≥ 3 hay unas tasas de ictus similares o superiores a las de los pacientes con FA. Hasta la fecha no se ha obtenido ninguna evidencia basada en ensayos clínicos que justifique el tratamiento anticoagulante en estos pacientes, pero nuestros resultados pueden ser útiles para identificar a pacientes para un ensayo de este tipo. De las 5 variables que se mantuvieron en nuestro modelo de riesgo de ictus final, 2 se observaron también en los pacientes con IC y una fracción de eyección reducida y con IC y una fracción de eyección preservada (9,29,30): la mayor edad y el ictus previo. Sin embargo, la FGe más baja, los antecedentes de hipertensión y la clase 3 o 4 de Killip son factores específicos para los pacientes con IM y una fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo que no se había especificado *a priori* de un conjunto de datos combinado de varios ensayos clínicos aleatorizados. Aunque las variables de valoración se adjudicaron de manera independiente en cada ensayo, no puede establecerse una relación de causalidad, y las asociaciones que se describen aquí están sujetas al mismo sesgo potencial que tienen las de los estudios de observación. En segundo lugar, aunque se realizó sistemáticamente un electrocardiograma al incluir a los pacientes en la asignación aleatoria, no podemos determinar qué pacientes desarrollaron una FA después de dicha asignación ni qué pacientes tenían una FA paroxística que no se registrara en el formulario de recogida de datos. Así pues, es posible que muchos de los pacientes incluidos en este análisis tengan de hecho una FA (o la hayan desarrollado). El hecho de que no se observara una interacción con el tiempo puede haber sugerido que no hubo una influencia sustancial ya que los factores de riesgo presentes poco después del IM no variaron de manera significativa a lo largo del seguimiento. En tercer lugar, los resultados que se presentan aquí no pueden generalizarse a otros pacientes que no tengan estas características, en especial los pacientes que han sufrido un IM y tienen una fracción de eyección preservada. En cuarto lugar, en la base de datos no se indica el tipo de ictus. Nosotros asumimos que la mayor parte de los ictus eran isquémicos, pero es posible que haya habido también ictus hemorrágicos (31). En quinto lugar, hay diferencias clínicamente relevantes entre la cohorte de derivación (ensayo EPHESUS) y las demás cohortes (ensayos OPTIMAAL, CAPRICORN y VALIANT). Diferencias como las existentes en los antecedentes previos de IC (13% en el EPHESUS frente a 44% en las demás cohortes) y de diabetes (32% en el EPHESUS frente a 23% en las demás cohortes) podrían haber influido también en la discriminación del modelo de riesgo. Sin embargo, la capacidad de discriminación del modelo de riesgo de ictus elaborado es similar en las cohortes de validación y de derivación (0,67 frente a 0,66). En sexto lugar, los pacientes sin FA pero que recibían tratamiento con ACO fueron excluidos del presente análisis, que se ha realizado de manera específica para los pacientes con IM y una fracción de eyección reducida que no presentan FA ni reciben tratamiento con ACO. Además, no pudimos determinar las razones del uso de anticoagulación en este grupo de estudio; estas razones podrían ser muy diversas (por ejemplo, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombo ventricular izquierdo) y podrían afectar a la validez del modelo de riesgo de ictus. Por último, la discriminación del mejor modelo de riesgo de ictus elaborado aquí fue moderada o buena (índice C ≈ 0,7). Una mayor discriminación del modelo (> 0,7) aportaría una predicción más exacta de la discriminación entre los pacientes con y sin ictus. No obstante, una mayor discriminación no modificaría la práctica clínica. Para cambiar u orientar el tratamiento de los pacientes, es necesaria una evidencia basada en estudios controlados, aleatorizados y de una potencia estadística suficiente.

CONCLUSIONES

En un grupo amplio de pacientes con IM complicado por una disfunción sistólica o una IC, pero sin FA, se identificaron factores de riesgo fáciles de determinar y se combinaron en una puntuación de riesgo de uso sencillo. Esta puntuación de riesgo puede ser útil para la identificación de los pacientes con un riesgo elevado de ictus a pesar de no presentar una FA.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Faiez Zannad, Centre d'Investigations Cliniques-INSERM CHU de Nancy, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux Louis Mathieu, 4 Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, Francia. Correo electrónico: f.zannad@chru-nancy.fr.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO: En los pacientes que sobreviven a un IM y presentan una fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida, pero sin FA, los que tienen las siguientes características clínicas afrontan un mayor riesgo de ictus: edad avanzada, ictus previo, antecedentes de hipertensión, clase 3 o 4 de Killip y FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m^2.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Estos factores de riesgo podrían utilizarse en futuros estudios para abordar estrategias de prevención del ictus en los pacientes con un mayor riesgo tras un IM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL, Mensah GA, Norrving B, Murray CJ, Roth GA. Atlas of the global burden of stroke (1990-2013): the GBD 2013 study. Neuroepidemiology 2015;45:230-6.

2. Budaj A, Flasinska K, Gore JM, et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: findings from a Global Registry of Acute Coronary Events. Circulation 2005;111:3242-7.

3. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and the International Study Group. N Engl J Med 1992;327:1-6.

4. Behar S, Tanne D, Abinader E, et al. Cerebrovascular accident complicating acute myocardial infarction: incidence, clinical significance and short-and long-term mortality rates. The SPRINT Study Group. Am J Med 1991;91:45-50.

5. Ulvenstam A, Kajermo U, Modica A, Jernberg T, Soderstrom L, Mooe T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 1 year after an acute myocardial infarction. Stroke 2014;45:3263-8.

6. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med 1997;336:251-7.

7. Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular thrombus formation after first anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988;62:31-5.

8. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. Lancet 2012;379:648-61.

9. Abdul-Rahim AH, Perez AC, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. Circulation 2015;131:1486-94.

10. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. J Am Coll Cardiol 1999;33:1424-6.

11. Dickstein K, Bebchuk J, Wittes J. The high-risk myocardial infarction database initiative. Prog Cardiovasc Dis 2012;54:362-6.

12. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357:1385-90.

13. Dargie HJ. Design and methodology of the CAPRICORN trial: a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2000;2:325-32.

14. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15:79-87.

15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

16. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Am J Cardiol 1999;83: 477-81.

17. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002;360:752-60.

18. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): rationale and design. Am Heart J 2000;140:727-50.

19. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349: 1893-906.

20. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc 1999;94:496-509.

21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.

22. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD Jr., Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. Am J Med 2006;119. 354.e.1-9.

23. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72.

24. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369-429.

25. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64:e1-76.

26. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med 2012;366: 1859-69.

27. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377: 1319-30.

28. Zannad F, Greenberg B, Cleland JG, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. Eur J Heart Fail 2015;17:735-42.

29. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. Eur Heart J 2017;38:742–50.

30. Freudenberger RS, Cheng B, Mann DL, et al. The first prognostic model for stroke and death in patients with systolic heart failure. J Cardiol 2016; 68:100–3.

31. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. Stroke 2009;40:2068–72.

PALABRAS CLAVE **insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, puntuación de riesgo, ictus**

APÉNDICE **Pueden consultarse las tablas y una calculadora de predicción del riesgo de ictus en la versión online de este artículo**

COMENTARIO EDITORIAL

Eventos Cerebrovasculares (ECV): riesgo, escalas de riesgo y prevención

Juan Esteban Gómez Mesa, MD

RIESGO DE ECV

Diferentes estudios se han realizado para identificar factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso (TEV) y embolismo cerebral, más específicamente en pacientes con fibrilación auricular (FA). Lo anterior teniendo en cuenta el impacto de la FA y los eventos cerebrovasculares (ECV) embólicos en la calidad de vida, grado de discapacidad y costos que imponen a los sistemas de salud en todo el mundo. (1) Estos factores de riesgo para ECV se pueden clasificar de acuerdo a la posibilidad de modificarlos (modificables, no modificables y potencialmente modificables) y al nivel de evidencia (bien documentados y menos documentados). (2) (**tabla 1**)

ESCALAS DE RIESGO PARA ECV

"High-risk MI initiative" es un proyecto que evaluó pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio (IM/MI) complicado con signos de FC o evidencia de disfunción ventricular izquierda que fueron incluidos en 4 estudios clínicos: CAPRICORN, EPHESUS, OPTIMALL y VALIANT. Se incluyeron 28.711 pacientes, encontrando 17.600 eventos cardiovasculares, 5.100 muertes y 15.700 hospitalizaciones. El objetivo primario de esta iniciativa era usar esta gran base de datos para definir de una forma mas precisa el pronóstico de esta población de alto riesgo y estimar el riesgo de eventos cardiovasculares teniendo en cuenta las características demográficas de la población. (3)

Teniendo en cuenta que la combinación entre IM y disfunción ventricular izquierda favorece un estado trombogénico y que la incidencia de ECV después de IM varía entre 1% y 5%, Ferreira et al analizaron la población del "High-risk MI initiative" para identificar factores de riesgo en los pacientes que presentaron ECV en ausencia de FA y de esta forma desarrollar una escala de riesgo de ECV (Stroke Risk Score – SRS) para este grupo de pacientes. De esta población se excluyeron 3.754 pacientes con presencia o historia de FA y 2.113 pacientes que recibían anticoagulantes orales (ACO), quedando finalmente 22.904 pacientes que presentaron 600 ECV. Edad, IM Killip III o IV, enfermedad renal (TFG < 45), antecedente de HTA y ECV previo fueron las variables independientes que se asociaron con un mayor riesgo de ECV en este análisis. (3, 4)

En su artículo publicado en JACC en febrero del 2018, Ferreira et al mencionan que la incidencia de ECV en pacientes con FA es aproximadamente 2 veces mas alta comparada con pacientes sin FA. Además describen que los pacientes que tenían un puntaje ≥ 3 en la SRS presentaron tasas de ACV similares (escala de riesgo = 3) o superiores (escala de riesgo > 3) a las observadas en los pacientes con FA. Lo anterior lleva a los autores a plantearse que los pacientes sin FA y con las características descritas en la SRS (puntajes ≥ 3) pudieran beneficiarse de ACO, como se indica actualmente para los pacientes con FA. Sin embargo también aclaran que esta no es una recomendación valida o aprobada actualmente para prevención de ECV en pacientes sin FA. (4)

Dentro de las limitantes que plantean Ferreira et al en su publicación, es importante mencionar las siguientes: Primero, es un estudio retrospectivo no preespecificado a partir de estudios clínicos aleatorizados y con adjudicación independiente de eventos para cada uno de ellos. Segundo, no se tuvo información de los pacientes que pudieron presentar episodios de FA en el seguimiento (paroxística, persistente o permanente). Tercero, la SRS no aplica para pacientes con IM y función ventricular izquierda preservada. Cuarto, se excluyeron pacientes con ECV que estaban recibiendo ACOs, esto sin poder definir la indicación de anticoagulación y pudiendo corresponder a pacientes con ECV y un riesgo embólico muy alto a juicio del médico tratante. (4, 5)

Servicio de Cardiología, Falla Cardíaca – Trasplante Cardíaco, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

TABLA 1

No modificables	Modificables y bien documentados		Potencialmente modificables y menos documentados	
Edad	Tabaquismo	Estenosis carotídea	Consumo de alcohol	Hiper-homocisteinemia
Sexo	Falla cardíaca (FC)	Sedentarismo		
Bajo peso al nacer	Diabetes mellitus (DM)	Uso de anticonceptivos	Síndrome metabólico	Aumento de Lp (a)
	Colesterol total, HDL y LDL	Terapia de reemplazo hormonal		
Raza	Fibrilación auricular (FA)	Obesidad	Migraña con aura	Inflamación crónica
Antecedente familiar ECV	Hipertensión arterial (HTA)	Enfermedad coronaria	Trastorno del sueño	Trastorno de coagulación

En el análisis editorial publicado en el mismo volumen del JACC, Freudenberger menciona 4 aspectos muy importantes que se deben tener en cuenta al analizar la validez de un modelo de riesgo: 1) Fuente de la cohorte original, 2) Que se pueda generalizar, 3) Que pueda discriminar, y 4) Adecuada calibración. Basado en lo anterior, Freudenberger considera que este modelo de riesgo es la única herramienta desarrollada para guiar a los clínicos en la conducción de estudios clínicos para diseñar estrategias de prevención en esta población. (5)

Es importante tener en cuenta que, a pesar de lo mencionado por Freudenberger, existen otras herramientas para calcular el riesgo de ECV en pacientes con y sin FA en diferentes contextos clínicos (ATRIA, CHAD2S2, CHAD2S2Vasc, UCLA, Score Card Stroke Risk, Essen Stroke Risk Score, SRAT, ABC, ASCVD) y que también podrían ser consideradas dentro del diseño de futuros estudios clínicos que busquen estrategias para prevenir ECV en esta población (4, 5, 6 – 13). La comparación de estas herramientas con la herramienta diseñada por Ferreira JP et al no se debe realizar debido a que no hay estudios clínicos que lo hayan realizado y que permitan hacer cualquier tipo de comparación.

Al separar las variables de las 10 escalas de riesgo mencionadas previamente, encontramos que los factores de riesgo que más se describen (incluidas en al menos 5 de estas escalas) son edad (9), HTA (9), DM (8), FA (7), sexo, (6), embolismo previo (6), tabaquismo (5), FC (5) y enfermedad coronaria (5). De estos 9 factores de riesgo "frecuentemente" descritos, 6 hacen parte de la escala de Ferreira et al (se excluyen sexo, tabaquismo, DM y obviamente FA). (4, 6 – 13) Otro punto a tener en cuenta al momento de interpretar estas escalas de evaluación de riesgo de ECV es que no se incluyen otros factores de riesgo que se incluyen en otras escalas de evaluación de riesgo de TEV, como son cáncer activo, enfermedad

TABLA 2

	APPRAISE (14)	WARCEF (15)	ATLAS ACS 2-TIMI 51 (16)	COMPASS (17)	COMMANDER HF (18)
Año	2011	2012	2012	2017	En curso
Población	7.392 pacientes	2.305 pacientes	15.526 pacientes	24.824 pacientes	1.200 desenlaces
Indicación	Síndrome coronario agudo	Disfunción ventricular	Síndrome coronario agudo	Enfermedad coronaria estable	Falla cardiaca y enfermedad coronaria
Medicamento	Apixaban	Warfarina	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban
Dosis	5 mg c/12 horas vs placebo	Warfarina (INR 2.0-3.5) vs ASA	2.5/5.0 mg c/12 horas vs placebo	2.5 mg c/12 horas + ASA vs 5.0 mg c/12 horas vs ASA	2.5 mg c/12 horas vs placebo
Tiempo de seguimiento	241 días	6 años	13.1 meses	1.95 años	29 meses
Objetivo primario : Eficacia	ECV, IM, muerte CV	ECV y muerte cualquier causa	ECV, IM, muerte CV	ECV, IM, muerte CV	ECV, IM, muerte cualquier causa
Objetivo primario: Seguridad	Sangrado mayor TIMI	Hemorragia IC	Sangrado mayor TIMI no relacionado con RVM	Sangrado mayor: Fatal, sintomático, quirúrgico, hospitalización	Sangrado fatal o sangrado en sitio crítico
Falla cardíaca	2.969 (40%)	2.305 (criterio de inclusión) (100%)	Sin dato	5.714 (23%)	100% (criterio de inclusión)
ECV	742 (10%)	294 (12.8%)	Sin dato	797 (3%)	100% (criterio de inclusión)
Desenlace: Eficacia	HR: **0.95**. IC95% 0.80-1.11, P= 0.51	HR: **0.93**. IC95% 0.79-1.10, P=0.40	HR: **0.84**. IC95% 0.74-0.96; P=0.008	HR: **0.74**. IC95% 0.65-0.86, p<0.0001	En curso
Desenlace: Seguridad	HR **2.59**. IC95% 1.5-4.46, P=0.001	HR: **2.05**. IC95% 1.36-3.12, P<0.001	HR: **3.96**. IC 95% 2.46-6.38, P<0.001	HR: **1.66**. IC95% 1.37-2.03, p<0.0001	En curso

arterial periférica, obesidad, raza y parámetros de laboratorio (colesterol LDL, colesterol HDL, NT proBNP, Troponina, Dímero D). Finalmente, las escalas de riesgo CHAD2S, CHA2DS2 Vasc y Essen STS calculan el riesgo de ECV a 1 año, mientras que la escala de Ferreira et al calcula el riesgo a 3 años. (4, 7, 8) Teniendo en cuenta todo esto, es posible que el valor del riesgo calculado con una herramienta pueda ser diferente al valor calculado con otra o al riesgo que se presenta en la vida real, esto debido a que las variables clínicas y factores de riesgo son diferentes, dinámicos, cambiantes y siempre existirán otros factores que no podrán ser medidos.

PREVENCIÓN DE ECV

Se han realizado diferentes estudios para evaluar el tratamiento anticoagulante en pacientes con riesgo elevado de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y que no tienen una indicación específica de anticoagulación (**tabla 2**). El estudio APPRAISE se suspendió tempranamente por un aumento de los episodios de sangrado sin disminuir significativamente los eventos isquémicos recurrentes. (14) El estudio WARCEF disminuyó el desenlace primario de eficacia, disminuyendo además el riesgo específico de ECV pero persistió el aumento de episodios de sangrado mayor (hemorragia intracerebral). (15) El estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51 disminuyó el desenlace primario de eficacia, pero con aumento no significativo del riesgo de ECV y aumento significativo de episodios de sangrado mayor.(16) El estudio COMPASS disminuyó el significativamente el desenlace primario de eficacia, los episodios de ECV y mortalidad cardiovascular pero también se asoció a un aumento significativo de los episodios de sangrado mayor (especialmente gastrointestinal). (17) El estudio COMMANDER – HF busca evaluar el beneficio de la ACO a bajas dosis en pacientes con enfermedad coronaria y falla cardíaca recientemente descompensada, lo cual podría suponer una luz para el tratamiento de los pacientes con un riesgo elevado de ECV sin FA. (18)

El uso de las diferentes escalas de evaluación del riesgo de ECV permite identificar la población a mayor riesgo de complicaciones, sin embargo en la actualidad no hay una aproximación terapéutica que nos permita modificar este riesgo o prevenir estos eventos, lo cual nos lleva solamente a la necesidad de intensificar las terapias no farmacológicas (sedentarismo, obesidad, tabaquismo, etc.) y farmacológicas (HTA, DM, dislipidemia, etc.) así como a realizar un seguimiento estricto hasta identificar condiciones concomitantes que indiquen la necesidad de instaurar el manejo ACO cuando el beneficio clínico supera el riesgo de sangrado o hasta que hayan nuevos estudios con resultados que indiquen que se puedan modificar favorablemente los desenlaces y nuestras conductas.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Doctor Juan Esteban Gómez Mesa. Servicio de Cardiología, Falla Cardíaca – Trasplante Cardíaco. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Valle del Lili. Carrera 98 Nro 18-49. Cali, Colombia. Correo electrónico: juan.gomez.me@fvl.org.co

BIBLIOGRAFÍA

1. Flynn RWV, MacWalter RSM, Doney ASF. The cost of cerebral ischaemia. Neuropharmacology. 2008; 55 (3): 250 – 256

2. Goldstein LB. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: 517 – 584

3. Dickstein K, Bebchuk J, Wittes J. The High-Risk Myocardial Infarction initiative. Prog Cardiovasc Dis. 2012; 54: 362 – 366

4. Ferreira JP. et al. Stroke Risk in Patients With Reduced Ejection Fraction After Myocardial Infarction Without Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 727 – 735

5. Freudenberger RS. Risk Scores - Medical Derivatives. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (7): 736 – 738

6. Singer DE. et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. J Am Heart Assoc. 2013; 2 (3): e000250. Published online 2013 Jun 21. doi: 10.1161/JAHA.113.000250

7. Gage BE. et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation. 2004; 110 (16): 2287 – 92

8. Lip GY. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 ; 137 (2):263 – 72

9. http://stroke.ucla.edu/stroke-risk-calculator

10. http://www.stroke.org/stroke-resources/resource-library/stroke-risk-scorecard

11. Wilson WF. on behalf of the REACH Registry Investigators. The Essen Stroke Risk Score Predicts Recurrent Cardiovascular Events - A Validation Within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH). Stroke. 2009; 40: 350 – 354

12. https://www.stroke.org/we-can-help/healthcare-professionals/improve-your-skills/tools-training-and-resources/tools/stroke

13. Hijazi Z. et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) Stroke Risk Score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur H Journal. 2016; 37 (2020): 1582 – 1590

14. Alexander JH. et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2011; 365: 699 – 708

15. Homma S. et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. N Eng J Med. 2012; 366: 1859 – 1869

16. Mega JL. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2012; 366: 9 – 19

17. Connolly SJ. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2018; 391 (10117): 205 – 218

18. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877915

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER LTD.

VOL. 71, NO. 7, 2018
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.027

PRESENTE Y FUTURO

TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

La carga de la ferropenia en la insuficiencia cardíaca

Abordaje terapéutico

Bruno M.L. Rocha, MD,[a] Gonçalo J.L. Cunha, MD,[a] Luiz F. Menezes Falcão, MD, PHD[b,c]

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) destaca por la carga que supone en cuanto a la limitación de la capacidad de ejercicio a causa de los síntomas y la necesidad de hospitalizaciones repetidas. A pesar de los avances sustanciales que se han producido por lo que respecta a los fármacos modificadores de la enfermedad en la IC con fracción de eyección reducida, otras estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida son de inestimable valor. En la actualidad, la ferropenia (FP) se identifica de manera manifiesta en más del 30% a 50% de los pacientes con IC crónica estable, y su presencia agrava el pronóstico. Los mecanismos fisiopatológicos establecidos para la IC progresiva pueden estar entrelazados con la escasez creciente de hierro en el miocardio, de tal manera que una cosa genera la otra. Es de la máxima importancia el hecho de que la FP constituya una nueva diana para el alivio de los síntomas en pacientes cuidadosamente seleccionados. A este respecto, el hierro intravenoso puede ser una intervención segura y eficaz, que podría reducir las hospitalizaciones por IC. En este artículo analizamos la evidencia y las lagunas existentes en el conocimiento respecto a la terapia con hierro en la IC, y proponemos un algoritmo práctico, exhaustivo y de orientación clínica para la reposición adecuada y oportuna del hierro en diferentes escenarios clínicos. Por último, analizamos la toma de decisiones necesaria antes de la intervención y los inconvenientes que plantea esta estrategia. (J Am Coll Cardiol 2018;71:782–93) © 2018 American College of Cardiology Foundation.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome discapacitante crónico con una prevalencia del 1% al 2% en el conjunto de la población y de ≥ 10% en las personas de edad ≥ 65 años, y se está identificando con una frecuencia creciente en pacientes de menor edad (1,2). La agudización de una IC crónica es la principal causa de hospitalizaciones recurrentes y de reingresos tempranos, y explica su morbilidad notablemente alta y sus costos. Los pacientes tienen una menor calidad de vida, y su supervivencia se ve gravemente comprometida (3,4).

Dada la carga que supone la IC, la investigación contemporánea se ha centrado también en las intervenciones que tienen repercusiones en la calidad de vida (5,6). A este respecto, cada vez se reconoce de manera más generalizada el papel que desempeñan las anomalías del hierro. Así pues, nuestro objetivo fue analizar la definición, la epidemiología, la fisiopatología y el pronóstico de la ferropenia (FP); analizar los principales ensayos que se han realizado sobre el tratamiento con hierro oral o intravenoso (i.v.) en la IC y las lagunas existentes en la evidencia; y proponer un algoritmo para una selección cuidadosa y oportuna de los candidatos a una reposición de hierro i.v.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

DEFINICIÓN DE LA FP EN LA IC. En la población adulta general la Organización Mundial de la Salud define la FP como una concentración de ferritina en plasma < 15 μg/l.

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

[a]Hospital Amadora-Sintra, Lisboa, Portugal; [b]Department of Internal Medicine, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisboa, Portugal; y [c]Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisboa, Portugal. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 22 de octubre de 2017; original revisado recibido el 18 de diciembre de 2017, aceptado el 19 de diciembre de 2017.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ICA, insuficiencia cardíaca aguda

FCM, carboximaltosa férrica

ICFEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

FP, ferropenia

FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo

FPM, ferropenia miocárdica

VO_2m, consumo máximo de oxígeno

sTfR , receptor de transferrina soluble

TSAT, saturación de transferrina

Sin embargo, se recomienda un umbral de ferritina (un reactivo de fase aguda) más alto en los trastornos inflamatorios crónicos (7,8). En consecuencia, en la IC crónica, la FP absoluta se define como un valor de ferritina < 100 µg/l y la FP funcional se define como un nivel de ferritina de entre 100 y 300 µg/l cuando la saturación de transferrina (TSAT) es < 20% (5,6). Estas definiciones se basan en estudios realizados en pacientes con enfermedad renal crónica (7,8), en los que los valores de corte son ya controvertidos (9). En relación con esto, un estudio de Nanas *et al.* (10) en pacientes hospitalizados por una IC avanzada y descompensada y FP (definida por la ausencia de hierro en una biopsia de médula ósea) mostró un valor medio de ferritina en plasma de 75,3 ± 59,1 µg/l (10), lo cual concuerda con el valor de corte más alto para definir la FP absoluta.

La definición de la FP en la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) plantea un reto aún mayor. Un pequeño estudio observacional apuntó la existencia de una variación significativa en la media de ferritina y de TSAT en la descompensación aguda de la IC; esto condujo a una sorprendente disminución aparente de la prevalencia de la FP en un seguimiento a los 30 días, que mostró una correlación débil con el estado inflamatorio (11). Cabe plantear la hipótesis de que las variaciones del volumen plasmático y otros factores desconocidos que regulan la ferritina sérica, aparte de la inflamación, hagan que no sea apropiado definir la FP en la descompensación aguda de la IC.

Es posible que otros marcadores plasmáticos indirectos sean más exactos para definir la FP. Concretamente, el receptor de transferrina soluble en suero (sTfR) podría estar correlacionado con la FP miocárdica en el corazón en insuficiencia (12) y este parámetro tiene valor pronóstico en la IC crónica (13). De igual modo, el sTfR (≥ 1,59 ng/ml) y/o la hepcidina (< 14,5 ng/ml) podrían ser más apropiados para poner de manifiesto la presencia de una FP significativa en contextos agudos (14). Serán necesarios nuevos estudios al respecto, ya que índices independientes del volumen o corregidos respecto al volumen plasmático podrían ser ideales para revelar la presencia de una FP real.

En el resto de esta revisión, la FP y la IC se definirán según lo indicado en las guías (5,6) y la anemia según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud, salvo que se especifique lo contrario.

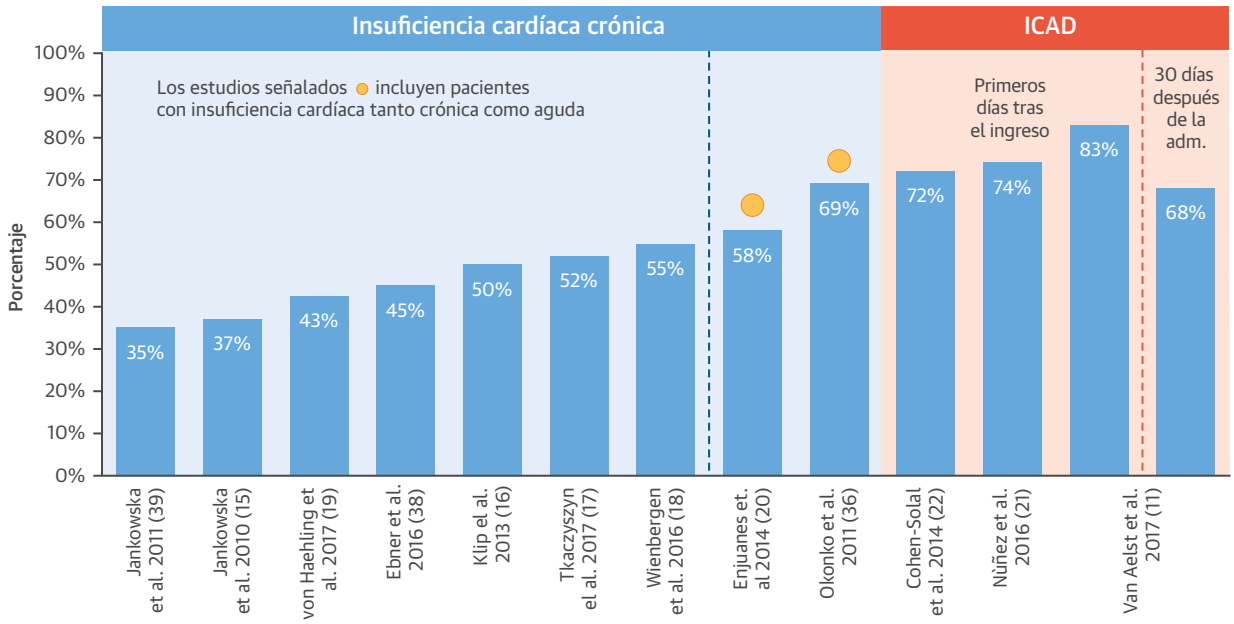
EPIDEMIOLOGÍA. La FP es enormemente frecuente en la IC crónica estable (30% a 50%) (15–17), y en la mayoría de los casos es absoluta (**figura 1 y 2**). Continúa siendo prevalente (> 30%) en los pacientes que no presentan anemia ni anomalías de los índices hematológicos (17), lo cual subraya su presencia generalizada y creciente incluso en una población con IC de bajo riesgo (15). La FP en la IC crónica se observa con más frecuencia en las mujeres (15,16,18) y en los pacientes con una IC avanzada (indicada por unos niveles más altos de péptidos natriuréticos [15,16,19,20] y/o la clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] [15,16,18–20]), una mayor inflamación (indicada por la proteína C reactiva de alta sensibilidad [15]) y/o la anemia (16,18,20). Es de destacar que los estudios realizados han respaldado la existencia de una mayor prevalencia en la ICA (50% a 80%) (10,11,21,22), en la que la mayor parte de las veces es sorprendentemente absoluta (21,22).

FISIOPATOLOGÍA. Ferropenia miocárdica. El hierro desempeña un papel importante más allá del de transporte y almacenamiento del oxígeno (**ilustración central**), puesto que es fundamental también para la actividad normal de enzimas clave del ciclo del ácido cítrico y las enzimas eliminadoras de especies moleculares de oxígeno reactivas (ROS) (23,24). De hecho, un estudio (n = 129) realizado con muestras del ventrículo izquierdo de corazones humanos puso de relieve que el contenido de hierro del miocardio era inferior en la IC en comparación con los individuos de control (p < 0,001). En el primer caso había una reducción de la actividad de todas las enzimas mitocondriales examinadas (p < 0,001). Además, los pacientes con IC y ferropenia miocárdica (FPM), en comparación con los que tenían una IC pero sin FPM, mostraban una reducción de la actividad de las enzimas del ciclo del ácido cítrico aconitasa y citrato sintasa (de un 26% y 15%; en ambos casos con un valor de p < 0,05), así como una reducción de la expresión de las enzimas eliminadoras de ROS catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa (de un 23%, 21% y 20%, respectivamente; p < 0,05 en todos los casos). Tiene interés señalar que la FPM no mostró una asociación con la inflamación (25).

Cabe plantear la hipótesis de que la menor actividad del ciclo del ácido cítrico cause un deterioro de las características bioenergéticas normales en los miocardiocitos, de manera similar al fenómeno observado en los miocitos del músculo esquelético durante el ejercicio en la IC (26). La bioenergética anormal podría conducir a un deterioro de la capacidad máxima de ejercicio, por ejemplo, a causa de la limitación de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (incapacidad de aumentar el gasto cardiaco con el ejercicio), como se observa en la FP en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) (27). Por lo que respecta a la disminución de las enzimas eliminadoras de ROS en la FPM, el estrés oxidativo local podría intensificarse con el consiguiente daño del miocardio (28).

La FPM puede ser paralela al deterioro de la captación de hierro por parte de los tejidos periféricos. En un pequeño estudio realizado en la IC sistólica avanzada (frac-

FIGURA 1 **Prevalencia de la FP en la IC**



País/ continente	Polonia	Polonia	Alemania	Europa	Europa	Europa	Europa	Europa	Reino Unido	Francia	España	Francia
N	443	546	1198	331	1506	1821	923	1278	157	832	626	47
Media de edad	54	55	69	64	64	66	70	68	71	78	73	70
Media de FEVI	26	26	35	35	33	35	-	38	32	-	-	39
Media de NYHA	2,4	2,5	2,4	2,2	-	2,4	-	2,4	2,6	2,9	-	-

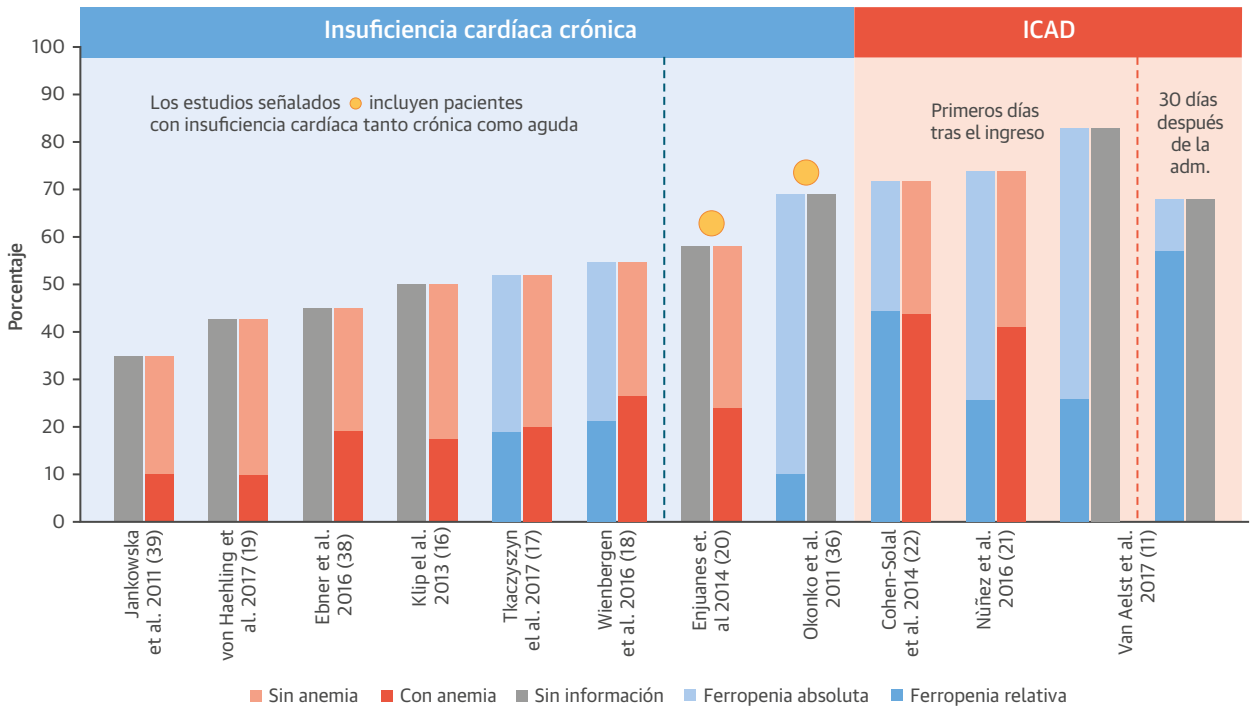
Debe señalarse que las variaciones del volumen durante la fase aguda podrían diluir la ferritina, haciendo que los criterios tradicionales para definir la ferropenia (FP) en la ICAD pudieran no ser apropiados. ICAD = insuficiencia cardíaca aguda descompensada; IC = insuficiencia cardíaca; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA = *New York Heart Association.*

ción de eyección de ventrículo izquierdo [FEVI] < 35%) se ha observado que el contenido de hierro del miocardio y la expresión del receptor de transferrina (TfR)-1 están reducidos de manera significativa en el corazón en insuficiencia. Además, en miocardiocitos ventriculares de rata aislados, se observó una regulación negativa de la expresión del TfR-1 tras la exposición *in vitro* a las catecolaminas (agonistas beta) y a la aldosterona (29); esto puede constituir el vínculo fundamental entre la fisiopatología actualmente conocida de la IC, con hiperactividad de los nervios simpáticos (30) y de los sistemas renina-angiotensina (31) y la FPM.

El contenido de hierro del miocardio puede medirse con la cardiorresonancia magnética (CRM) T_2*, que ha sido validada en estados de sobrecarga de hierro (32). En la actualidad está emergiendo el potencial de las exploraciones de imagen para detectar la FPM. A este respecto, un estudio (n = 198) realizado en la IC sintomática ha demostrado que un menor contenido de hierro del miocardio (medido con la CRM T_2*) predijo la IC no isquémica (en especial cuando la FEVI era < 35%; estadístico C: 0,78) y el riesgo de futuros eventos adversos mayores cardiacos (estadístico C: 0,66 (33). En un pequeño estudio realizado en una población similar (IC no isquémica en 7 de 8 pacientes) se realizó una CRM T_2* antes y después de la administración de 1000 mg de carboximaltosa férrica (FCM). Los autores observaron una reposición significativa del hierro miocárdico (p = 0,012), así como una mejora de la clase funcional de la NYHA y un remodelado inverso en un 50% de los pacientes, y ello se acompañó de un aumento en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT) (34).

En los ensayos que se realizan actualmente en la IC sintomática con FP se está investigando si el hierro i.v. mejora la energética del músculo esquelético: FERRIC-HF-II (*Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle*

FIGURA 2 **Estado del hierro y de la anemia en la IC**



La mayor parte de los pacientes con FP e IC crónica no presentan anemia. Además, predomina la FP absoluta sobre la FP relativa en la IC crónica. Estas observaciones pueden no apreciarse en la fase aguda con el empleo de los marcadores plasmáticos indirectos tradicionales. Abreviaturas como en la **figura 1**.

Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency; número EudraCT: 2012-005592-13) y *Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency* (NCT03218384) y su influencia en la expresión génica mitocondrial (NCT01978028) y el contenido de hierro miocárdico (MYOCARDIAL-IRON [*Changes in Myocardial Iron Content Following Administration of Intravenous IRon*; número EudraCT: 2016-004194-40]).

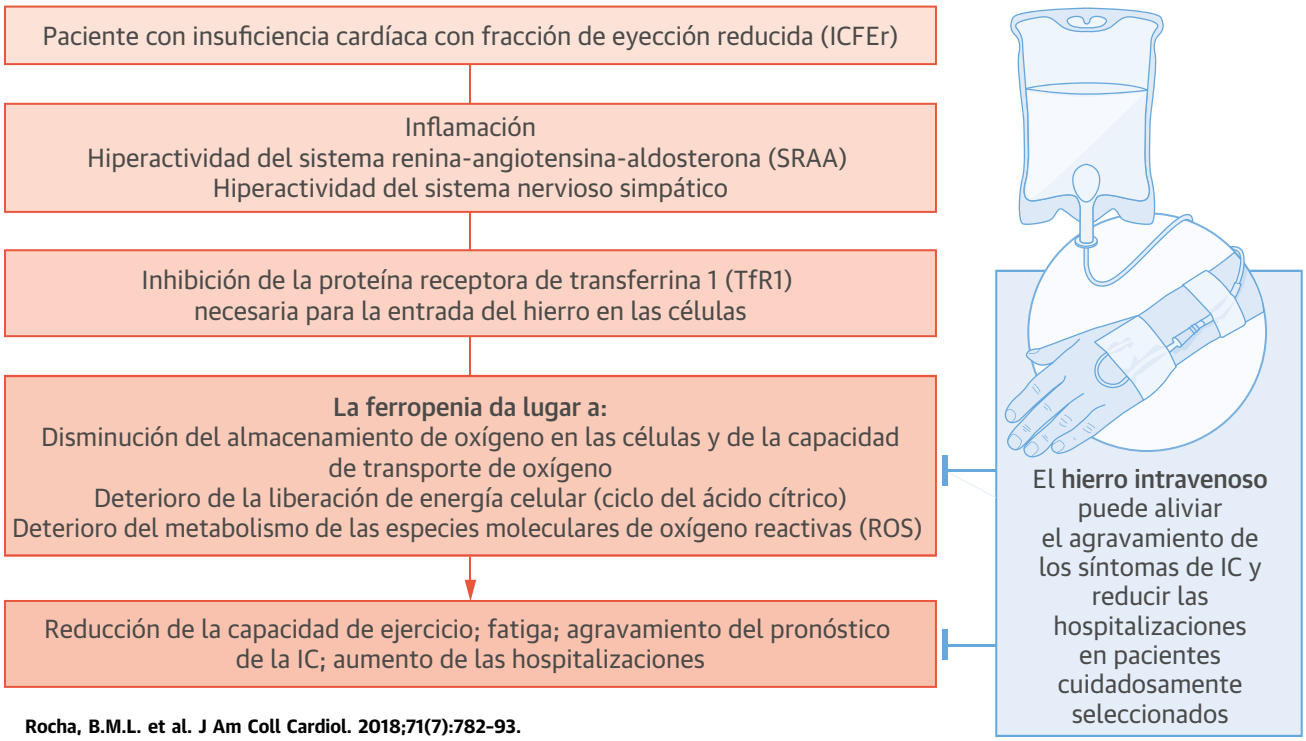
FP EN LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA IC

La homeostasia del hierro se ve afectada de manera distinta en la IC; ya que ni los niveles de hepcidina ni los de ferritina son paralelos a los de los marcadores inflamatorios. Los pacientes asintomáticos (clase funcional I de la NYHA) con IC tienen unos niveles séricos de ferritina normales o altos en presencia de un estado inflamatorio bajo, pero la hepcidina está elevada de un modo desproporcionado ($p < 0,001$). No se sabe si este aumento temprano de la hepcidina en los pacientes asintomáticos desempeña algún papel en la FP progresiva. A medida que aumenta la gravedad (clase funcional II a IV de la NYHA), aparece la FP (medida con la ferritina, la TSAT y el sTfR) y se exacerba la inflamación (medida con la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la interleucina-6); sin embargo, paradójicamente, los niveles de hepcidina se reducen de manera significativa ($p < 0,001$ en todos los casos), y ello predice una tasa de mortalidad más elevada (35). Podemos plantear la hipótesis de que la observación de estos niveles bajos de hepcidina es consecuencia de que la FP eclipsa de manera notable los efectos de una inflamación de bajo grado (35,36).

No solo es posible que la IC progresiva cause la FP, sino que esta última parece ser capaz también de inducir una IC. De hecho, en un modelo de la FPM, los ratones *knockout* para el TfR-1 murieron poco después de nacer debido a una miocardiopatía dilatada letal a menos que se les administraran dosis altas de hierro i.v. (37). A este respecto podría formularse una hipótesis atrevida de un círculo vicioso en el que la IC progresiva genere la FPM. De este modo, la FP podría percibirse incluso como una causa secundaria de descompensación de la IC.

PRONÓSTICO. Se ha demostrado que la FP, con independencia de la anemia, está relacionada con un aumento de la mortalidad, la hospitalización y el reingreso temprano (**tabla 1**). Es de destacar que los pacientes con una FP aislada presentaron un pronóstico peor que el de los pacientes con anemia y sin FP (36). Se observa ya un aumento de

ILUSTRACIÓN CENTRAL **Fisiopatología de la FP la IC**



Rocha, B.M.L. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):782-93.

Contrariamente a lo que ocurre con las formulaciones orales, el hierro intravenoso evita la absorción intestinal. La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC) se entrelaza con la de la ferropenia (FP), ya que la inflamación y la hiperactividad tanto del SRAA como del sistema nervioso simpático pueden inhibir la captación celular de hierro al bloquear el receptor de la transferrina. La escasez de hierro tanto en los miocitos como en las células eritroides conduce a unos síntomas similares a los de la IC.
SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; ROS = especies moleculares de oxígeno reactivo.

las tasas de mortalidad a los 6 meses de seguimiento (16). Además, la FP se asocia a un molesto deterioro de la capacidad de ejercicio, medido con el consumo máximo de oxígeno (VO_2m) (19,36,38,39), la 6MWT (13,38,40), el cuestionario de calidad de vida *EuroQol Five Dimensions Questionnaire* (18,40), el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (40), la escala de valoración del paciente *Patient Global Assessment* (40) y el cuestionario *Minnesota Living with HF Questionnaire* (20). Debe resaltarse que los tratamientos modificadores de la enfermedad en la IC son de una importancia capital (5,6), pero pueden no aportar una mejora sintomática (por ejemplo, betabloqueantes). Tiene interés señalar que cabe plantear la hipótesis de que la corrección de la FP pudiera producir una mayor tolerancia para iniciar y/o ajustar la dosis de estos fármacos.

TRATAMIENTO DE LA FP EN LA IC

SUPLEMENTOS DE HIERRO ORAL. En el ensayo controlado y aleatorizado (ECA), multicéntrico y doble ciego, IRONOUT HF (*Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure*), en el que se incluyó a 255 pacientes con ICFEr sintomática crónica con FP a los que se asignó aleatoriamente la administración de hierro polisacárido (150 mg dos veces al día por vía oral) o un placebo a lo largo de un seguimiento de 16 semanas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a los péptidos natriuréticos, la puntuación del KCCQ, la 6MWT o el VO_2m (41). En consecuencia, la evidencia existente no respalda un papel del hierro oral en los pacientes con ICFEr y FP, y hay que evitar una polifarmacia fútil y los eventos adversos indeseables.

En el ensayo IRONOUT HF, los pacientes del cuartil incremental más alto de la TSAT (es decir, pacientes con niveles más bajos de hepcidina) sí presentaron una mejora relevante de la puntuación KCCQ ($p = 0,047$) y tendieron a mostrar una mejora del VO_2m ($p = 0,08$) en respuesta al hierro oral (41). Así pues, se observó una capacidad de respuesta amortiguada al tratamiento de hierro oral en la anemia FP, con un aumento de los niveles de hepcidina (42). Por otra parte, la utilidad del hierro oral se ve dificultada por problemas como la baja bio-

TABLA 1 FP como marcador del pronóstico

Primer autor, año (número de referencia)	Mortalidad	Mortalidad y hospitalización	6MWT	VO_2m	CdV	N	Media de edad	Población	FEVI	Media de NYHA
Tkaczyszyn *et al.*, 2017 (17)	✓	–	–	–	–	1821	66	ICC	Todas	2,4
Klip *et al.*, 2013 (16)	✓	–	–	–	–	1506	64	ICC	Todas	–
Jankowska *et al.*, 2010 (15)	✓	–	–	–	–	546	55	ICC	ICFEr	2,5
Martens *et al.*, 2016 (27)	–	✓	–	–	–	541	72	ICC	ICFEr	2,6
von Haehling *et al.*, 2017 (19)	–	–	×	✓	–	1198	69	ICC	ICFEr	2,4
Ebner *et al.*, 2016 (38)	–	–	–	✓	–	331	64	ICC	Todas	2,2
Jankowska *et al.*, 2011 (39)	–	–	–	✓	–	443	54	ICC	ICFEr	2,4
Wienbergen *et al.*, 2016 (18)	–	–	–	–	✓	923	70	Todas	ICFEr	–
Enjuanes *et al.*, 2014 (20)	–	–	–	–	✓	1278	68	Todas	Todas	2,4
Núñez *et al.*, 2016 (21)	–	✓	–	–	–	626	73	ICAD	Todas	–

ICAD = insuficiencia cardíaca aguda descompensada; ICC = insuficiencia cardíaca crónica; ICFEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FP = ferropenia; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA = *New York Heart Association*; VO_2m = consumo máximo de oxígeno; CdV = calidad de vida; 6MWT = prueba de la marcha de 6 minutos.

disponibilidad, los efectos adversos gastrointestinales, la baja tasa de adherencia, la polifarmacia (24,43), y la posibilidad de que el intervalo de tiempo necesario para restablecer la capacidad de transporte y almacenamiento del hierro sea mayor (44) (la TSAT aumentó de forma significativa pero mínima [+3,3%; p = 0,003] en el ensayo IRONOUT HF [41] en comparación con lo observado con el hiero i.v. [es decir, TSAT +11%; p < 0,001] en el ensayo FAIR-HF [*Ferinject Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure*] [45]; los niveles de ferritina aumentaron de forma significativa pero mínima [+32 μg/l; p < 0,0001] con el hierro oral [46] en comparación con el hierro i.v. [es decir, ferritina +259 μg/l; p < 0,001] en el ensayo FAIR-HF [45]), por nombrar tan solo unos pocos.

No se sabe si el hierro liposómico oral es apropiado, teniendo en cuenta que no requiere una absorción del hierro dependiente de la ferroportina. Aunque al parecer es inferior a la vía i.v. para la reposición de las reservas de hierro a largo plazo (47), es posible que pueda aportar ventajas como tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO. En comparación con la vía oral, el hierro i.v. permite restablecer las reservas con independencia de los mecanismos de bloqueo de la hepcidina. Además, el hierro puede administrarse a dosis más altas, con lo que se corrige el déficit de manera rápida (43). En la IC crónica, el hierro sacarosa (48–51) y la FCM (45,52,53) son las formulaciones i.v. que han sido más estudiadas. Los principales ECA en los que se ha comparado el hierro i.v. con un placebo o con un control han sido objeto de una detallada revisión en otra publicación y se resumen brevemente en la **tabla 2**.

En el ECA FAIR-HF (45) se ha observado una mejoría sintomática en los pacientes tratados con FCM en comparación con los tratados con un placebo. El ECA CONFIRM-HF (*A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (52) respaldó estas observaciones con el empleo de dosis únicas de hierro más altas y amplió el beneficio observado a un plazo de 1 año en los pacientes con una hemoglobina <15 g/dl. En ambos ensayos se observaron efectos beneficiosos de manera independiente de la anemia. Recientemente se han publicado los resultados de un ECA multicéntrico, abierto, y con evaluación ciega de los resultados, el ensayo EFFECT-HF *(Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (53). En comparación con el placebo, el tratamiento con FCM (media de 1204 mg) mejoró significativamente la clase funcional de la NYHA a partir de la semana 6 y la *Patient Global Assessment* a partir de la semana 12, con unos niveles de VO_2m sostenidos a las 24 semanas (−1,19 ± 0,389 ml/min/kg frente a −0,16 ± 0,387 ml/min/kg; p = 0,020). Sin embargo, la significación estadística dejó de darse (p = 0,23) en el análisis de sensibilidad tras excluir a los pacientes que fallecieron durante el estudio (4 muertes en el grupo de control frente a 0 muertes en el grupo de FCM), a los que se imputó un valor de VO_2m de cero a las 24 semanas. Así pues, los autores llegan a la conclusión de que los efectos de la FCM sobre el VO_2m, que es una medida objetiva de la capacidad de ejercicio en la IC, no son concluyentes y es necesaria una mayor investigación.

Un metaanálisis con la inclusión de 839 pacientes con IC crónica participantes en 4 ECA doble ciego (FER-CARS-01, FAIR-HF [45], EFFICACY-HF [*EFfect of Ferric Carboxymaltose on exercIse CApacity and Cardiac Function in Patients With Iron deficiencY and Chronic Heart Failure*] [NCT00821717] y CONFIRM-HF [52]) sugirió que, en comparación con el placebo, la FCM reducía las hospitalizaciones recurrentes por IC (riesgo relativo [RR]: 0,41, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,23 a 0,73; p = 0,003) y las hospitalizaciones recurrentes por causas cardiovasculares (RR: 0,54; IC del 95%: 0,36 a

TABLA 2 Principales ensayos en los que se ha comparado el hierro i.v. con un placebo o un control

	Hierro-sacarosa frente a placebo			Carboximaltosa férrica frente a placebo		
	Tobli *et al.* (48,49)	**FERRIC-HF (50)**	**IRON-HF (51)**	**FAIR-HF (45)**	**CONFIRM-HF (52)**	**EFFECT-HF (53)**
Criterios de inclusión						
Población con IC	IC crónica	IC crónica	IC crónica	IC crónica	IC crónica	IC crónica
Estabilidad	> 4 semanas	> 4 semanas	> 4 semanas	> 2 semanas	> 4 semanas	> 4 semanas
Clase funcional de la NYHA	II–IV	II–III	II–IV	II–III	II–III	II–III
Hb, g/dl	< 12,5 varones, < 11,5 mujeres	< 14,5	9-12	9,5-13,5	< 15	< 15
Definición de FP	Ferritina < 100 µg/l y/o TSAT ≤ 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-300 µg/l si TSAT < 20%	Ferritina < 500 µg/l y TSAT < 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-299 µg/l si la TSAT < 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-300 µg/l si la TSAT < 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-300 µg/l si la TSAT < 20%
FEVI	≤ 35%	≤ 45%	< 40%	< 40 o 45% (si NYHA II o III)	≤ 45%	≤ 45%
Otros	ERC sin diálisis	VO_2m ≤ 18 ml/kg/min	Creatinina ≤ 1,5 mg/dl	—	BNP > 100 pg/ml y NT-proBNP > 400 pg/ml	
					—	VO_2m 10-20 ml/kg/min
Diseño del estudio						
Centro(s)	Único	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple
Diseño	ECA doble ciego	ECA abierto con evaluación ciega de resultados	ECA doble ciego	ECA doble ciego	ECA doble ciego	ECA abierto con evaluación ciega de resultados
Media de dosis de hierro i.v.	1000 mg	928 mg	1000 mg	1850 mg	1500 mg	1204 mg
Fase de corrección	200 mg/semana durante 5 semanas	200 mg/semana durante 4 semanas o ferritina ≥ 500 µg/l	IS: 200 mg/semana FS: 200 mg por vía oral 3 veces/día	200 mg/semana hasta la reposición	500-2000 mg en las semanas 0 y 6	500-2000 mg en las semanas 0 y 6
Fase de mantenimiento		200 mg cada 4 semanas		200 mg cada 4 semanas	500 mg cada 12 semanas si FP	500 mg cada 12 semanas si FP
Duración del tratamiento	5 semanas	16 semanas	5 (IS) frente a 8 (FS) semanas	24 semanas	0-36 semanas	0-12 semanas
Seguimiento	24 semanas	18 semanas	12 semanas	24 semanas	52 semanas	24 semanas
Pacientes (tratamiento activo frente a control)	N = 60 (20 + 10 IS frente a 20 + 10 controles)	N = 35 (24 IS frente a 11 controles)	N = 23 (10 IS frente a 7 FS frente a 6 placebo)	N = 459 (304 FCM frente a 155 placebo)	N = 301 (150 FCM frente a 151 placebo)	N = 172 (86 FCM frente a 86 placebo)
Características basales (grupo de tratamiento activo - hierro i.v.)						
Media de edad, años	75 ± 6	64 ± 14	67 ± 8	68 ± 10	69 ± 10	63 ± 12
Varones, %	47	71	67	48	55	70
Media de FEVI, %	30 ± 4	30 ± 7	25 ± 9	32 ± 6	37 ± 8	33 ± 9
NYHA I/II/III/IV	Media 3,0 ± 0,7	0/13/11/0	—	0/53/251/0	0/80/70/0	0/61/25/0
Etiología isquémica (%)	70	75	39	81	83	—
Media de Hb, g/dl	10,1 ± 0,8	12,6 ± 1,2	11,2 ± 0,6	11,9 ± 1,3	12,4 ± 1,4	12,9 ± 1,3
Media de ferritina, µg/l	71 ± 25	62 ± 37	185 ± 146	53 ± 55	57 ± 49	48
Media de TSAT, %	19 ± 1,8	20 ± 8	19 ± 9,7	18 ± 12,6	20 ± 17,6	17,3
Resultados analíticos indirectos en el seguimiento, en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo/control						
Hb	↑*	n.s.	n.s.	↑*	↑*	↑*
Ferritina	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
TSAT	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
Resultados sintomáticos en el seguimiento en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo/control						
Clase funcional de la NYHA	↑*	↓†	—	↓* (a partir de la semana 4)	↓* (a partir de la semana 24)	↓† (a partir de la semana 6)
6MWT	↑†	—	—	↓* (a partir de la semana 4)	↓* (a partir de la semana 24)	—
Escalas de CdV	MLHFQ†	PGA† MLHFQ†	—	PGA* (a partir de la semana 4) EQ—5D* (a partir de la semana 4) KCCQ* (a partir de la semana 4)	PGA* (a partir de la semana 12) EQ—5D* (a partir de la semana 36) KCCQ* (a partir de la semana 12)	PGA† (a partir de la semana 12)
VO_2m	—	↑*‡	n.s.	—	—	↑†§
Resultados principales en el seguimiento en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo/control						
Resultados de hospitalizaciones	Reducción de las hospitalizaciones*	—	—	n.s.	Reducción de las hospitalizaciones por agravamiento de la IC†‖	—
Mortalidad	—	—	—	n.s.	n.s.	—

* p < 0,001. † p < 0,05. ‡ estadísticamente significativo tan solo en los pacientes anémicos en el análisis de subgrupos. § no significativo (p = 0,23) después de excluir las muertes del análisis.‖ análisis *post hoc*.

BNP = péptido natriurético cerebral; ERC = enfermedad renal crónica; CONFIRM-HF = *A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*; EFFECT-HF = *Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*; EQ-5D = *EuroQol Five Dimensions Questionnaire*; FAIR-HF = *Ferinject Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure*; FCM = carboximaltosa férrica; FERRIC-HF II = *Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency*; FS = sulfato ferroso; Hb = hemoglobina; IC = insuficiencia cardíaca; FP = ferropenia; IRON-HF = *Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia*; IS = hierro sacarosa; i.v. = intravenoso; KCCQ = puntuación del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; MLHFQ = *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*; n. s. = no significativo; NT-proBNP = propéptido natriurético cerebral aminoterminal; NYHA = *New York Heart Association*; PGA = *Patient Global Assessment*; VO_2m = consumo máximo de oxígeno; CdV = calidad de vida; ECA = ensayo controlado aleatorizado; TSAT = saturación de transferrina; 6MWT = prueba de la marcha de 6 min.

0,83; p = 0,004) (54). Una revisión sistemática con metaanálisis en la que se incluyeron 5 ECA mostró una reducción robusta de las hospitalizaciones por IC (*odds ratio*: 0,28; IC del 95%: 0,16 a 0,50; p < 0,0001) en los pacientes tratados con hierro i.v. en comparación con los tratados con un placebo. Sin embargo, estos resultados se debieron principalmente a los ensayos realizados con FCM (n = 760 de 851). Además, la reducción de las hospitalizaciones por IC fue tan solo limítrofe (sin significación estadística) en los pacientes que no estaban anémicos (55).

PREOCUPACIONES RESPECTO A LA SEGURIDAD. Se ha demostrado que el hierro i.v. es seguro en la IC, y que puede administrarse sin que aumente la tasa de eventos adversos graves, es decir, infecciones o reacciones anafilácticas (56). Una revisión sistemática con metaanálisis, en la que se incluyó a 10.390 pacientes, con diversos trastornos agudos y crónicos y no solo la IC, ha puesto de manifiesto que el hierro i.v. aumentó el riesgo de eventos adversos agudos no intensos, incluida la hipotensión (RR: 1,39; IC del 95%: 1,09 a 1,77; número a tratar necesario para causar un daño [NNH]: 97); las anomalías electrolíticas (RR: 2,45; IC: 1,84 a 3,26; NNH: 19), en especial la hipofosfatemia; reacciones cutáneas leves (RR: 1,60; IC: 1,05 a 2,45; NNH: 99); y efectos secundarios musculoesqueléticos, en especial con la FCM (RR: 3,42; IC: 2,02 a 5,79; NNH: 32), ninguno de los cuales motivó un abandono del tratamiento (57).

Por lo que respecta a la preocupación por una posible sobrecarga de hierro, un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal crónica no dependientes de diálisis (n = 304) que tenían una anemia FP y fueron tratados con FCM indicó que se produjeron unos niveles altos de ferritina (≥ 800 μg/l) como mínimo en una ocasión en alrededor de una cuarta parte de la cohorte en un seguimiento de 1 año, sin que ello se asociara a un aumento de los eventos adversos. Sin embargo, < 10% de estos pacientes tenían IC, y los resultados relativos a la seguridad, aun siendo tranquilizadores, no deben generalizarse (58).

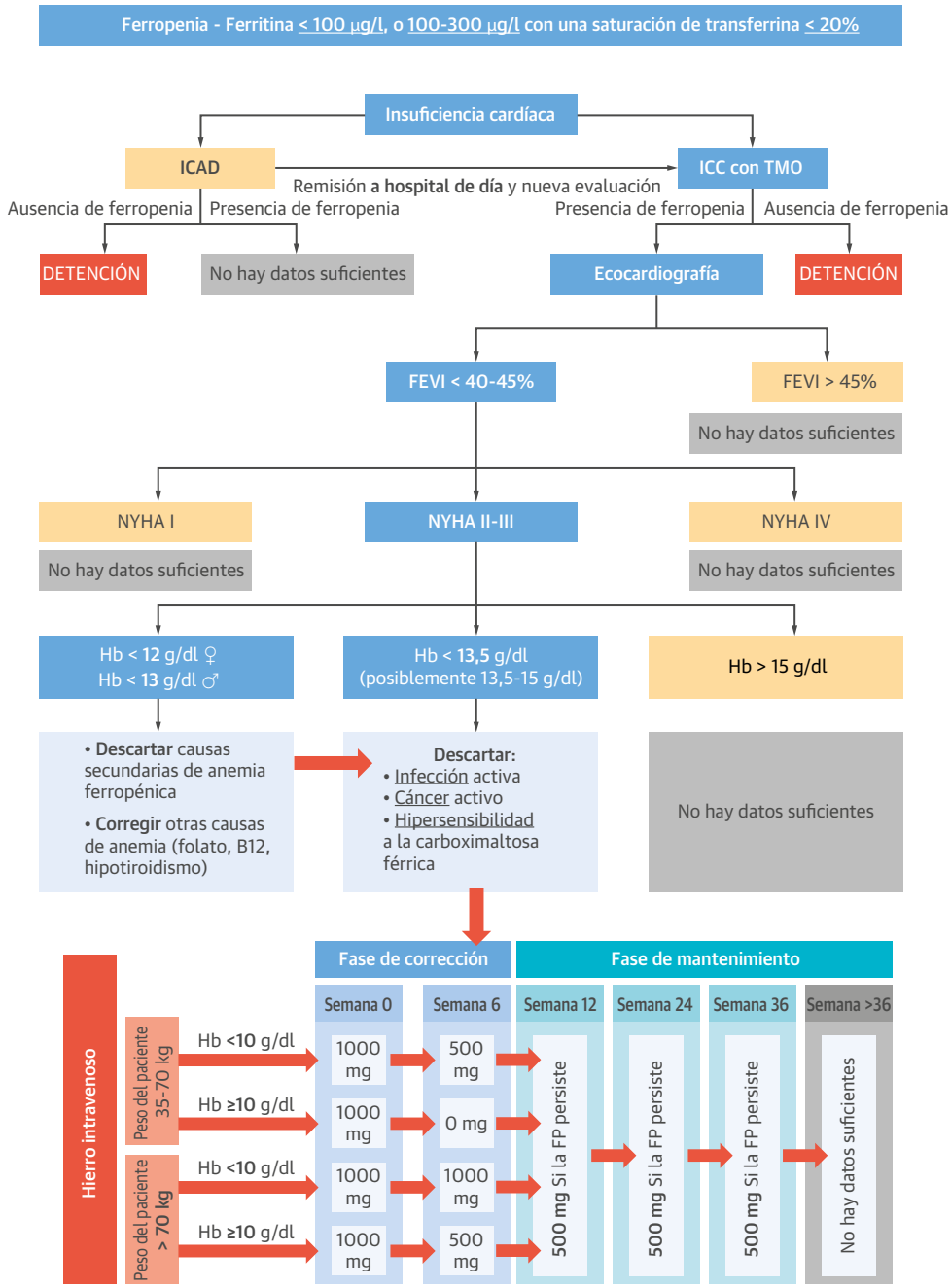
COSTO-EFECTIVIDAD. Las evaluaciones económicas respaldan la relación costo-efectividad favorable de la FMC, y ello se debe principalmente a un cambio de la clase funcional de la NYHA y/o a una reducción de la tasa de hospitalizaciones (59,60). Dado que la dosis total de hierro puede administrarse con un menor número de infusiones al utilizar la FCM en comparación con otras

TABLA 3 Tratamiento con FP en diferentes situaciones clínicas

Contexto	Ventajas	Inconvenientes
Hierro oral		
IC crónica ambulatoria	• Seguro y de administración oral sencilla. • Barato	• Sin eficacia demostrada en comparación con el placebo (ensayo IRONOUT HF [41]). • Reposición de los depósitos de hierro menor, ineficiente y lenta. • Mala adherencia. • Toxicidad gastrointestinal considerable. • Polifarmacia y posibles interacciones farmacológicas.
Hierro i.v.		
Ingreso por IC aguda	• Posibilidad de identificar y tratar la FP antes del alta, una vez estabilizada la IC. • Esté pendiente la evidencia que respalde la eficacia y la seguridad: • PRACTICE-ASIA-HF (NCT01922479). • AFFIRM-AHF (NCT02937454). • FAIR-HF2 (NCT03036462) (ICA estabilizada con previsión de alta en 24 h).	• Las herramientas para diagnosticar una FP relevante no están claramente definidas en el contexto de una IC aguda. • No se ha observado que la FP funcional esté correlacionada con un peor pronóstico en la IC aguda (21).
Evaluación ordinaria de la IC crónica ambulatoria	• Evidencia existente robusta que respalda una mejoría sintomática. • Se espera seguridad y eficacia más allá de 1 año: • HEART-FID: (NCT03037931). • FAIR-HF2 (NCT03036462) (IC crónica ambulatoria estable). • La FP como diana terapéutica en la IC con fracción de eyección preservada se evaluará en el ensayo FAIR-HFpEF (FEVI ≥ 45%) (NCT03074591).	• Intervención no estructurada generalmente cada 3-12 meses. • Puede haber una falta de infraestructura y de personal suficientes para la administración ordinaria de hierro i.v.
Hospital de día IC	• Posibilidad de identificar y tratar la FP en la fase de transición vulnerable después del alta (simultáneamente con la optimización de la medicación del IC). • Posibilidad de un plan estructurado de dosis plenas de hierro i.v. a largo plazo (según sea necesario).	• Requiere un plan riguroso tras el alta y una programación metódica. • Requiere la infraestructura y el personal necesarios para la administración ordinaria de hierro i.v. (o la coordinación con otros servicios hospitalarios). • Caro (aunque la relación costo-efectividad puede ser discutible).

AFFIRM-AHF = *Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency*; FAIR-HFpEF = *Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; HEART-FD = *Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency*; IRONOUT HF = *Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure*; PRACTICE-ASIA-HF = *Pilot Study of Ferric Carboxymaltose to Treat Iron Deficiency in Asians With Heart Failure*; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

FIGURA 3 **Algoritmo para la corrección de la FP**



Elaborado bajo la siguiente premisa: ¿sería incluido mi paciente con IC y FP en un ensayo principal de la FCM? ICC = insuficiencia cardíaca crónica; Hb = hemoglobina; TMO = tratamiento médico optimizado; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

formulaciones, los costos por tratamiento pueden ser inferiores con ella (61). En consecuencia, una estrategia de reposición con hierro i.v. puede aportar ventajas no solo para el paciente individual, sino también para reducir las hospitalizaciones recurrentes por IC, con lo que se atenuarían los costos abrumadores que comporta la IC.

OTRAS FORMULACIONES. Las formulaciones i.v. distintas del hierro sacarosa y la FCM no se han estudiado de manera amplia en la IC. El hierro dextrano se asocia a un aumento del riesgo de reacciones anafilácticas (62), lo cual limita su utilidad clínica. El hierro (III) isomaltósido 1000 es un compuesto de hierro i.v. estable de baja inmu-

nogenicidad que puede tener ventajas en los pacientes con una depleción profunda de hierro, ya que puede administrarse con dosis individuales más altas (63). En un amplio ECA (NCT02642562) se evaluará esta formulación i.v. (máximo 2000 mg) en la IC sintomática de alto riesgo (FEVI < 45%) con una FP absoluta, a lo largo de un periodo de seguimiento de 2,5 años.

ALGORITMO PARA LA CORRECCIÓN DE LA FP

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA. A pesar de ser una comorbilidad con una prevalencia elevada en la IC, la FP (aislada o junto con anemia) pasa con frecuencia desapercibida o es tratada de manera inapropiada en el contexto de la "práctica clínica real" (18). Las manifestaciones clínicas de la FP, la anemia y/o la IC (es decir, fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea) no facilitan el diagnóstico diferencial, como tampoco lo hacen los indicadores hematológicos indirectos aparte de la ferritina y/o la TSAT (7,24). Así pues, para identificar a los posibles candidatos a la reposición del hierro, puede ser preciso plantear un examen de detección en todos los pacientes estables con IC crónica (17). Teniendo en cuenta los criterios de inclusión utilizados en los principales ECA (45,52,53), el hierro i.v. puede ser beneficioso como mínimo en los pacientes con una hemoglobina < 13,5 a 15 g/dl y una FEVI < 40% a 45%. En consecuencia, para reducir el frecuente desaprovechamiento de las oportunidades que se producen, nosotros proponemos un algoritmo simplificado (**figura 3**) para diagnosticar con exactitud y tratar a los pacientes seleccionados en función de los criterios de inclusión de los ensayos principales (**tabla 2**).

CONTEXTO PARA LA CORRECCIÓN DE LA FP

La hospitalización por una ICA puede ser una oportunidad para la corrección de la FP; sin embargo, hasta ahora se trata de una intervención para la que no se dispone de evidencia. La ferritina puede no ser suficiente para la detección de la FP en la ICA; la biopsia de médula ósea es una técnica invasiva inadecuada para la evaluación ordinaria del estado del hierro; la descompensación de la IC puede ser secundaria a una infección activa, que es una contraindicación controvertida para el uso de hierro; y hasta donde nosotros sabemos no hay ningún ECA en el que se haya evaluado de manera específica el hierro i.v. en la ICA; así pues, la eficacia y la seguridad en este contexto no están claras, y serán necesarios nuevos estudios al respecto.

Los pacientes que se encuentran en la fase inicial (< 30 a 90 días) vulnerable de transición tras el alta deben ser objeto de un seguimiento estricto, puesto que la adherencia a la medicación se reduce con el paso del tiempo (5,6). La optimización del tratamiento (es decir, ajuste de las dosis de diuréticos y aumento individualizado de los fármacos modificadores de la enfermedad), y eventualmente el hierro i.v. (en pacientes estables con IC crónica y FP seleccionados) pueden mejorar los resultados y es posible que reduzcan las rehospitalizaciones tempranas. Nosotros proponemos que el hospital de día para la IC podría aportar una forma de articular estas intervenciones (**tabla 3**). La mayor parte de los pacientes necesitarán tan solo 1 o 2 infusiones de FCM (≤ 6 semanas) para completar la reposición a lo largo de un periodo de 6 a 12 meses (52,53).

ASPECTOS DESTACADOS E INCONVENIENTES

RECOMENDACIONES. La guía de 2017 de ACC/AHA/HSA (6) indica que el empleo de hierro i.v. puede ser razonable en pacientes con IC seleccionados que se encuentren en las clase funcional II a III de la NYHA (nivel de la recomendación II-B), y la guía de 2016 de la ESC (5) recomienda (II-A) el hierro i.v. en la ICFEr sintomática para aliviar los síntomas y mejorar el estado funcional. El algoritmo que proponemos resalta la importancia capital de una población cuidadosamente seleccionada por lo que respecta a la estabilidad, la NYHA, la FEVI y los niveles de hemoglobina.

ANEMIA. La anemia FP puede deberse a pérdidas gastrointestinales subyacentes, sobre todo en las poblaciones de alto riesgo. Así pues, para descartar causas secundarias, debe considerarse la posible conveniencia de una endoscopia alta y baja en los pacientes ancianos (5,64). Sin embargo, dada la fisiopatología incierta, es discutible que sea apropiada la exploración sistemática en presencia de un FP aislada (sin anemia). Debe señalarse que la evaluación endoscópica no está exenta de riesgos (65).

FP FUNCIONAL. La mayor parte de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de la FCM (45,52,53) tenían una FP absoluta (80% a 90%), mientras que la FP funcional estaba infrarrepresentada, lo cual contrasta con la epidemiología conocida en la población con IC de la "práctica clínica real". Aunque la evidencia existente puede ser limitada en este último subgrupo, un análisis combinado amplio (n = 1821) ha sugerido que el peor pronóstico se detectó tan solo en presencia de un deterioro del transporte de hierro (es decir, TSAT < 20%, contrariamente a los niveles de ferritina bajos aislados [<100 µg/l] [TSAT ≥ 20%]) (66). Estos resultados podrían apuntar la posibilidad de que un nivel de TSAT bajo sea la característica distintiva de la FP en la IC crónica. Tendría interés explorar si se observan diferencias en estos subgrupos en cuanto a la respuesta al hierro i.v.

CONCLUSIONES

Se esperan con gran interés las futuras investigaciones. En la actualidad, no se conocen los posibles beneficios del hierro i.v. en ICA, IC crónica asintomática o avanzada, así como en la IC con fracción de eyección preservada. La eficacia y la seguridad de este tratamiento en los pacientes con una hemoglobina >15 g/dl y/o una definición más amplia de la FP, así como las de las dosis repetidas en un periodo de seguimiento más amplio (> 1 año) no se han explorado todavía. También hay lagunas en la evidencia respecto a la fisiopatología poco comprendida del deterioro del metabolismo del hierro en la IC, si los pacientes deben ser examinados de forma sistemática para detectar causas secundarias de una FP aislada (es decir, en ausencia de anemia) y con qué frecuencia debe evaluarse el estado del hierro tras la administración de hierro i.v.

AGRADECIMIENTOS. La versión final de este trabajo no hubiera sido concebible sin la colaboración de la Dra. Marta Melo, que dedicó un tiempo y esfuerzo considerables al proceso de revisión y aportó un apoyo incansable durante la redacción del artículo. Los autores se lo agradecen.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Prof. Luiz F. Menezes Falcão, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisboa, and the Faculty of Medicine, University of Lisbon, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal. Correo electrónico: luizmfalcao@sapo.pt.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137–46.

2. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, et al. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012. Circulation 2017;135: 1214–23.

3. Rocha BM, Menezes Falcão L. Acute decompensated heart failure (ADHF): a comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death. Int J Cardiol 2016;223:1035–44.

4. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. Lancet Glob Health 2017;5:e665–72.

5. 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). Eur Heart J 2016;37:2129–200.

6. 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.

7. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1 Suppl 1:S4–8.

8. Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? Clin J Am Soc Nephrol 2006;1 Suppl 1:S9–18.

9. Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD. Kidney Int Suppl (2011) 2012;2:292–8.

10. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;48:2485–9.

11. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up. Eur J Heart Fail 2017;19:1075–6.

12. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. Int J Cardiol 2012;159: 47–52.

13. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2016;69: 247–55.

14. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. Eur Heart J 2014; 35:2468–76.

15. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J 2010;31:1872–80.

16. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013;165:575–82. e573.

17. Tkaczyszyn M, Comín-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2017 Apr 6 [E-pub ahead of print].

18. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, et al. Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry]. Am J Cardiol 2016;118: 1875–80.

19. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. Clin Res Cardiol 2017; 106:436–43.

20. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. Int J Cardiol 2014;174:268–75.

21. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18:798–802.

22. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail 2014;16:984–91.

23. Levi S, Rovida E. The role of iron in mitochondrial function. Biochim Biophys Acta 2009; 1790:629–36.

24. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J 2013;34:816–26.

25. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. Eur J Heart Fail 2017;19:522–30.

26. Wilson JR, Fink L, Maris J, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. Circulation 1985;71: 57–62.

27. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure. Eur J Heart Fail 2017 Sep 18 [E-pub ahead of print].

28. Dai DF, Johnson SC, Villarin JJ, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure. Circ Res 2011;108:837–46.

29. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. J Am Coll Cardiol 2011;58: 474–80.

30. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2009;54:1747–62.

31. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Circ Res 2016;118:1313-26.

32. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Img 2017;10 Pt A:1180-93.

33. Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 2014;113: 1024-30.

34. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. ESC Heart Fail 2016;3:293-8.

35. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2013;34:827-34.

36. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol 2011;58:1241-51.

37. Xu W, Barrientos T, Mao L, Rockman HA, Sauve AA, Andrews NC. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. Cell Rep 2015;13:533-45.

38. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. Int J Cardiol 2016;205:6-12.

39. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. J Card Fail 2011;17:899-906.

40. Cooper TJ, Anker SD, Comin-Colet J, et al. Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia. Am J Cardiol 2016;117:1482-7.

41. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA 2017;317:1958-66.

42. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol 2013; 88:97-101.

43. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? Eur J Heart Fail 2015; 17:248-62.

44. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Metaanalysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disord 2011;11:4.

45. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361: 2436-48.

46. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. J Card Fail 2015; 21:694-7.

47. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant 2015;30:645-52.

48. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. J Am Coll Cardiol 2007;50:1657-65.

49. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. Heart Lung Circ 2015;24:686-95.

50. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol 2008;51: 103-12.

51. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol 2013;168:3439-42.

52. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin- Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36: 657-68.

53. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. Circulation 2017;136: 1374-83.

54. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data metaanalysis. Eur J Heart Fail 2017 Apr 24 [E-pub ahead of print].

55. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2016;18:786-95.

56. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. Drugs 2015;75:101-27.

57. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2015;90:12-23.

58. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1530-9.

59. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. Eur J Heart Fail 2012;14:782-90.

60. Theidel U, Väätäinen S, Martikainen J, Soini E, Hardt T, Doehner W. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. ESC Heart Fail 2017;4:274-81.

61. Brock E, Braunhofer P, Troxler J, Schneider H. Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data. Eur J Health Econ 2014;15:907-16.

62. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17:183-201.

63. Kalra PA, Bock K, Meldal M. Iron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy. Port J Nephrol Hypert 2012;26:13-24.

64. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60:1309-16.

65. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016;30:705-18.

66. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2017;243: 360-6.

PALABRAS CLAVE **carboximaltosa férrica, insuficiencia cardíaca, ferropenia**

COMENTARIO EDITORIAL

Déficit de hierro en insuficiencia cardíaca – controversias y retos para la implementación de la evidencia en práctica clínica

Cristina Enjuanes, MD PhD, Miguel Cainzos-Achirica, MD MPH, Josep Comín-Colet, MD PhD

El manejo adecuado de las comorbilidades se ha convertido en uno de los elementos centrales en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (1,2). En este sentido, el déficit de hierro (DH) ocupa en la actualidad un lugar destacado en el espectro de dichas comorbilidades, dada su elevada prevalencia, (3) así como su impacto en calidad de vida, capacidad de esfuerzo, y pronóstico de estos pacientes (4–7). Esta evidencia se ha traducido, recientemente, en la recomendación de la corrección del déficit de hierro (8,9) en subgrupos de pacientes con ICC por parte de las guías de práctica clínica internacionales (2,10).

En este contexto, Rocha y colaboradores presentan recientemente en JACC (11) una completa y rigurosa revisión sobre el tema, con especial atención a algunos de los principales "*evidence gaps*" que todavía prevalecen en este terreno. Sin embargo, todavía es mucho lo que nos queda por aprender sobre la fisiopatología, el diagnóstico, y el tratamiento óptimo del DH en pacientes con ICC.

Caben destacar, en primer lugar, las incógnitas en relación con el diagnóstico del DH, específicamente en pacientes con ICC. La propuesta realizada por los autores sigue las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica (2,10), en las que el diagnóstico de ferropenia se basa en los criterios utilizados en los principales ensayos clínicos (ferritina <100 µg/L, ó ferritina 100–300 µg/L con valores de saturación de transferrina [TSAT] < 20%). A pesar de tratarse de una definición ampliamente utilizada, es importante recordar que ésta no ha sido validada en pacientes con ICC, en los que existe un estado pro-inflamatorio subclínico (12) que podría alterar dichos valores, particularmente los de ferritina. Un estudio reciente (13) evaluó la fiabilidad de dicha definición utilizando los niveles de hierro en médula ósea como *gold standard*. Se realizó un aspirado de médula ósea a 42 pacientes con ICC y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deprimida en los que se realizaba esternotomía previa a cirugía de revascularización coronaria. La sensibilidad de la definición actual de DH fue del 82%, y la especificidad del 72%. Por el contrario, el DH definido como TSAT ≤19.8% o como sideremia ≤ 13 µmol/L (es decir, sin considerar los niveles de ferritina) mostraron sensibilidades del 94% (ambas) y especificidades del 84% y 88%, respectivamente (13). Aunque estos resultados son prometedores, son necesarios estudios de validación externa y en poblaciones más grandes de pacientes antes de poder proponer cambios en los paradigmas diagnósticos actuales.

Otros estudios han ahondado en el papel controvertido de los niveles de ferritina en el diagnóstico del DH en pacientes con ICC (14), algo que queda plasmado en el documento de consenso español sobre DH (15). Específicamente, en dicho consenso se incorpora el receptor soluble de la transferrina al algoritmo diagnóstico cuando los valores de ferritina están anormalmente altos (300–800 µg/L). El consenso incorpora además recomendaciones específicas sobre el momento en el que realizar dicha evaluación de forma sistemática, que se recomienda sea: a) una vez al año; b) si hay progresión clínica de la ICC, aumento de péptidos natriuréticos, o disminución de la fracción de eyección; o c) en presencia de anemia (15).

En segundo lugar, otro aspecto a destacar de la revisión de Rocha y colaboradores (11) es la presentación de un algoritmo para la corrección del DH, que se basa en el protocolo de corrección de ferropenia utilizado en el estudio CONFIRM-HF (9). Sin embargo, aunque los autores proponen alargar la fase de "mantenimiento" hasta 36 semanas, es importante destacar que en la población del CONFIRM-HF hasta un 75% de los pacientes incluidos no requirieron más de dos infusiones de hierro endovenoso (9) para corregir el DH y mantener unos niveles

Programa de Insuficiencia Cardíaca Comunitaria, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, e Institut d'Investigació Biomèdica Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

adecuados de hierro. Se necesita más investigación para identificar mejor qué pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento y seguimiento más prolongados.

En tercer lugar, y quizás el aspecto más novedoso de la revisión es la discusión que realizan los autores sobre el ámbito más adecuado en el que realizar la reposición de hierro en aquellos pacientes en los que está indicado. Una de las alternativas evaluadas es la fase de hospitalización durante una descompensación aguda, con especial atención a las limitaciones asociadas: escasez de la evidencia disponible, conocimiento limitado sobre la validez de la definición de DH específicamente en pacientes con ICC ingresados por una descompensación aguda, y la controversia sobre el tratamiento con hierro en presencia de infección aguda, que en muchas ocasiones actúa como factor desencadenante del empeoramiento clínico.

Alternativamente, los autores destacan la oportunidad que representa la fase vulnerable de transición precoz post-alta (30 – 90 días tras el alta hospitalaria) como una opción potencialmente óptima para realizar el tratamiento del DH. Esta opción, articulada en torno al hospital de día y en el seno de un programa crónico y multidisciplinar de manejo de la ICC es la que ha propugnado nuestro grupo desde hace más de una década (16,17) y encaja, en nuestra opinión, a la perfección como un elemento más de la optimización terapéutica en el complejo engranaje en el tratamiento de la ICC, al presentar las ventajas de la corrección del DH en términos de control de síntomas y mejoría pronóstica, y evitar al mismo tiempo algunas de las potenciales limitaciones derivadas de hacer dicha corrección durante el ingreso.

En conclusión, las comorbilidades asociadas suponen un elemento central en la calidad de vida y pronóstico de los pacientes con ICC. Específicamente, por su importante prevalencia y sus implicaciones, la adecuada identificación y tratamiento del DH debe ocupar un papel clave en el manejo multidisciplinar de la ICC. Aunque como señalan Rocha y colaboradores todavía son muchos los gaps en la evidencia y son necesarios esfuerzos de investigación adicionales, los avances alcanzados en los últimos años son también muy importantes, y su implementación en práctica clínica debe ser una prioridad para clínicos y gestores. En ese sentido, las unidades especializadas y los programas crónicos y transicionales de atención a los pacientes con ICC (16,17) ofrecen la oportunidad tanto de incorporar las recomendaciones de las sociedades científicas al manejo multidisciplinar de estos pacientes, así como de realizar investigación clínica de calidad que permita refinar los algoritmos de diagnóstico y manejo del DH en ICC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Josep Comin-Colet, MD PhD. Hospital Universitari de Bellvitge, Servei de Cardiologia, Planta 4ª. Feixa Llarga s/n, 08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Correo electrónico: jcomin@bellvitgehospital.cat; Teléfono: +34932607078

BIBLIOGRAFÍA

1. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71.

2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 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(27):2129-2200.

3. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3.

4. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-80.

5. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, Moliner-Borja P, Verdú JM, Farré N, Comín-Colet J. Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(3):247-55.

6. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, Valero E, García-Blas S, Cardells I, Bodí V, Chorro FJ, Sanchis J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):798-802.

7. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, Ribas N, Ruiz S, Gómez M, Verdú JM, Bruguera J. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1164-72.

8. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.

9. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-68.

10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 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(6):776-803.

11. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcao LF. The burden of iron deficiency in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(7), 782-793.

12. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90(4):464-70.

13. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, Swinkels DW, van Pelt J, Mulder AB, Bulstra SK, Vellenga E, Mariani MA, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2): e004519.

14. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Farre N, Rozentryt P, Enjuanes C, Polonski L, Meroño O, Voors AA, Ponikowski P, Van der Meer P, Comin-Colet J. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage vs impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2017, 243:360-366.

15. Manito N, Cerqueiro JM, Comin-Colet J, García-Pinilla JM, Gonzalez-Franco A, Grau-Amorós J, Peraira JR, Manzano L. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardiaca. Rev Clin Esp. 2017. 217 (1):35-45.

16. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(7):1133-44.

17. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure: Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Rehospitalization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10): 951-961.