

JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

NOVIEMBRE 2018
NÚMERO 4

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIONES ORIGINALES

- 1 La actividad física sostenida, y no la reducción de peso, se asocia a una mejora de la supervivencia en la enfermedad coronaria
Trine Moholdt, Carl J. Lavie, Javaid Nauma
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Actividad física, variación en el peso y reducción de mortalidad en prevención secundaria de la enfermedad coronaria: ¿puede la actividad física sostenida mejorar la supervivencia?
Martín Ibarrola
- 14 Repercusión del riesgo cardiovascular en la relación entre efectos favorables y nocivos del tratamiento intensivo de la hipertensión
Robert A. Phillips, Jiaqiong Xu, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Repercusión del riesgo cardiovascular en la relación entre efectos favorables y nocivos del tratamiento intensivo de la hipertensión
María G. Crespo-Leiro, Eduardo Barge-Caballero, Gonzalo Barge-Caballero
- 84 Algoritmo de un reloj inteligente (*smartwatch*) para la detección automática de la fibrilación auricular
Joseph M. Bumgarner, Cameron T. Lambert, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Monitoreo cardíaco para la detección de fibrilación auricular en la era de las comunicaciones ambulatorias a distancia
Adrian Baranchuk

PRESENTE Y FUTURO

- 27 Reestenosis, trombosis de *stent* y complicaciones hemorrágicas. Navegar entre Escila y Caribdis
Juan Torrado, Leo Buckley, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Intervencionismo coronario: cuatro décadas de progreso
Fernando Alfonso, Javier Cuesta, Fernando Rivero
- 95 Anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía
Arman Qamar, Muthiah Vaduganathan, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Hígado y enfermedad cardiovascular, una relación para "antes y después"
Domingo Pascual-Figal, Francisco Arregui-Montoya, Javier Perez-Copete
- SEMINARIO DE JACC: ECV EN ANCIANOS**
- 52 Enfermedad coronaria en pacientes de edad ≥ 80 años
Mahesh V. Madhavan, Bernard J. Gersh, Karen P. Alexander
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Ancianos con enfermedad coronaria: ¿Qué debo hacer?
Fernando Lanás Zanetti



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.



TIME TO TRY **ANOTHER WAY DOWN?**

The renal denervation procedure for hypertension

Now there's a unique procedural option to help lower blood pressure¹. Renal denervation, together with your care, may help you give patients a path to better health.

[SEE THE OVERVIEW](#)

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

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 demostrado¹:

- Superioridad demostrada en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en comparación con warfarina¹, y
- Superioridad demostrada en la reducción significativa del sangrado mayor en comparación con warfarina¹

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 (\geq Clase II en la escala NVHA).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 \geq 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq 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 \geq 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq 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 \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 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 de la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica \leq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad \geq 80 años o peso corporal \leq 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 de la embolia sistémica en pacientes con FANV los 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) $> 2 \times$ LSN o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ 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 intracranial; 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 cardíacas y no cardíacas, 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 cardíacas.* No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, 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 hemostasia 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 trombolíticos. 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 a 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 $\geq 1,5$ 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 $\geq 1,5$ 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 aumentaría 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 trombolastina 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 reciben 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 consideraran 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 sulfipirazona. **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 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) 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 farmacocinética 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_{mat} 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. 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 intracraqueal 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ 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)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuentes		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia intra-abdominal	-	Hemorragia intra-abdominal	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	-	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
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	-
<i>Trastornos hepato biliares</i>			
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	-	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	-	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	-	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	-	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
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 catéter), 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-hemorragia. 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 período 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 redefinición 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 hemodilísis 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 hemodilísis 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.

	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 pivotaes 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/m², 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 Pivotaes de Fase III.**

Ensayo	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día	Enoxapa- rina 40 mg sc una vez al día	valor-p	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día	valor-p
Duración del tratamiento	35 \pm 3 d	35 \pm 3 d		12 \pm 2 d	12 \pm 2 d	
Número de eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa						
Número de acontecimientos/ sujetos	271/949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Índice de acontecimientos				0,62 (0,51; 0,74)		
Riesgo Relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)					
TEV Mayor						
Número de acontecimientos/ sujetos	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Índice de acontecimientos				0,50 (0,26; 0,97)		
Riesgo Relativo 95% IC	0,40 (0,15; 0,80)					

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 Pivotaes de Fase III.**

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 \pm 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 \pm 3 d	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 \pm 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 \pm 2 d

	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Total tratados				
<i>Periodo de tratamiento</i> 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%)
<i>Periodo de tratamiento post-cirugía</i> 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 \geq 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 especificado	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 I 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 5.998 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 ^a	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		Placebo (N=826)	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		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 GSA 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 hemodiálisis, 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 embrionetal, 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 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Pureza y contenido del envase.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blisteres 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 EEEI, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/11/1691/001-015. **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>

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

La actividad física sostenida, y no la reducción de peso, se asocia a una mejora de la supervivencia en la enfermedad coronaria



Trine Moholdt, PhD,^{a,b} Carl J. Lavie, MD,^c Javaid Nauman, PhD^{a,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES A las personas con enfermedad coronaria (EC) se les recomienda que realicen actividad física y que mantengan un peso saludable. Carecemos de datos sobre la relación que tienen los cambios a largo plazo del índice de masa corporal (IMC) y de la actividad física (AF) con la mortalidad en esta población.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar la asociación existente entre los cambios del IMC, la AF y la mortalidad en las personas con EC.

MÉTODOS Los autores estudiaron a 3307 personas (1038 mujeres) con EC del estudio HUNT (*Nord-Trøndelag Health Study*) que fueron examinadas en 1985, 1996 y 2007, y seguidas luego hasta el final de 2014. Se calculó la *hazard ratio* (HR) para la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) según los cambios del IMC y de la AF, y se elaboraron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustados por la edad, tabaquismo, presión arterial, diabetes, consumo de alcohol y autopercepción del estado de salud.

RESULTADOS Hubo 1493 muertes durante 30 años de seguimiento (un 55% por ECV, mediana de 15,7 años). La reducción de peso, definida como un cambio del IMC $< 0,10$ kg/m²/año, se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa (HR ajustada: 1,30, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,12 a 1,50). El aumento de peso, clasificado como un cambio del IMC $\geq 0,10$ kg/m²/año, no se asoció a un aumento de la mortalidad (HR ajustada: 0,97; IC del 95%: 0,87 a 1,09). La reducción de peso tan solo se asoció a un aumento del riesgo en las personas que tenían un peso normal en la situación basal (HR ajustada: 1,38; IC del 95%: 1,11 a 1,72). Hubo un riesgo menor de mortalidad por cualquier causa en los participantes que mantuvieron una AF baja (HR ajustada: 0,81; IC del 95%: 0,67 a 0,97) o una AF alta (HR ajustada: 0,64; IC del 95%: 0,50 a 0,83), en comparación con los participantes que se mantuvieron inactivos a lo largo del tiempo. Las asociaciones de la mortalidad por ECV fueron similares a las de la mortalidad por cualquier causa.

CONCLUSIONES En el estudio no se observaron reducciones del riesgo de mortalidad asociadas a la reducción del peso en los individuos con EC, y hubo una reducción del riesgo de mortalidad asociada al aumento de peso en los individuos con un peso normal en la situación inicial. Sin embargo, la AF sostenida sí se asoció a una reducción sustancial del riesgo. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1094–101) © 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



^aDepartment of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Noruega; ^bWomen's Clinic, St. Olav's University Hospital, Trondheim, Noruega; ^cDepartment of Cardiovascular Diseases, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School, University of Queensland School of Medicine, New Orleans, Louisiana; e ^dInstitute of Public Health, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Árabes Unidos. Este estudio fue financiado por una subvención de la Norwegian Health Association (Dr. Moholdt). Los autores contaron también con el apoyo de subvenciones de la K. G. Jebsen Foundation, Noruega (Dr. Nauman); y del Comité de Enlace entre la Autoridad Sanitaria Regional de Noruega Central y la Norwegian University of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AF**, actividad física**AP**, angina de pecho**EC**, enfermedad coronaria**ECV**, enfermedad cardiovascular**HR**, hazard ratio**IC**, intervalo de confianza**IM**, infarto de miocardio**IMC**, índice de masa corporal

Existen evidencias considerables que sugieren una relación causal entre la obesidad y la aparición de enfermedad coronaria (EC) (1-4). En consonancia con ello, las guías para la prevención secundaria de la EC de la *American Heart Association* y la *American College of Cardiology Foundation* recomiendan que los pacientes mantengan o alcancen un índice de masa corporal (IMC) dentro del intervalo de valores normales (18,5 a 24,9 kg/m²) (5). Sin embargo, a pesar de la intensa asociación entre la obesidad y la aparición de la EC, los resultados de grandes metanálisis indican que las personas con una EC establecida que tienen un IMC superior al del intervalo normal tienen un mejor pronóstico, lo que se denomina con frecuencia la “paradoja de la obesidad” (6, 7). Además, un estudio reciente de pacientes con EC ha señalado un peor pronóstico en relación con las fluctuaciones del peso a lo largo del tiempo (8). Por otra parte, en los pacientes con EC que tienen una buena forma física cardiorrespiratoria (9-11), o que realizan un nivel elevado de actividad física (AF) (12), la paradoja de la obesidad no se cumple. Los estudios previos que han abordado la paradoja de la obesidad se han limitado, en su mayor parte, a 1 sola medida del peso corporal o de la AF en una visita inicial, sin evaluar por completo de qué forma los cambios del peso y de los niveles de AF se asocian a la supervivencia.

El tratamiento no farmacológico más estudiado en la EC es la rehabilitación cardíaca. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio físico se asocia a una reducción del 26% en la mortalidad tras el infarto de miocardio (IM) (13). Sin embargo, los pacientes que participan en estos programas son predominantemente varones, de menor edad y con menos comorbilidades que los pacientes que no son remitidos a la rehabilitación cardíaca. Además, los porcentajes de participación son con frecuencia bajos, y oscilan entre el 10% y el 60% (14-16). En consecuencia, los datos sobre la asociación entre la supervivencia y los cambios del estado de forma física cardiorrespiratoria o la AF son escasos, así como lo son también los relativos a la composición corporal, en una población no seleccionada de pacientes con una EC establecida.

En este estudio investigamos de qué forma los cambios a largo plazo en el IMC y la AF se asocian a la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por enfermedad

cardiovascular (ECV) en las personas con EC. Nuestra hipótesis fue que mantener o alcanzar un nivel elevado de AF se asociaría a una mejora de la supervivencia y que la reducción de peso se asociaría a una mejora de la supervivencia en los individuos con EC obesos o con sobrepeso.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. Hasta la fecha se han realizado tres fases del estudio HUNT (*Nord-Trøndelag Health Study*), con un registro de datos en los períodos de 1984 a 1986 (HUNT1), de 1995 a 1997 (HUNT2), y de 2006 a 2008 (HUNT3) (17). Se invitó a participar en el estudio HUNT a todos los habitantes de edad igual o superior a 20 años de la provincia de Nord-Trøndelag de Noruega. Los participantes acudieron a una exploración física y completaron cuestionarios detallados sobre su salud y estilo de vida. Los porcentajes totales de participación en las series HUNT1, HUNT2 y HUNT3 fueron del 88%, 70% y 56%, respectivamente. Incluimos en nuestro análisis a los varones y mujeres que notificaron una EC, en forma de angina de pecho (AP) o de IM. Incluimos tan solo a los participantes para los que se dispuso de datos sobre AF, IMC, diabetes mellitus, autopercepción de salud, presión arterial, tabaquismo y consumo de alcohol en 2 o 3 fases del estudio HUNT (figura 1). Excluimos a los participantes con un IMC de <18,5 kg/m² debido al número limitado de ellos y, por tanto, la baja potencia estadística en ese grupo. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Regional de Ética de Investigación Médica y de Salud de Noruega Central (2014/1493).

EVALUACIÓN DEL IMC. Se midió la altura y el peso y se calculó el IMC mediante el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Utilizamos la clasificación de la Organización Mundial de la Salud — peso normal (18,5 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m²) y obesidad (≥30,0 kg/m²)— y clasificamos los cambios del IMC a lo largo del tiempo como reducción (<-0,10 kg/m²/año), estabilidad (-0,10 a 0,09 kg/m²/año) o aumento (≥0,10 kg/m²/año) (18).

EVALUACIÓN DE LA AF. En cada fase del estudio HUNT, los participantes respondieron a preguntas sobre la frecuencia, duración e intensidad de la AF en su tiempo de ocio. Agrupamos a los participantes en 3 niveles de

Science and Technology, Trondheim, Noruega (Drs. Nauman y Moholdt). El estudio HUNT (*Nord-Trøndelag Health*) es una colaboración entre el *HUNT Research Centre* (Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology), el Consejo provincial de Nord-Trøndelag, la Autoridad Sanitaria Regional de Noruega Central y el Norwegian Institute of Public Health. El Dr. Lavie es autor del libro *La paradoja de la obesidad*. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 18 de octubre de 2017; original revisado recibido el 30 de noviembre de 2017, aceptado el 4 de enero de 2018.

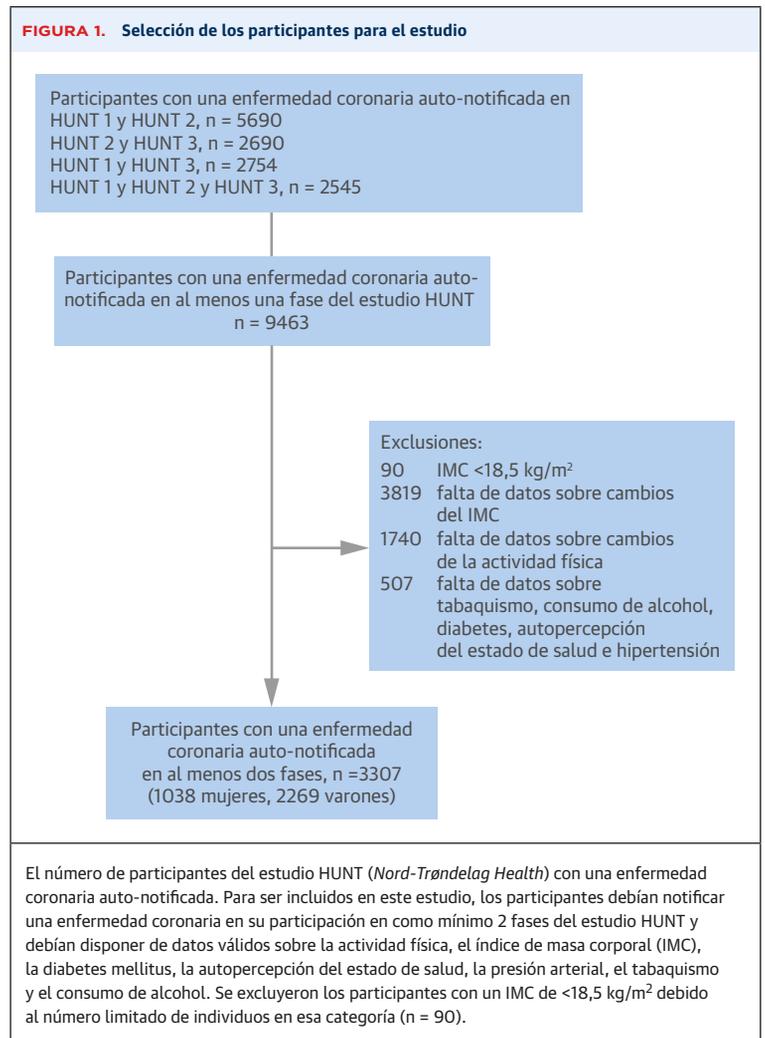
AF (inactivo, AF baja y AF alta) utilizando un índice publicado con anterioridad (19). Establecimos estas categorías para agrupar a los participantes según las recomendaciones actuales respecto a la AF para el fomento de la salud en los adultos (20). La categoría de individuos inactivos incluye a los participantes que no declararon ninguna AF, la categoría de AF baja comprende a los participantes que declararon una AF inferior al nivel recomendado y la categoría de AF alta a la de los que declararon que cumplían las recomendaciones o las superaban. A continuación clasificamos los cambios de la AF en 9 categorías (inactivo-inactivo, inactivo-baja, inactivo-alta, baja-inactivo, baja-baja, baja-alta, alta-inactivo, alta-baja y alta-alta).

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa, y se utilizó como variable de valoración secundaria la mortalidad por ECV (Clasificación Internacional de Enfermedades-Novena Revisión: 390 a 459; Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades-10ª Revisión: I00 a 199). El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2014. Los médicos y los funcionarios de salud pública de Noruega deben notificar todas las muertes al Registro Nacional de Causas de Muerte de Noruega, por lo que nuestro estudio tuvo un seguimiento completo.

EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES. Los participantes respondieron a preguntas detalladas acerca de diversas variables de salud y estilo de vida. Introdujimos un ajuste respecto al tabaquismo (actual, anterior o nunca), consumo de alcohol a lo largo de un período de 14 días (abstemio, 0 bebidas, 1 a 4 bebidas, o ≥ 5 bebidas), auto-percepción del estado de salud (malo, no muy bueno, bueno o muy bueno), diabetes mellitus (sí o no) e hipertensión (sí o no); la cual se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o por la toma de medicación para la presión arterial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características iniciales de los participantes se compararon según las categorías de IMC con una regresión lineal para las variables continuas y con pruebas de χ^2 para las variables categóricas.

Utilizamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%, condicionados respecto al sexo. En el análisis crudo (modelo 1), utilizamos un ajuste para la edad alcanzada como escala temporal y el año del examen. En el modelo 2, introdujimos, además, un ajuste respecto al tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipertensión y la auto-percepción del estado de salud. En el modelo 3, introdujimos, además, un ajuste respecto al cambio del IMC (por categorías) y el cambio de la AF (por categorías). Los resultados se presentan con la HR



ajustada del modelo 2, con el IC del 95%, si no se indica lo contrario. Llevamos a cabo también análisis estratificados de los cambios del IMC según la categoría inicial del IMC, así como de los cambios de la AF según la AF inicial. Todas las variables se actualizaron a lo largo del tiempo en los análisis; en consecuencia, en los participantes que acudieron a las 3 fases del estudio HUNT, se actualizaron los cambios del IMC y de la AF a lo largo del tiempo.

En otros análisis realizados aparte, excluimos las muertes que se produjeron durante los 3 primeros años tras la última fase del estudio HUNT al que había acudido el participante, con objeto de reducir al mínimo la probabilidad de un sesgo debido a una causalidad inversa. También realizamos un ajuste adicional respecto al IM y la AP en nuestros análisis de sensibilidad, así como incluyendo tan solo a los individuos que declararon haber sufrido un IM. Para reducir al mínimo el sesgo de riesgos competitivos, repetimos nuestros análisis empleando modelos de regresión de la supervivencia con riesgos competitivos (21). Utilizamos para todos los análisis el

programa Stata versión 13.1 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos); todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la **figura 1** se muestra el diagrama de flujo de los participantes en el estudio. De los 3307 individuos que participaron en 2 o más de las fases del estudio HUNT, 1493 fallecieron durante los 30 años (mediana 15,7) de seguimiento. De ellos, 199 fallecieron durante los 3 primeros años de seguimiento. En la **tabla 1** se muestra la proporción de participantes que se encontraban en cada categoría del IMC y algunas de las características iniciales en el estudio HUNT1. Las características de los participantes según los cambios del IMC se muestran en la **tabla 1** online. Hubo 1507 (45,6%) participantes con AP solamente, 929 (28,1%) con IM solamente, y 871 (26,3%) con AP e

IM. Casi la mitad de los participantes eran inactivos en la situación basal, y hubo un porcentaje mayor de individuos inactivos y de mujeres en la categoría de obesidad.

CAMBIO DEL IMC Y MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA. En comparación con los participantes con un IMC estable, los que tuvieron una reducción del peso (IMC $< -0,10$ kg/m²/año) mostraron un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa de un 30% (HR: 1,30; IC del 95%: 1,12 a 1,50), mientras que el aumento de peso (IMC $\geq 0,10$ kg/m²/año) no mostró una asociación significativa con el riesgo de mortalidad (**tabla 2**). La asociación entre la reducción de peso y el aumento del riesgo continuó siendo significativa tras la exclusión de las muertes que se produjeron en los primeros 3 años de seguimiento, con un valor de HR de 1,26 (IC del 95%: 1,08 a 1,47) (**tabla 2** online).

En los análisis estratificados, observamos asociaciones diferentes entre los cambios del IMC y el riesgo de mortalidad para las diferentes categorías de IMC (**figura 2A**). En los individuos de peso normal, la reducción del peso se asoció a un aumento del riesgo del 38% (HR: 1,38; IC del 95%: 1,11 a 1,72), mientras que el aumento del peso se asoció a una reducción del riesgo del 25% (HR: 0,75; IC del 95%: 0,56 a 0,99). Un ajuste adicional respecto a los cambios de la AF no afectó a las estimaciones (**tabla 3** online). Al excluir las muertes que se produjeron en los 3 primeros años de seguimiento, la disminución del peso dejó de mostrar una asociación significativa con la mortalidad en los individuos de peso normal (HR: 1,25; IC del 95%: 0,98 a 1,60) (**tabla 4** online).

TABLA 1. Características iniciales de los participantes según el índice de masa corporal

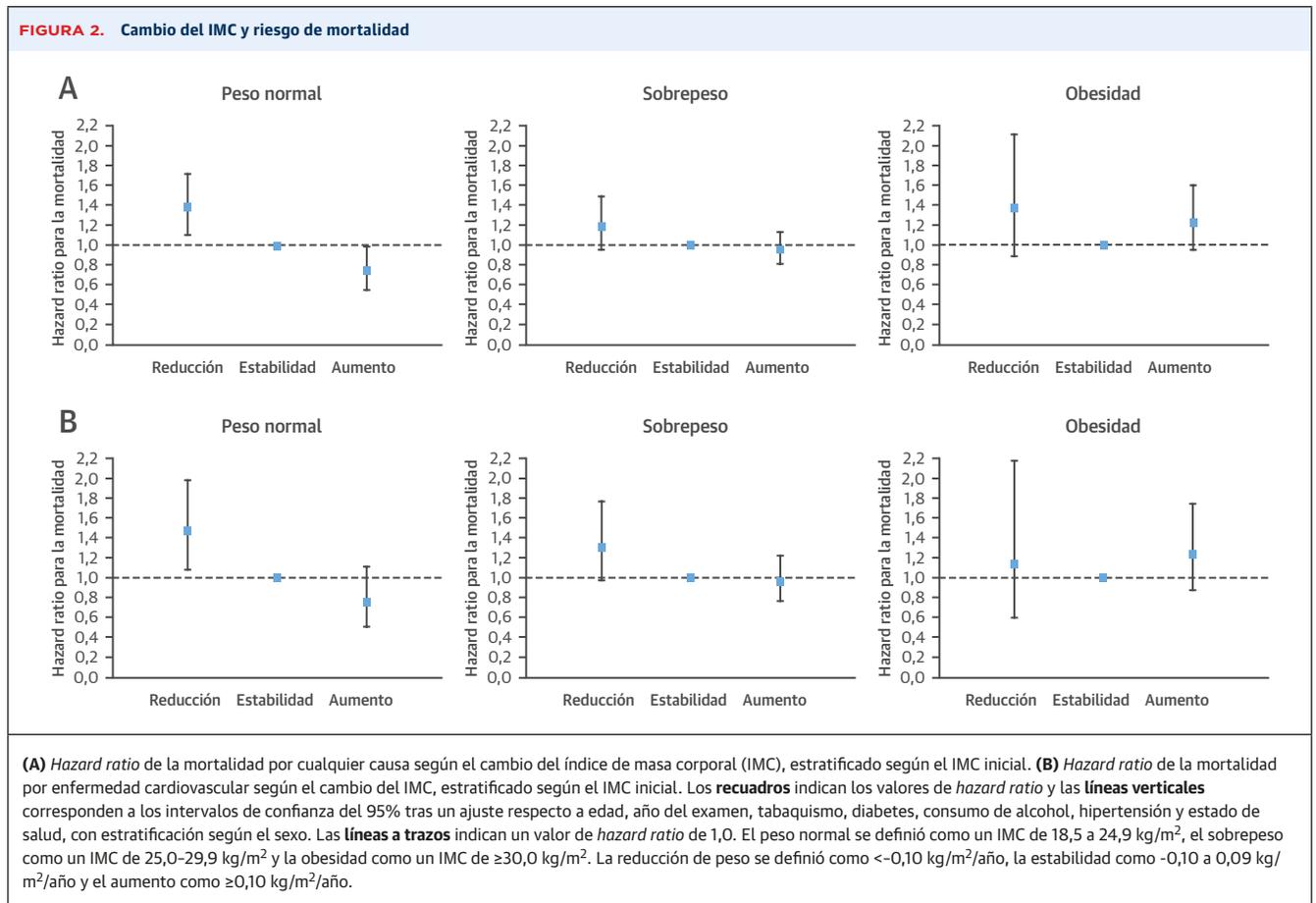
	Total (N = 2821)	Índice de masa corporal			Valor de p*
		18,5-24,9 kg/m ² (n = 1000)	25,0-29,9 kg/m ² (n = 1352)	$\geq 30,0$ kg/m ² (n = 469)	
Mujeres	1035 (36,7)	345 (34,5)	440 (32,5)	250 (53,3)	<0,01
Edad, años	68,7 \pm 9,6	69,9 \pm 9,7	68,2 \pm 9,6	67,5 \pm 9,1	<0,01
Peso, kg	74,9 \pm 12,8	64,6 \pm 8,4	77,3 \pm 8,6	90,0 \pm 12,0	<0,01
Altura, cm	167,6 \pm 9,0	167,9 \pm 8,9	168,3 \pm 8,8	165,0 \pm 9,5	<0,01
Actividad física					
Inactividad	1381 (48,9)	486 (48,6)	628 (46,5)	267 (56,9)	
Actividad baja	917 (32,5)	308 (30,8)	473 (35,0)	136 (29,0)	
Actividad recomendada	341 (12,1)	116 (11,6)	177 (13,1)	48 (10,2)	
Actividad alta	182 (6,5)	90 (9,0)	74 (5,4)	18 (3,8)	<0,01
Presencia de diabetes					
Sí	295 (10,5)	102 (10,2)	136 (10,1)	57 (12,2)	
No	2526 (89,5)	898 (89,8)	1216 (89,9)	412 (87,8)	0,42
Tabaquismo					
Nunca	1162 (41,2)	395 (39,5)	544 (40,2)	223 (47,5)	
Actual	636 (22,5)	283 (28,3)	273 (20,2)	80 (17,1)	
Anterior	1023 (36,3)	322 (32,2)	535 (39,6)	166 (35,4)	<0,01
Consumo de alcohol†					
Abstemio	597 (21,2)	218 (21,8)	276 (20,4)	103 (21,9)	
0	1527 (54,1)	550 (55,0)	720 (53,3)	257 (54,8)	
1-4	531 (18,8)	175 (17,5)	267 (19,7)	89 (19,0)	
≥ 5	166 (5,9)	57 (5,7)	89 (6,6)	20 (4,3)	0,44
Presencia de hipertensión‡					
Sí	2242 (79,5)	735 (73,5)	1093 (80,8)	414 (88,3)	
No	579 (20,5)	265 (26,5)	259 (19,2)	55 (11,7)	<0,01
Estado de salud§					
Malo	264 (9,4)	98 (9,8)	119 (8,8)	47 (10,0)	
No muy bueno	1814 (64,3)	628 (62,8)	864 (63,9)	322 (68,7)	
Bueno	711 (25,2)	260 (26,0)	352 (26,0)	99 (21,1)	
Muy bueno	32 (1,1)	14 (1,4)	17 (1,3)	1 (0,2)	0,10

Los valores corresponden a n (%) o media \pm DE. * Para la tendencia lineal, se utilizaron análisis de regresión para las variables continuas; se usaron pruebas de χ^2 para las proporciones de las variables categóricas. † Basado en el consumo a lo largo de un período de 2 semanas. ‡ La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o la toma de medicación para la presión arterial. § Autopercepción del estado de salud.

TABLA 2. Valores de HR para la mortalidad según el cambio del índice de masa corporal

Muertes*	HR del modelo 1	HR del modelo 2	HR del modelo 3
	(IC del 95%)	(IC del 95%)	(IC del 95%)
Todas las causas			
Reducción	305	1,39 (1,21-1,60)	1,30 (1,12-1,50)
Estabilidad	586	Referencia	Referencia
Aumento	602	0,96 (0,85-1,08)	0,97 (0,87-1,09)
ECV			
Reducción	169	1,44 (1,19-1,75)	1,36 (1,12-1,65)
Estabilidad	317	Referencia	Referencia
Aumento	333	0,97 (0,83-1,14)	0,98 (0,83-1,14)

El modelo 1 se ajustó respecto a edad y año del examen y se estratificó según el sexo. El modelo 2 se ajustó respecto a edad, año del examen, tabaquismo, diabetes mellitus, consumo de alcohol, hipertensión y estado de salud, y se estratificó según el sexo. El modelo 3 fue igual que el modelo 2 más el cambio de la actividad física. La reducción de peso se definió como $< -0,10$ kg/m²/año, la estabilidad como $-0,10$ a $0,09$ kg/m²/año y el aumento como $\geq 0,10$ kg/m²/año. * Indica el número de asistentes en el último ciclo del estudio HUNT (Nord-Trøndelag Health) antes de alcanzar el criterio de valoración o antes de la censura para el análisis estadístico. ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

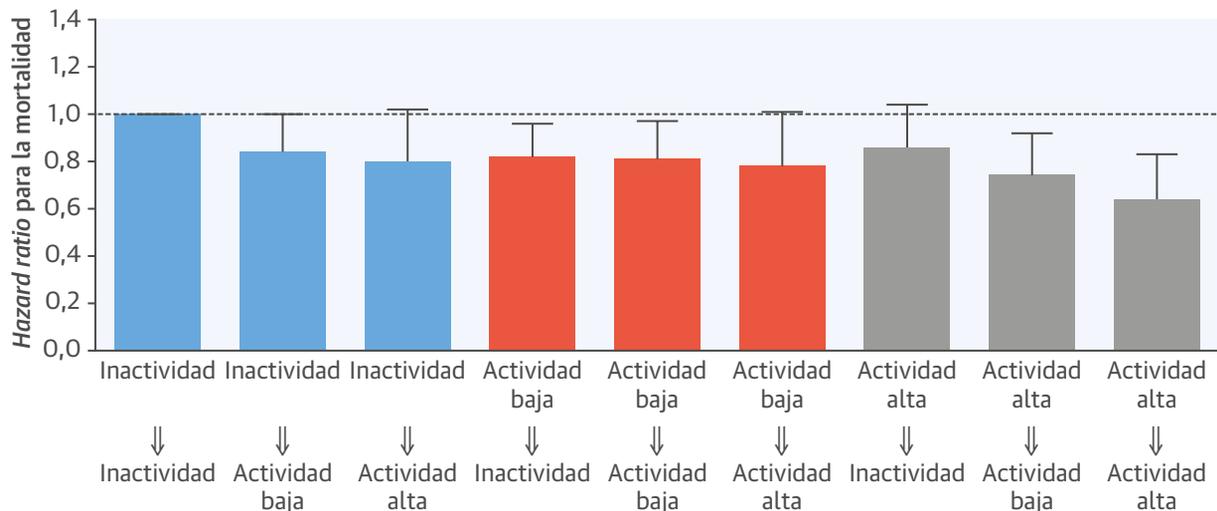


En los individuos con sobrepeso u obesidad, ni la reducción del peso ni el aumento del peso mostraron una asociación con el riesgo de mortalidad (figura 2A), ni al ajustar respecto a los cambios de la AF ni al excluir los 3 primeros años de seguimiento (tablas 3 y 4 online). No observamos cambios relevantes en las estimaciones al repetir nuestros análisis con ajustes según la AP y el IM (tabla 5 online) ni tampoco al incluir tan solo a los individuos con un IM (tabla 6 online).

CAMBIO DEL IMC Y MORTALIDAD POR ECV. Un total de 819 (55%) muertes se debieron a ECV y, de ellas, 198 se produjeron durante los 3 primeros años de seguimiento. La reducción del peso se asoció a un aumento del 36% en la mortalidad por ECV (HR: 1,36; IC del 95%: 1,12 a 1,65), mientras que el aumento de peso no mostró una asociación con la mortalidad por ECV (tabla 2, figura 1 online). La reducción del peso continuó mostrando una asociación significativa con la mortalidad por ECV tras introducir un ajuste adicional respecto a los cambios de la AF (tabla 2) y al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros años de seguimiento (tabla 2 online).

En la figura 2B se muestran las asociaciones entre el cambio del IMC y la mortalidad por ECV en función de la categoría del IMC inicial. Observamos un aumento del riesgo de mortalidad por ECV asociado a la reducción de peso en los individuos de peso normal (HR: 1,47; IC del 95%: 1,09 a 1,98) (tabla 3 online), pero esto dejó de ser significativo al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento (HR: 1,31; IC del 95%: 0,94 a 1,83) (tabla 4 online). En los participantes con sobrepeso u obesidad en la situación inicial, no hubo asociaciones significativas entre los cambios del IMC y el riesgo de mortalidad por ECV (tabla 3 online). Además, los resultados de la regresión de supervivencia por riesgos competitivos no fueron diferentes de los resultados principales del estudio (tabla 7 online, figura 1 online).

CAMBIO DE LA AF Y MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA. Los participantes que declararon una AF alta a lo largo del tiempo tuvieron un riesgo de mortalidad por cualquier causa un 36% inferior (HR: 0,64; IC del 95%: 0,50 a 0,83) en comparación con los que se mantuvieron inactivos a lo largo del tiempo (ilustración central).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cambio del nivel de actividad física y riesgo de mortalidad

Valores de *hazard ratio* para la mortalidad por cualquier causa (**columnas**) e intervalos de confianza del 95% (**líneas verticales**) según el cambio del nivel de actividad física (AF), tras un ajuste respecto a edad, año del examen, tabaquismo, diabetes, consumo de alcohol, hipertensión y estado de salud, con estratificación según el sexo. Las **columnas azules** indican los participantes inactivos en la situación inicial, las **columnas naranjas** los participantes con un nivel de actividad física bajo en la situación inicial y las **columnas grises** los participantes con un nivel de AF alto en la situación inicial. La categoría de individuos inactivos incluye a los participantes que no declararon ninguna AF, la categoría de AF baja comprende a los participantes que declararon una AF inferior al nivel recomendado y la categoría de AF alta a la de los que declararon que cumplían las recomendaciones o las superaban. La **línea a trazos** indica un valor de *hazard ratio* de 1,0.

Observamos también una reducción significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa en los participantes que pasaron de una AF baja a un estado inactivo (HR: 0,82; IC del 95%: 0,70 a 0,96), en los que mantuvieron una AF baja a lo largo del tiempo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,67 a 0,97) y en los que pasaron de una AF alta a una AF baja (HR: 0,74; IC del 95%: 0,60 a 0,92). Las estimaciones fueron similares al introducir un ajuste adicional según los cambios del IMC (tabla 8 online), así como al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento (tabla 9 online). Además, no observamos ningún cambio sustancial en las estimaciones al incluir tan solo a los individuos con un IM (tabla 6 online).

CAMBIO DE LA AF Y MORTALIDAD POR ECV. Se observó una reducción significativa del riesgo de mortalidad por ECV tan solo en los participantes que mantuvieron un nivel elevado de AF a lo largo del tiempo (HR: 0,62; IC del 95%: 0,43 a 0,89) y en los que pasaron de un estado inactivo a una AF alta (HR: 0,68; IC del 95%: 0,47 a 0,97) (figura 2 online). Además, un ajuste respecto a los cambios del IMC no afectó a las estimaciones (tabla 8 online). Al excluir los 3 primeros años de seguimiento, tan solo el mantenimiento de un nivel alto de AF a lo largo del tiempo mostró una asociación significativa con una reducción de la mortalidad por ECV (HR: 0,59; IC del 95%: 0,39 a 0,89) (tabla 9 online). Nuevamente, los resultados de la

regresión de supervivencia por riesgos competitivos no fueron diferentes de los resultados principales del estudio (tabla 10 online).

DISCUSIÓN

En contra de nuestra hipótesis inicial, observamos una asociación entre la reducción del peso y el aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, y también de la mortalidad por ECV, en los sujetos con EC (figura 2). Al estratificar según el IMC, esta asociación se observó tan solo en los individuos con un peso normal en la situación inicial, mientras que el aumento de peso se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa. El mantenimiento de un nivel elevado de AF a lo largo de 2 o 3 décadas se asoció a reducciones sustanciales del riesgo de mortalidad, en comparación con el estado inactivo a lo largo del tiempo (ilustración central).

Aunque la paradoja de la obesidad en la EC se ha descrito en numerosas cohortes a lo largo de las últimas décadas, son menos los estudios que han evaluado el cambio del peso (22-27). En la toma de decisiones clínicas, la cuestión fundamental no es si el hecho de tener un peso normal es beneficioso en la EC, sino más bien si una reducción del peso se asocia o no a una mejora del pronóstico (6). En el contexto clínico, los pacientes querrán saber si intentar perder peso es beneficioso y si merece la pena el esfuerzo necesario para ello. La mayor parte de

los estudios previos sobre la importancia pronóstica del cambio de peso tienen un período de seguimiento relativamente corto, de tal manera que el seguimiento más prolongado ha sido de 7 años (22). Pack *et al.* (28) realizaron una revisión sistemática y metanálisis de los efectos pronósticos de la reducción de peso en los pacientes con EC, respecto a un evento combinado formado por la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular y los eventos adversos cardiovasculares mayores, con la inclusión de 35 335 pacientes. Estos autores observaron que una reducción del peso corporal de un 5% a lo largo de una media de 3,2 años se asociaba a un incremento del riesgo de un 30% de la variable combinada, en comparación con el mantenimiento de un peso estable. Sin embargo, la reducción del peso presuntamente voluntaria (es decir, en el contexto de cambios terapéuticos programados del estilo de vida) se asoció a una reducción del riesgo de un 33%. En cambio, la pérdida de peso no intencionada, analizada en 10 cohortes, se asoció a un aumento del riesgo del 62% (28). Nosotros observamos un aumento del riesgo de mortalidad (26%) asociado a la reducción del peso inferior a la de ese metanálisis (28), debido probablemente a que nuestro período de seguimiento es más prolongado. Sin embargo, resulta difícil comparar los datos de diferentes cohortes debido a las grandes diferencias existentes en las definiciones de la reducción del peso, los intervalos de tiempo en que se produce la reducción del mismo, los ajustes por covariables, las características de la población y el período de seguimiento. Una posible explicación del mayor riesgo de mortalidad a corto plazo asociado a la reducción del peso es la existencia de una enfermedad oculta. Sin embargo, al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento, los valores estimados de HR no mostraron un cambio sustancial, lo cual indicaba que la asociación no es simplemente el resultado de una causalidad inversa. En nuestra opinión, la reducción de peso voluntaria podría ser beneficiosa en los individuos con sobrepeso u obesidad, si bien hay pocos datos que respalden esta conclusión en las poblaciones con EC.

Nuestros resultados sugieren que la AF debe ser regular y sostenida para proporcionar el máximo beneficio cardiovascular. Sin embargo, en comparación con estar inactivo a lo largo del tiempo, todos los patrones de cambio de la AF mostraron una estimación del riesgo de mortalidad por cualquier causa inferior. Además, observamos una mayor reducción del riesgo asociada al hecho de iniciar o mantener una AF alta, en comparación con la AF baja. Esto fue especialmente evidente por lo que respecta al riesgo de mortalidad por ECV, por cuanto el mantenimiento de un nivel de AF bajo a lo largo del tiempo no se asoció a una reducción del riesgo. Hay pocos estudios prospectivos del cambio de la AF y la mortalidad en la EC

(29). Wannamethee *et al.* (29) incluyeron en su estudio a varones de edad avanzada, con y sin una ECV diagnosticada, y analizaron las relaciones entre los cambios de la AF y la mortalidad por cualquier causa. Estos autores observaron que mantener o iniciar una AF ligera o moderada reducía la mortalidad a lo largo de 4 años de seguimiento. En consonancia con ello, los varones sin una ECV conocida que mantienen o mejoran su estado de forma física cardiorrespiratoria (30, 31) y los varones y mujeres sanos que aumentan su nivel de AF a lo largo del tiempo (32, 33) reducen su riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por ECV. De hecho, la forma física cardiorrespiratoria constituye un predictor potente de la mortalidad, que es independiente de los factores de riesgo tradicionales de la ECV, en los individuos sanos y en los que presentan una ECV (34). La forma física cardiorrespiratoria y la AF tienen una repercusión notable en la paradoja de la obesidad, de tal manera que esta paradoja no se observa en los que tienen una forma física relativamente buena o declaran un nivel de AF elevado (12, 35, 36). La inactividad física y la capacidad aeróbica baja son aspectos que, en gran parte, no se han tenido en cuenta como factor de riesgo en la prevención primaria y secundaria de la ECV (37), y en la actualidad constituyen el único factor de riesgo importante que no se evalúa de manera sistemática en la práctica clínica (38). Ha llegado el momento de que los profesionales de la salud fomenten la AF de sus pacientes con EC.

En este estudio se presentan nuevos datos sobre la importancia de los cambios del peso corporal y de la AF en cuanto al riesgo de mortalidad en los individuos con una EC. Nosotros incluimos un número relativamente elevado de participantes, tanto hombres como mujeres, de una amplia variedad de edades, y contamos con un seguimiento de la mortalidad durante 30 años y de un control amplio de los posibles factores de confusión. Además, dado que tanto los cambios de la AF como los del IMC se asocian a la mortalidad, el ajuste mutuo respecto a estos dos factores fortalece nuestros resultados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El diagnóstico de EC utilizado como fundamento para la inclusión en nuestros análisis se basó en lo notificado por los propios participantes y no se ha llevado a cabo una validación mediante registros hospitalarios. Se ha observado que la validez de la auto-notificación del IM en una población noruega es aceptable, con una sensibilidad del 91,1% y una especificidad del 99,5% (39). Creemos que podemos estar más seguros del diagnóstico en los que notificaron haber sufrido un IM que en los que indicaron tener una AP (40). En el análisis de sensibilidad con un ajuste respecto al IM y la AP, o con la inclusión tan solo de los participantes con un IM, no observamos ninguna diferencia sustancial en las estimaciones, en comparación con las del análisis

principal. Para determinar la causa de la muerte utilizamos el Registro Nacional de Causas de Muerte de Noruega. No tuvimos la oportunidad de introducir un control de calidad de los certificados de defunción para asegurar que las causas de la muerte utilizadas en el estudio fueran correctas, y ello debe considerarse una limitación en nuestro análisis de la variable secundaria de valoración (mortalidad por ECV). Otra limitación de nuestro estudio es que el IMC fue la única medida utilizada de la composición corporal; sin embargo, se ha observado la misma paradoja de la obesidad al comparar a pacientes con un porcentaje de grasa corporal alto y bajo y al comparar a individuos con un IMC alto y bajo (9, 23, 41). Además, no pudimos diferenciar entre la reducción de peso voluntaria e involuntaria. La causalidad inversa puede ser un problema en los estudios de observación, sobre todo cuando se examinan cohortes de individuos con enfermedad. En nuestro estudio limitamos la probabilidad de una causalidad inversa con un ajuste respecto a factores de confusión conocidos, como autopercepción del estado de salud, tabaquismo, hipertensión y diabetes, y realizamos análisis secundarios en los que excluimos las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento, y el efecto en los resultados fue tan solo mínimo. Nuestro estudio incluyó a participantes que fueron en su mayor parte de edad avanzada, y no estamos seguros de que los resultados puedan extrapolarse a poblaciones más jóvenes.

CONCLUSIONES

En esta cohorte amplia de personas con EC, observamos un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de la mortalidad de causa cardiovascular en los individuos con una pérdida de peso, en comparación con los que mantu-

vieron un peso estable, sobre todo en los que tenían un peso normal en la situación inicial. Mantener o iniciar una AF se asoció a reducciones sustanciales del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por ECV, y se observaron reducciones superiores con un nivel elevado de AF en comparación con el nivel bajo de esta. Deberá prestarse mayor atención a las estrategias destinadas a aumentar la AF en la prevención secundaria de la EC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Trine Moholdt, Department of Circulation and Medical Imaging, Norwegian University of Science and Technology, Medisinsk Teknisk Forskningscenter, Post box 8905, 7491, Trondheim, Noruega. Correo electrónico: trine.moholdt@ntnu.no.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS HABILIDADES TÉCNICAS:

En los estudios observacionales, no se aprecia una reducción del riesgo de mortalidad asociada al sobrepeso o la obesidad en los individuos con una buena forma física cardiorrespiratoria. La AF sostenida se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad, a diferencia de lo que ocurre con la reducción de peso, que se asocia a un aumento de la mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar las consecuencias de una reducción de peso voluntaria en los pacientes con diversas formas de ECV.

BIBLIOGRAFÍA

- Li TY, Rana JS, Manson JE, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506.
- Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1047-56.
- Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:45-56.
- Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118:1752-70.
- Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78.
- Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015;101:1631-8.
- Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, DeMicco DA, Messerli FH, Waters DD. Body-weight fluctuations and outcomes in coronary disease. *N Engl J Med* 2017;376:1332-40.
- McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:443-51.
- Goel K, Thomas RJ, Squires RW, et al. Combined effect of cardiorespiratory fitness and adiposity on mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2011;161:590-7.
- Oktay AA, Lavie CJ, Kokkinos PF, Parto P, Pandey A, Ventura HO. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:30-44.
- Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Interaction of physical activity and body mass index on mortality in coronary heart disease: data from the Nord-Trøndelag Health study. *Am J Med* 2017;130:949-57.
- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571-84.e2.

14. Aragam KG, Moscucci M, Smith DE, et al. Trends and disparities in referral to cardiac rehabilitation after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2011;161:544-51.e2.
15. Golwala H, Pandey A, Ju C, et al. Temporal trends and factors associated with cardiac rehabilitation referral among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:917-26.
16. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al. Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association's Get With The Guidelines Program. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 515-21.
17. Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, et al. Cohort profile: the HUNT study, Norway. *Int J Epidemiol* 2013;42:968-77.
18. Klenk J, Rapp K, Ulmer H, Concin H, Nagel G. Changes of body mass index in relation to mortality: results of a cohort of 42,099 adults. *PLoS One* 2014;9:e84817.
19. Moholdt T, Wisloff U, Lydersen S, Nauman J. Current physical activity guidelines for health are insufficient to mitigate long-term weight gain: more data in the fitness versus fatness debate (The HUNT study, Norway). *Br J Sports Med* 2014; 48:1489-96.
20. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-93.
21. Gutierrez R. Competing-risk regression - Stata. Available at: https://www.stata.com/meeting/boston10/boston10_gutierrez.pdf. Accessed November 16, 2017.
22. Myers J, Lata K, Chowdhury S, McAuley P, Jain N, Froelicher V. The obesity paradox and weight loss. *Am J Med* 2011;124:924-30.
23. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med* 2009;122:1106-14.
24. Kocz R, Hassan MA, Perala PR, Negargar S, Javadzadegan H, Nader ND. The effect of weight loss on the outcome after coronary artery bypass grafting in obese patients. *Ann Card Anaesth* 2012; 15:190-8.
25. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:336-40.
26. Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, et al. Weight-change as a prognostic marker in 12 550 patients following acute myocardial infarction or with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2755-62.
27. Lopez-Jimenez F, Wu CO, Tian X, et al. Weight change after myocardial infarction—the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease patients (ENRICH) experience. *Am Heart J* 2008;155: 478-84.
28. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1368-77.
29. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998;351:1603-8.
30. Lee DC, Sui X, Artero EG, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011;124: 2483-90.
31. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093-8.
32. Petersen CB, Gronbaek M, Helge JW, Thygesen LC, Schnohr P, Tolstrup JS. Changes in physical activity in leisure time and the risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and all-cause mortality. *Eur J Epidemiol* 2012;27:91-9.
33. Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, et al. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *BMJ* 2009;338:b688.
34. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
35. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis—the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:537-47.
36. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:251-8.
37. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:306-14.
38. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e653-99.
39. Eliassen BM, Melhus M, Tell GS, et al. Validity of self-reported myocardial infarction and stroke in regions with Sami and Norwegian populations: the SAMINOR 1 Survey and the CVDNOR project. *BMJ Open* 2016;6:e012717.
40. Misirli G, Bamia C, Dilis V, Benetou V, Zilis D, Trichopoulos A. Validation of self-reported incident cardiovascular disease events in the Greek EPIC cohort study. *Italian J Pub Health* 2012;9: e75381-9.
41. Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, Artham SM, Milani RV. Body composition and coronary heart disease mortality—an obesity or a lean paradox? *Mayo Clin Proc* 2011;86:857-64.

PALABRAS CLAVE índice de masa corporal, ejercicio, HUNT, mortalidad, infarto de miocardio, paradoja de la obesidad

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

COMENTARIO EDITORIAL

Actividad física, variación en el peso y reducción de mortalidad en prevención secundaria de la enfermedad coronaria: ¿puede la actividad física sostenida mejorar la sobrevida?

Martín Ibarrola MD, MTFAC, FAHA, FESC*

En salud pública uno de los mayores desafíos es la reducción de la enfermedad cardiovascular (ECV). Es preciso conocer la incidencia de ésta, dado que la ECV relacionada con la enfermedad aterosclerótica y su relación con infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) es una de las principales causas de mortalidad en todas las regiones del mundo. Se estimaron 17,5 millones de muertes en el año 2012 por ECV, el 46% de éstas por IAM en hombres y 38% en mujeres. Las proyecciones estimadas son de 23,2 millones de muertes por ECV para el 2030. Es la primera causa de muerte en el mundo representando el 31% de estas (1; 2). Las tasas de mortalidad por ECV en el continente americano varían de 120-238/100.000 a 239-362/100.000 en hombres y 76-180/100.000 a 181-281/100.000 en mujeres, entre países vecinos de la misma región (1;2). El principal factor de riesgo cardiovascular es la presión arterial elevada (13% de las muertes), seguido del consumo de tabaco (9%), glucemia elevada (6%), inactividad física (6%) y sobrepeso y obesidad (5%) (2).

El artículo presentado por Moholdt et al. (3) parte del estudio HUNT, el Nord-Trøndelag Health Study, con cuestionarios en los periodos de 1984/86, 1995/97 y 2006/08 (HUNT 1, 2 y 3) es relevante dado que realiza el análisis del grado de actividad física (AF) y variación en el índice de masa corporal (IMC) en pacientes con IAM y su relación con la mortalidad por ECV en un periodo de 30 años (con una media de 15,7 años), con resultados que deben evaluarse en futuras recomendaciones de prevención secundaria de ésta, dado que el crecimiento de ECV durante la última década y su proyección se deben principalmente a la creciente incidencia en países de bajos y medianos ingresos. Estudios en Europa han demostrado que debido a estabilización de la incidencia del IAM y disminución de

su letalidad, la prevalencia de ECV secundaria está aumentando. Los eventos recurrentes de ECV son mayores en personas que ya han sufrido un IAM (2).

En el estudio incluyeron 9463 pacientes que reportaron antecedentes de IAM en los cuestionarios, de estos seleccionaron los que habían reportado en 2 cuestionarios todas las referencias para evaluar en riesgo de enfermedad cardiovascular: el índice de masa corporal (IMC), grado de actividad física (AF), hipertensión arterial (HTA), diabetes (DBT), tabaquismo, consumo de alcohol. Realizaron un análisis de 3.307 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, registrando un total de 1493 muertes por ECV en el año 2014 de acuerdo con los registros de causa de muerte, logrando un seguimiento de 30 años con una media de 15,7 años, en la evolución de pacientes con ECV y su relación con la AF e IMC (3).

En estudios de pacientes que han sufrido un primer IAM, en el seguimiento posterior al egreso hospitalario de 387.452 pacientes con diagnóstico de IAM seguidos luego de los 30 días, presentan mayor riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos (4). Similares resultados se observan en el seguimiento por 30 años de 775.901 pacientes con IAM en el estudio de Gulliksson et al. (5). En hombres, el riesgo de un nuevo IAM (fatal o no fatal) al año es de 5,6%, a los 4 años del 11,1% y a los 7 años del 13,4%. En mujeres el 7,2%, 13,4% y 16,2% en iguales períodos. El riesgo de un segundo IAM aumenta con la edad avanzada con un HR de 3.21 en hombres y 2.98 en mujeres, comparando estos con el grupo de edad de 30 a 54 años; de 1.38 en hombres y 1.24 en mujeres. El mayor riesgo de muerte es particularmente alto en los sobrevivientes de IAM de mediana edad. Años después del evento, los pacientes con IAM continúan presentado un riesgo elevado de muerte y se benefician con la prevención se-

cundaria a largo plazo. El 11% presentan un segundo evento de IAM durante el período de 7 años, de los cuales el 33% fueron fatales. El 18% pacientes murieron por otras causas que la ECV. Los sobrevivientes a un IAM a los 30 días y recurrencias de este tuvieron un peor pronóstico sostenido que la población general. A los 30 días del IAM, el riesgo de un nuevo evento entre los sobrevivientes del IAM disminuyó drásticamente durante los primeros 2 años después del evento, tuvo su mínimo después de 5 años y luego aumentó lentamente nuevamente (4; 5).

En prevención secundaria de ECV el American College of Cardiology y American Heart Association en sus recomendaciones Clase IA, indica: cese del tabaquismo y la no exposición al tabaco ambiental (6). Control de la presión arterial: objetivo 140/90 mm, que varió en el 2018. Recomendado en pacientes en prevención de enfermedad cardíaca isquémica estable sin insuficiencia cardíaca (IC) un objetivo de presión arterial <130/80 mm Hg (7). El tratamiento con hipolipemiantes desde la internación con un objetivo de LDL menor a 100 mg/dL y 70 mg/dL. Actualizadas en el año 2014. (8) En estas recomiendan en prevención secundaria una sola dosis fija de estatinas. El tratamiento con estatinas de alta intensidad en prevención secundaria reduce los ECV más que el tratamiento con estatinas de intensidad moderada (6; 8; 9)

La actividad física 30 a 60 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada, como caminar a paso ligero, al menos 5 días y preferiblemente 7 días a la semana. Manejo del peso: evaluar el IMC y/o circunferencia de la cintura, y mantenimiento/reducción del peso, mediante un equilibrio adecuado de la actividad física del estilo de vida, ejercicio estructurado, ingesta calórica y programas formales de comportamiento cuando se lo indique un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9 kg/m². La circunferencia de la cintura (medida horizontalmente en la cresta ilíaca ≥89 cm en mujeres y ≥102 cm en hombres (Clase I B) (6).

El manejo de la diabetes tipo II (DBT II). Uso de antiagregantes plaquetarios. Medicamentos para prevención secundaria y evitar la progresión a insuficiencia cardíaca (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA), inhibidores de la angiotensina II (ARA) (6).

Otras recomendaciones son la vacunación anual contra la gripe, tratamiento contra la depresión, rehabilitación cardíaca post cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia o al egreso hospitalario del IAM (6).

Con nivel de evidencia Clase I B recomiendan la necesidad de modificación del estilo vida (control de peso; aumento de la actividad física; moderación del alcohol; reducción de sodio; y énfasis en el aumento en el consumo de frutas frescas, vegetales y productos lácteos bajos en grasa).

La OMS define como obesidad en 3 categorías de acuerdo con el IMC: Clase I 30.00-34.99; 35.00 - 39.99 y Clase III ≥40.00.

El metaanálisis realizado por Flegal et de Mortalidad por Todas las Causas con Sobrepeso y Obesidad utilizando las Categorías de IMC, incluyó 97 estudios, lo que proporcionó un tamaño de muestra de más de 2,88 millones de personas y más de 270.000 muertes (10). El metaanálisis de Wang et al. incluyó datos de 89 estudios con 1.3 millones de pacientes con IAM, evaluó el IMC y la mortalidad por ECV. Los pacientes con peso normal, el sobrepeso y la obesidad leve, clase I (IMC 30.00-34.99) se asociaron con una menor mortalidad por ECV con un RR 0.78 (0.73 to 0.85). En pacientes con obesidad Clase II y III se asociaron con una mayor mortalidad por ECV con un RR 1.25 (1.14 to 1.38) (11).

El IMC presenta el error de no permitir la evaluación de la adiposidad real. El IMC y la circunferencia de la cintura no brindan información confiable sobre la presencia o extensión de las comorbilidades, o sobre las limitaciones funcionales, que podrían servir para guiar la toma de decisiones clínicas (11). Está bien aceptado que, en la población general, la obesidad tiene efectos adversos en la mayoría de los principales factores de riesgo de ECV: empeoramiento de los lípidos plasmáticos, aumento de los niveles de presión arterial y glucosa plasmática, aumento de los niveles de inflamación y asociación con un promedio menores niveles de aptitud cardiorrespiratoria. Sin embargo, a pesar de estos efectos adversos sobre los factores de riesgo de ECV y el aumento de la prevalencia de ECV, numerosos estudios y metaanálisis han demostrado una fuerte paradoja de obesidad, donde los pacientes con ECV con sobrepeso y obesidad (al menos obesidad leve) parecen tener un mejor pronóstico que sus homólogos más delgados con la misma ECV (11; 12). La paradoja de la obesidad se demostró por primera vez en pacientes con insuficiencia renal terminal, en quienes la obesidad se relaciona con un pronóstico más favorable. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con sobrepeso y obesidad tienen un mejor pronóstico que los pacientes con IC más delgados (12). También se ha demostrado una fuerte paradoja de la obesidad entre los pacientes con ECV. Los datos indican una mayor mortalidad a largo plazo entre aquellos con ECV e IMC ≥35 kg/m², lo que ciertamente sugiere que la obesidad severa tiene un alto costo en el sistema cardiovascular a largo plazo (10; 11; 13).

Es necesario valorar en el paciente que padece una enfermedad crónica. Si el descenso de peso es intencional o no, el tipo de dieta y alimentos consumidos. La presencia de depresión, estado de su enfermedad de base o comorbilidades, generan un proceso catabólico, creando un estado proinflamatorio, que se verá reflejado en el aumento de la morbimortalidad del paciente (14).

La actividad física ha evidenciado ser fundamental en la prevención secundaria, así como los programas de rehabilitación cardíaca (15). La prescripción de ejercicios aeróbicos y de resistencia. La AF supervisada durante 3 a 6 meses aumenta la captación máxima de oxígeno del 11% al 36% (16). Además presenta disminuye los valores de PCR, marcador de inflamación relacionado con las placas ateroscleróticas y ECV (17; 18).

En el artículo referido presentado por Moholdt et al. (3), en el Registro HUNT 1 el propósito del cuestionario fue evaluar la prevalencia de hipertensión y diabetes, así como la calidad de vida en personas con presión arterial alta, diabetes y tuberculosis. Este estudio observacional no fue diseñado en seguimiento de IAM, ni ECV, sino que solo en un ítem de esta se respondía por sí únicamente. Sin precisar años del diagnóstico de este. No incluía que medicaciones recibía. Es decir, la valoración de medicación y adherencia de estos para prevención secundaria. Con el inconveniente que la población tomada como muestra original por el HUNT 1 representa una muestra en la cual, al no precisar estos valores, obtenidos entre los años 1984 y 1986 no permite realizar el análisis multivariado de los valores de presión arterial, de glucemia ni de los valores de lípidos séricos (19). En el año 1985 las recomendaciones publicadas por la WHO referían como valor de glucemia en 140 mg/dL en ayunas y en la prueba de sobrecarga oral con glucosa de 200 mg/dL. Esto podría explicar el bajo porcentaje de diabéticos en el estudio, aún en pacientes con $IMC \geq 30$ (10 a 12%).

En el análisis del seguimiento se tomó el descenso de peso anual, valorado entre los intervalos de los cuestionarios, no fue relevado periódicamente y en el análisis refiere una variación del peso anual. En la muestra inicial de 9463 pacientes fueron excluidos 3819 pacientes por falta de datos comparativos para valorar el IMC y 1740 pacientes por falta de datos en grado de actividad física, lo que representa una falta de pacientes en el análisis final del 58%. Analizan el 38% (3.307 pacientes) de la cantidad total de pacientes que reportaron IAM en los cuestionarios. El número de pacientes en IMC con ECV entre ambos análisis excluidos fue de (350 contra 3819 pacientes) lo que representa un 40% de la misma muestra. En la publicación de este estudio la mortalidad en el grupo de IMC 22.5-24.9 contra el grupo con $IMC \geq 35$ fue mayor en este último, con una amplia dispersión, principalmente en los que no realizaban actividad física y bajo grado de actividad física (3;19).

Todas estas variables mencionadas al momento de valorar el peso estadístico real de la comparación entre el IMC, su variación entre los grupos, descenso de peso (desconociendo su causal), la inclusión de todos los grupos de obesidad en una sola variable definida como $IMC \geq 30$ y su relación con la mortalidad cardiovascular. El paso de una escala a otra por ganancia o pérdida de peso

crea un sesgo difícil de estimar al momento de valoración del IMC y relación con mortalidad por ECV. A pesar de esto, el estudio confirma la relevancia de la AF en la prevención secundaria de ECV.

Evidencia los beneficios de la AF, desde los denominados inactivos (sedentarios) que no variaron esto, con mayor mortalidad. Los que realizaban AF previa al IAM y continuaron con está luego del evento. Presentado una reducción en la mortalidad en relación con la intensidad de la AF realizaban previamente al evento, esto se puede considerar como lo inverso al riesgo residual, los pacientes con alta AF presentan mejor sobrevida posterior al ECV, que al mantener su AF previa alta, tienen una mayor reducción de la mortalidad en todos los grupos de IMC. Todos los grupos presentan una disminución de la mortalidad relacionada con la intensidad de la AF, cuanto mayor grado de AF mayor reducción en la mortalidad por todas las causas y por ECV.

El estudio de riesgos combinados genéticos y de estilo de vida con enfermedad cardiovascular y diabetes evidencia la importancia de la prevención primaria, en pacientes con alto riesgo genético de ECV, la modificación agresiva de estos hábitos permite reducir la ECV (20).

El estudio presentado por Moholdt et al., aporta evidencia del impacto de la AF en pacientes con ECV previa, la reducción de la mortalidad en por cualquier causa y por ECV. Evidenciando una reducción de muerte en la media del estudio de 15,7 años del 38%. Una reducción mayor a la reportada en estudios de prevención secundaria de ECV con fármacos. El grado de IMC, sus variaciones en el tiempo y el grado de AF deberían ser incluidos en los estudios prospectivos de intervenciones para validar lo reportado y colocar a la AF sostenida como una indicación Clase I A en la prevención cardiovascular. ¿Sería ético un estudio prospectivo donde se le indicará a un grupo no realizar AF para evidenciarlo? Al momento actual no se consideraría ético esto, el estudio de Moholdt lo evidencia, sin embargo, la indicación de AF continúa en las guías de prevención primarias y secundarias de ECV con nivel de evidencia Clase I B. Frente a la prevalencia de ECV referida por la OMS y las evidencias actuales acerca de la AF, ¿es necesario aguardar la ECV continúe aumentando para realizar intervenciones que mejoren la sobrevida en prevención secundaria de está? El impacto reportado por este estudio y otros de la AF, hacen imprescindible el continuar con estrategias actuales acerca de su promoción y concientización de la población general y los profesionales de la salud de su importancia para la prevención de ECV y otras causas de morbimortalidad.

El mayor impacto en prevención secundaria, lo brindará la prevención primaria, reduciendo la incidencia de ECV. Estrategias de salud, implementadas tempranamente, comenzando desde los primeros años de vida con hábitos saludables en alimentación, actividad física y no

fumar. El eje de la prevención primaria y secundaria de ECV se ha focalizado en la prevalencia de obesidad y en menor medida en la inactividad física o sedentarismo. Ambas se encuentran relacionadas, y deberían revisarse en programas de salud pública y educación. La AF diaria en los programas de formación escolar debería ser evaluada e incorporada, dado que al momento actual la AF en etapa escolar se limita de 2 a 4 horas semanales en la mayoría de los programas escolares. Así como la indicación de AF diaria en pacientes con IAM previo, la necesidad de incorporar en los programas de salud pública y no ser una recomendación solamente, sino una prescripción

para reducir la mortalidad en prevención secundaria de la ECV.

¿Esto debe ser validado a futuro o debería frente a las evidencias actuales, como el estudio comentado implementarse y luego evaluar su impacto en la salud pública y prevención primaria y secundaria de la ECV?

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Martín Ibarrola. Centro Cardiovascular BV- Piñero 883. Bella Vista (1661). Buenos Aires. Argentina. Correo electrónico: martinibarrola@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. Published 2011 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
2. Sameer B, Castellano JM, and Fuster V. "Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease." *International journal of cardiology* 201 (2015): S1-S7. 1)
3. Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Sustained physical activity, not weight loss, associated with improved survival in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1094-101.
4. Smolina K, Wright KL, Rayner M, et al. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5:532-540, originally published July 17, 2012
5. Mats G, Hans W, Max K, et al. Hazard Function and Secular Trends in the Risk of Recurrent Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2:178-185, originally published May 19, 2009
6. Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2432-46.
7. Paul K. W, Robert M. C, Wilbert S. A, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* May 2018, 71 (19) e127-e248;
8. Stone, Neil J., et al. "2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 63.25 Part B (2014): 2889-2934.
9. Hazard Function and Secular Trends in the Risk of Recurrent Acute Myocardial Infarction. Mats Gulliksson, Hans Wedel, Max Köster and Kurt Svärdsudd. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009; 2:178-185, originally published May 19, 2009.
10. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality with Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
11. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, et al Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis *Heart* 2015;101:1631-1638.
12. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33:289-295.
13. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Jul; 156(1): 13-22.
14. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. Kalyani, Rita Rastogi et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 2 , Issue 10 , 819 - 829
15. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 892-902
16. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Gary J. et al, Kathy Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2005; 111: 369-376.
17. Mattusch HF, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med*. 1999; 20: 21-24.
18. Thomas R Balady G Banka G Beckie T Chiu J et. al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the ACC/AHA Task Force on Performance Measures. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11: e000037
19. Moholdt, Trine et al. Interaction of Physical Activity and Body Mass Index on Mortality in Coronary Heart Disease: Data from the Nord-Trøndelag Health Study. *The American Journal of Medicine*, Volume 130, Issue 8, 949 - 957
20. Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiol*. Published online June 27, 2018. doi:10.1001/jamacardio.2018.1717

Repercusión del riesgo cardiovascular en la relación entre efectos favorables y nocivos del tratamiento intensivo de la hipertensión



Robert A. Phillips, MD, PhD,^{a,b,c} Jiaqiong Xu, PhD,^{b,c} Leif E. Peterson, PhD, MPH,^{b,d} Ryan M. Arnold, MPH,^e Joseph A. Diamond, MD,^f Adam E. Schussheim, MD^g

RESUMEN

ANTECEDENTES La menor tasa de eventos de la variable principal de valoración en el grupo de tratamiento intensivo en el estudio SPRINT (*Systolic Pressure Intervention Trial*) se asoció a un aumento de los eventos adversos graves (EAG) clínicamente relevantes. En 2017, el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* publicaron una guía para el tratamiento de la presión arterial según el riesgo del paciente. Los autores plantearon la hipótesis de que una estratificación de la población del ensayo SPRINT según el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (ECV) podría identificar a un grupo de pacientes en los que se obtuviera el máximo efecto beneficioso con un tratamiento intensivo para la presión arterial.

OBJETIVOS En este estudio se investigó el efecto del riesgo basal de ECV a 10 años sobre los eventos de la variable principal de valoración y sobre los EAG de cualquier causa en el estudio SPRINT.

MÉTODOS Se utilizó una estratificación en cuartiles del riesgo basal de ECV a 10 años y se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para examinar las asociaciones del grupo de tratamiento con los eventos de la variable principal de valoración y con los EAG. Con el empleo de una regresión de Poisson multiplicativa, se elaboró un modelo predictivo para determinar la relación beneficio-daño en función del riesgo de ECV.

RESULTADOS En cada cuartil, hubo una tasa inferior de eventos de la variable principal de valoración y no se observaron diferencias significativas en los EAG de cualquier causa en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo de tratamiento estándar. Del primero al cuarto cuartil, el número necesario a tratar para prevenir los eventos de la variable principal de valoración se redujo de 91 a 38. El número necesario para causar un daño en cuanto a los EAG de cualquier causa aumentó de 62 a 250. El modelo predictivo mostró unos valores de la relación beneficio-daño (\pm EE) que aumentaban de manera significativa en el primero, segundo, tercero y cuarto cuartiles, de $0,50 \pm 0,15$, $0,78 \pm 0,26$, $2,13 \pm 0,73$, y $4,80 \pm 1,86$, respectivamente (p para la tendencia $<0,001$). En todas las comparaciones emparejadas posibles de los valores medios de la relación beneficio-daño entre diversos cuartiles, hubo diferencias significativas ($p < 0,001$).

CONCLUSIONES En el ensayo SPRINT, los pacientes con un riesgo basal de ECV menor mostraron un daño superior al beneficio con el tratamiento intensivo, mientras que en los pacientes con un riesgo superior, hubo un mayor beneficio. Junto con la guía para el tratamiento de la presión arterial de 2017 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*, este análisis puede ser útil a los profesionales de la salud y los pacientes para la toma de decisiones respecto a la intensidad del tratamiento para el control de la presión arterial. (*J Am Coll Cardiol* 2018;71:1601-10) © 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



^aDepartment of Cardiology, Houston Methodist, Houston, Texas; ^bCenter for Outcomes Research, Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas; ^cDepartment of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York; ^dDepartment of Healthcare Policy & Research, Weill Cornell Medical College, New York, New York; ^eHouston Methodist, Houston, Texas; ^fDepartment of Cardiology, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, New York; y ^gCardiac Specialists, Northeast Medical Group, Bridgeport Hospital, Yale-New Haven Health System, Bridgeport, Connecticut. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

En el ensayo SPRINT (*Systolic Pressure Intervention Trial*) se evaluó la hipótesis de que el tratamiento para alcanzar un objetivo de presión arterial sistólica (PAS) <120 mm Hg (tratamiento intensivo) en pacientes de ≥ 50 años de edad con un riesgo elevado de eventos cardiovasculares (sin diabetes) era superior al tratamiento con un objetivo de PAS <140 mm Hg (tratamiento estándar) (1). La variable principal de valoración fue la combinación de infarto de miocardio, síndrome coronario agudo no causante de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o muerte por causas cardiovasculares. A lo largo de 3,26 años de seguimiento, los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento intensivo alcanzaron una media de PAS de 121,5 mm Hg, mientras que los asignados al grupo de tratamiento estándar alcanzaron una media de PAS de 134,6 mm Hg (1). En comparación con los pacientes del grupo de tratamiento estándar, los del grupo de tratamiento intensivo presentaron una incidencia un 25% inferior de eventos de la variable principal de valoración ($p < 0,001$) y una reducción del 27% en la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,003$) (1). El número necesario a tratar (NNT) fue de 61 para la prevención de 1 evento cardiovascular de la variable principal y de 90 para la prevención de 1 muerte (1). El tratamiento intensivo fue igual de eficaz en los pacientes de edad igual o superior a 75 años (2).

Basándose en gran parte en los resultados del ensayo SPRINT, la guía de 2017 del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) para la prevención, detección, evaluación y manejo de la hipertensión arterial en los adultos (que designaremos en adelante como guía de hipertensión de 2017 de ACC/AHA) ha recomendado el tratamiento intensivo para los pacientes que cumplen los criterios de inclusión del estudio SPRINT (3). Se calcula que, con la aplicación de esta recomendación en los pacientes adultos que cumplen los criterios del SPRINT, podrían evitarse cada año 107 500 muertes en los Estados Unidos (4). La mayoría de las muertes evitadas, 67 300 al año, se producirían en los pacientes de edad ≥ 75 años debido a la elevada tasa de eventos existente en este grupo. Se prevé que el tratamiento intensivo evite 32 700 muertes al año en pacientes con enfermedad renal crónica, así como 46 100 casos de insuficiencia cardíaca (4). La parte negativa del tratamiento intensivo en comparación con el tratamiento estándar, son 56 100 episodios adicionales de hipotensión, 34 400 episodios de síncope, 43 400 episodios de alteraciones electrolíticas y 88 700 casos de lesión renal aguda o insuficiencia renal aguda (4).

Por consiguiente, tanto los clínicos como los pacientes se enfrentan a un dilema. Aunque hay una reducción significativa de los eventos cardiovasculares y la mortalidad con el tratamiento intensivo, ello puede acompañarse de

eventos adversos graves (EAG) clínicamente relevantes. Aunque la guía de hipertensión arterial de 2017 de ACC/AHA recomienda el tratamiento intensivo para todos los pacientes que cumplen los criterios del estudio SPRINT, podría ser útil disponer de estrategias para identificar a los pacientes en los que podría alcanzarse un beneficio superior al daño con el empleo de dicho tratamiento. El empleo de la probabilidad de riesgo de un evento cardiovascular futuro como guía para el manejo de la presión arterial es un paradigma emergente (3). Nuestra hipótesis fue que una estratificación de la población del ensayo SPRINT según el grado de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (ECV) podría identificar a un grupo de pacientes en los que se obtuviera el máximo efecto beneficioso con un tratamiento intensivo, junto con el menor grado posible de daño por EAG.

MÉTODOS

OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y SUJETOS DEL ESTUDIO. Dispusimos de la base de datos del estudio SPRINT a través de un acuerdo con *New England Journal of Medicine*, como parte de su Reto de Análisis de los Datos del SPRINT (5). Al tratarse de un análisis de datos ya existentes y anonimizados, el comité de ética interno del *Bridgeport Hospital* (*Yale New Haven Health*) y el comité de ética interno del *Houston Methodist Research Institute* eximieron a este estudio de la aprobación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se determinaron las estimaciones del riesgo de ECV a 10 años según ACC/AHA específicas de cada sujeto con el empleo de las ecuaciones de predicción del riesgo de la guía de evaluación del riesgo cardiovascular de 2013 de ACC/AHA (6). A continuación se estratificó la población del estudio SPRINT en cuartiles del riesgo de ECV a 10 años. Se calcularon las diferencias en las características demográficas, los factores de riesgo y los valores de PAS alcanzados con el tratamiento estándar y el tratamiento intensivo con el empleo de la media \pm DE para las variables continuas y el número (porcentaje) para las variables categóricas. Se realizaron pruebas de tendencia en los diversos cuartiles en cuanto al riesgo de ECV a 10 años mediante un modelo en el que los cuartiles se consideraron una variable continua en modelos de regresión lineal para las variables continuas y la prueba de tendencia de Cochran-Armitage para las variables categóricas. Se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar los valores de *hazard ratio* de los tratamientos respecto a los eventos de la variable principal de valoración del estudio SPRINT, la mortalidad por cualquier causa y los EAG, dentro de

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAFP, *American Academy of Family Physicians*

ACC, *American College of Cardiology*

ACP, *American College of Physicians*

AHA, *American Heart Association*

EAG, evento adverso grave

ECV, enfermedad cardiovascular

JNC8, *Eighth Joint National Committee*

NNH, número necesario para causar daño

NNT, número necesario a tratar

PAS, presión arterial sistólica

TABLA 1. Características demográficas por cuartiles de riesgo de ECV a 10 años, en los grupos de tratamiento del ensayo SPRINT

	1 ^{er} cuartil (<11,5%)			2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)		
	Tratamiento intensivo (n = 1178)	Tratamiento estándar (n = 1153)	Valor de p	Tratamiento intensivo (n = 1152)	Tratamiento estándar (n = 1179)	Valor de p
Edad*	59,2 ± 5,1	59,1 ± 5,2	ns	64,1 ± 6,0	63,8 ± 5,9	ns
75 años o más	4 (0,4)	1 (0,1)	ns	27 (2,3)	35 (3,0)	ns
Mujeres*	665 (56,5)	631 (54,7)	ns	372 (32,3)	354 (30,0)	ns
Raza/grupo étnico*						
Negros no hispanos	388 (32,9)	391 (33,9)	ns	478 (41,5)	467 (39,6)	ns
Hispanos	212 (18,0)	195 (16,9)		98 (8,5)	123 (10,4)	
Blancos no hispanos	548 (46,5)	549 (47,6)		564 (49,0)	570 (48,4)	
Otros	30 (2,6)	18 (1,6)		12 (1,0)	19 (1,6)	
Raza negra	434 (36,8)	424 (36,8)	ns	487 (42,3)	486 (41,2)	ns
Enfermedad renal crónica	241 (20,5)	231 (20,0)	ns	259 (22,5)	245 (20,8)	ns
Enfermedad cardiovascular	191 (16,2)	203 (17,6)	ns	183 (15,9)	218 (18,5)	ns
Clínica	142 (12,1)	152 (13,2)	ns	140 (12,2)	178 (15,1)	0,040
Subclínica	67 (5,7)	69 (6,0)	ns	59 (5,1)	61 (5,2)	ns
Presión arterial inicial, mm Hg*						
Sistólica	133,1 ± 14,3	133,1 ± 14,0	ns	137,8 ± 14,9	138,1 ± 14,1	ns
Diastólica	80,5 ± 10,8	80,1 ± 10,8	ns	80,1 ± 11,4	80,6 ± 11,6	ns
Creatinina sérica, mg/dl	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	ns	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	ns
FG estimada, ml/min/1,73 m ²						
En el conjunto de todos los participantes	76,2 ± 21,1	76,5 ± 21,1	ns	75,1 ± 20,6	74,8 ± 20,0	ns
En los participantes con una FG estimada ≥60 ml/min/1,73 m ²	83,8 ± 16,0	83,8 ± 16,2	ns	82,9 ± 15,9	81,8 ± 15,7	ns
En los participantes con una FG estimada <60 ml/min/1,73 m ²	46,9 ± 10,3	47,4 ± 10,5	ns	48,3 ± 9,6	48,3 ± 9,7	ns
Cociente de albúmina urinaria (mg) respecto a creatinina (g)	28,9 ± 105,3	38,3 ± 193,6	ns	36,6 ± 170,1	29,8 ± 90,9	ns
Colesterol total en ayunas, mg/dl*	195,1 ± 42,2	193,7 ± 41,6	ns	192,4 ± 41,2	191,5 ± 40,2	ns
Colesterol HDL en ayunas, mg/dl*	53,4 ± 14,7	53,9 ± 14,8	ns	52,3 ± 13,4	51,4 ± 14,1	ns
Triglicéridos totales en ayunas, mg/dl	125,0 ± 68,4	123,1 ± 76,1	ns	126,4 ± 106,9	135,5 ± 125,5	ns
Glucosa plasmática en ayunas, mg/dl*	98,8 ± 15,5	98,4 ± 14,2	ns	99,1 ± 14,0	99,6 ± 14,8	ns
Uso de estatinas	419 (35,7)	436 (38,2)	ns	451 (39,4)	498 (42,4)	ns
Uso de ácido acetilsalicílico	490 (41,7)	484 (42,0)	ns	574 (49,9)	571 (48,5)	ns
Tabaquismo*						
No han fumado nunca	643 (54,6)	627 (54,4)	ns	486 (42,2)	504 (42,8)	ns
Exfumadores	416 (35,3)	425 (36,9)		497 (43,1)	505 (42,8)	
Fumadores actuales	118 (10,0)	101 (8,8)		169 (14,7)	167 (14,2)	
Datos no disponibles	1 (0,1)	0 (0)		0 (0)	3 (0,3)	
Índice de masa corporal, kg/m ²	31,7 ± 6,4	31,7 ± 6,5	ns	30,4 ± 5,8	30,6 ± 5,5	ns
Fármacos antihipertensivos por participante	1,7 ± 1,1	1,8 ± 1,1	ns	1,9 ± 1,1	1,8 ± 1,1	0,048
Sin uso de fármacos antihipertensivos*	165 (14,0)	135 (11,7)	ns	114 (9,9)	143 (12,1)	ns

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * Componentes del algoritmo del riesgo de ECV a 10 años.
ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ECV = enfermedad cardiovascular; FG = filtrado glomerular; HDL = lipoproteínas de alta densidad.

cada cuartil de riesgo. Se evaluó el supuesto de proporcionalidad del modelo de Cox y no hubo indicios de que se incumpliera dicho supuesto. Se llevó a cabo, asimismo, un análisis de sensibilidad para esta estratificación del riesgo, tras excluir a los pacientes con una ECV clínica o subclínica. Calculamos los siguientes parámetros: reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, NNT, aumento absoluto del riesgo de EAG y número necesario para causar un daño (NNH).

Siguiendo lo utilizado en el diseño inicial del estudio SPRINT, los EAG se definieron como eventos mortales o

con peligro para la vida, causantes de discapacidad, causantes de una hospitalización o una prolongación de esta, o que los investigadores consideraran que suponían un riesgo o un daño importante para el individuo (1). Los eventos de interés considerados fueron los siguientes: hipotensión, síncope, bradicardia, alteraciones electrolíticas, caídas traumáticas y daño renal agudo o insuficiencia renal aguda.

MODELO PREDICTIVO. Se elaboró un modelo predictivo para determinar la relación beneficio-daño en fun-

TABLA 1. Continuación

3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)			4 ^o cuartil (>28,9%)			Valor de p para la tendencia en los cuartiles
Tratamiento intensivo (n = 1172)	Tratamiento estándar (n = 1159)	Valor de p	Tratamiento intensivo (n = 1160)	Tratamiento estándar (n = 1170)	Valor de p	
69,5 ± 6,7	69,7 ± 6,8	ns	78,9 ± 5,7	78,9 ± 5,9	ns	<0,001
210 (18,1)	196 (16,7)	ns	934 (79,8)	936 (80,7)	ns	<0,001
308 (26,3)	319 (27,5)	ns	325 (28,0)	333 (28,5)	ns	<0,001
387 (33,0)	438 (37,8)	0,007	118 (10,2)	118 (10,1)	ns	<0,001
103 (8,8)	81 (7,0)		87 (7,5)	79 (6,8)		<0,001
649 (55,4)	624 (53,8)		932 (80,3)	950 (81,2)		<0,001
33 (2,8)	16 (1,4)		23 (2,0)	23 (2,0)		ns
398 (34,0)	451 (38,9)	0,014	127 (11,0)	123 (10,5)	ns	<0,001
322 (27,5)	318 (27,4)	ns	508 (43,8)	521 (44,5)	ns	<0,001
246 (21,0)	219 (18,9)	ns	319 (27,5)	290 (24,8)	ns	<0,001
204 (17,4)	188 (16,2)	ns	292 (25,2)	259 (22,1)	ns	<0,001
66 (5,6)	55 (4,8)	ns	55 (4,7)	58 (5,0)	ns	ns
141,2 ± 15,0	141,1 ± 14,7	ns	146,6 ± 15,7	146,3 ± 15,8	ns	<0,001
78,3 ± 12,0	78,1 ± 12,3	ns	74,0 ± 12,3	73,4 ± 11,9	ns	<0,001
1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	ns	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	ns	<0,001
72,0 ± 20,3	72,3 ± 20,0	ns	63,6 ± 18,0	63,3 ± 18,5	ns	<0,001
80,9 ± 15,8	81,3 ± 15,0	ns	76,2 ± 12,4	76,1 ± 13,5	ns	<0,001
48,6 ± 9,2	48,6 ± 9,3	ns	47,6 ± 9,1	47,4 ± 9,1	ns	ns
40,3 ± 128,9	37,5 ± 125,3	ns	70,4 ± 264,6	58,7 ± 179,9	ns	<0,001
190,1 ± 40,8	191,3 ± 42,3	ns	183,2 ± 40,6	183,8 ± 39,1	ns	<0,001
52,3 ± 13,7	52,8 ± 14,7	ns	53,8 ± 15,5	53,2 ± 14,7	ns	ns
129,3 ± 93,1	127,9 ± 90,9	ns	118,4 ± 68,5	121,7 ± 78,0	ns	ns
99,1 ± 12,8	98,9 ± 12,7	ns	98,3 ± 12,5	98,3 ± 11,6	ns	ns
534 (45,9)	562 (48,8)	ns	574 (49,9)	572 (49,4)	ns	<0,001
628 (53,8)	627 (54,3)	ns	712 (61,5)	661 (56,5)	0,015	<0,001
427 (36,4)	443 (38,2)	ns	490 (42,2)	491 (42,0)	ns	<0,001
507 (43,3)	486 (41,9)		553 (47,7)	574 (49,1)		<0,001
235 (20,1)	228 (19,7)		116 (10,0)	104 (8,9)		ns
3 (0,3)	2 (0,2)		1 (0,1)	1 (0,1)		ns
29,6 ± 5,2	29,0 ± 5,1	0,006	27,8 ± 5,0	27,8 ± 4,8	ns	<0,001
1,9 ± 1,0	1,9 ± 1,0	ns	1,9 ± 1,0	1,9 ± 1,0	ns	<0,001
84 (7,2)	83 (7,2)	ns	68 (5,9)	88 (7,5)	ns	<0,001

ción del cuartil de riesgo de ECV a 10 años en los participantes en el estudio SPRINT. En este modelo, utilizamos los EAG de cualquier causa como medida robusta del daño. Para la elaboración de este modelo predictivo, utilizamos una regresión de Poisson multiplicativa (7) para obtener el promedio del número de eventos predichos para cada cuartil específico a partir de 4 modelos: tratamiento estándar utilizando los eventos de la variable principal de valoración y los días-persona; tratamiento estándar utilizando los EAG de cualquier causa y los días-EAG; tratamiento intensivo utilizando los eventos de la variable principal de valoración y los días-persona; y tratamiento intensivo utilizando los EAG

de cualquier causa y los días-EAG. El análisis tuvo en cuenta el primer evento de la variable principal de valoración y el primer EAG que presentaba un participante; no se tuvieron en cuenta en el análisis las recurrencias de eventos posteriores. Así pues, los días se calcularon mediante el total de días desde la inclusión en el estudio hasta el primer evento de la variable principal de valoración o EAG, el abandono del estudio o el final del estudio, lo que sucediera antes. En cada uno de los modelos se utilizaron restricciones de suma cero mediante el empleo de variables ficticias (*dummy*) indicadoras para los 4 cuartiles, sin uso de un término constante. Para cada uno de los 4 modelos, se determinó la probabilidad pre-

dicha de un evento de la variable principal de valoración, y la probabilidad predicha de un EAG para cada individuo. La relación beneficio-daño específica para cada cuartil se basó entonces en el cociente de la diferencia del promedio de eventos predichos de la variable principal de valoración en los grupos de tratamiento estándar y de tratamiento intensivo, respecto a la diferencia de los EAG predichos en los grupos de tratamiento estándar y de tratamiento intensivo, con el empleo de la desviación estándar en la suma de cuadratura para la determinación del error. Para determinar si la relación de beneficio-daño difería de manera significativa entre los distintos cuartiles, simulamos dentro de cada cuartil 1000 variaciones aleatorias de la relación beneficio-daño con el empleo de la media \pm DE. A continuación se realizó un análisis de la varianza unidireccional con las pruebas de comparación múltiple de Scheffe para determinar la significación de todas las comparaciones emparejadas posibles de los valores medios de la relación beneficio-daño entre diversos cuartiles.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA versión 15 (STATA Corp., College Station, Texas, Estados Unidos). Todos los valores de *p* fueron bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos los valores de *p* < 0,05.

RESULTADOS

PACIENTES. En consonancia con los criterios de inclusión del estudio SPRINT, se trataba de un grupo de alto riesgo; la mitad de la población tenía un riesgo de sufrir un evento cardiovascular a 10 años de $\geq 18,2\%$ (tabla 1). No hubo diferencias significativas de la PAS inicial entre los grupos de tratamiento intensivo y de tratamiento estándar dentro de cada uno de los cuartiles de riesgo de ECV a 10 años (tabla 1). Hubo una tendencia significativa a unos valores crecientes de la PAS inicial (*p* para la tendencia < 0,001) y de la enfermedad cardiovascular clínica (*p* para la tendencia < 0,001) con el aumento del cuartil de riesgo de ECV a 10 años. Tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el de tratamiento estándar, se observó que no había diferencias entre los cuartiles en cuanto a la PAS alcanzada.

Se observaron diferencias demográficas basales significativas entre los diversos cuartiles (tabla 1); muchas de estas diferencias se explicaban por los componentes de los cálculos de la puntuación de riesgo, como la edad y la presión arterial inicial. Es de destacar que el filtrado glomerular estimado (*p* para la tendencia < 0,001), los niveles de colesterol total (*p* para la tendencia < 0,001), el índice de masa corporal (*p* para la tendencia < 0,001), y el hecho de no recibir tratamiento con fármacos antihipertensivos (*p* para la tendencia < 0,001) fueron infe-

riores en los grupos de mayor riesgo. El cociente de albúmina urinaria (mg) respecto a creatinina (g) (*p* para la tendencia < 0,001) y el número de fármacos antihipertensivos por paciente (*p* para la tendencia < 0,001) fueron mayores en los grupos de mayor riesgo.

Hubo 2343 pacientes de edad igual o superior a 75 años. En este grupo, 406 (17,3%) se encontraban en el tercer cuartil de riesgo de ECV inicial, y 1870 (79,8%) se encontraban en el cuarto cuartil. Así pues, tan solo un 2,9% de los pacientes de edad igual o superior a 75 años tenían un riesgo de ECV a 10 años < 18,2%.

VARIABLES DE VALORACIÓN PRINCIPALES Y MORTALIDAD.

Del primero al cuarto cuartil, hubo un aumento de los eventos de la variable principal de valoración y de la mortalidad por cualquier causa tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el de tratamiento estándar (*p* para la tendencia < 0,001) (tabla 2). Los valores de *hazard ratio* para los eventos de la variable principal de valoración y para la mortalidad fueron favorables al grupo de tratamiento intensivo en todos los cuartiles (tabla 2). La reducción del riesgo absoluto aumentó del primero al cuarto cuartil (tabla 2). Un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron los individuos con una ECV clínica o subclínica no modificó estos resultados. Dado que la reducción del riesgo absoluto aumentaba, el NNT disminuía progresivamente por lo que respecta a los eventos de la variable principal de valoración y a la mortalidad por cualquier causa del primero al cuarto cuartil (tabla 2).

EVENTOS ADVERSOS GRAVES. Del primero al cuarto cuartil, hubo un aumento significativo de los EAG de cualquier causa tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el de tratamiento estándar (*p* para la tendencia < 0,001) (tabla 3). No hubo diferencias significativas entre el tratamiento estándar y el tratamiento intensivo dentro de cada cuartil para los EAG de cualquier causa (tabla 3). Sin embargo, la diferencia absoluta en los EAG de cualquier causa entre los dos grupos de tratamiento se redujo en los cuartiles tercero y cuarto (tabla 3). Así, el NNH para los EAG de cualquier causa aumentó de 62 en el primer cuartil a 250 en el cuarto cuartil (tabla 3).

Dentro de cada cuartil, no hubo diferencias significativas entre el tratamiento estándar y el tratamiento intensivo por lo que respecta al síncope, las caídas traumáticas y las alteraciones electrolíticas (tabla 3). La hipotensión fue significativamente más frecuente en el grupo de tratamiento intensivo en el cuarto cuartil (*p* < 0,01); la lesión renal aguda/insuficiencia renal aguda fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo en el segundo, tercero y cuarto cuartiles (*p* < 0,05); y hubo más bradicardia en el grupo de tratamiento intensivo en el segundo cuartil (*p* < 0,05) (tabla 3).

TABLA 2. Eventos de la variable principal de valoración y eventos de mortalidad por cualquier causa, valores de hazard ratio, reducción del riesgo absoluto y NNT según el cuartil de riesgo de ECV a 10 años

	Tratamiento intensivo	Tratamiento estándar	Hazard ratio (IC del 95%)	Reducción del riesgo absoluto (IC del 95%)	NNT
Eventos de la variable principal de valoración					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	33/1178 (2,8)	45/1153 (3,9)	0,64 (0,41 a 1,02)	1,1 (-0,4 a 2,6)	91
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	44/1152 (3,8)	59/1179 (5,0)	0,75 (0,51 a 1,12)	1,2 (-0,5 a 2,9)	83
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	64/1172 (5,5)	81/1159 (7,0)	0,78 (0,56 a 1,10)	1,5 (-0,4 a 3,5)	67
4 ^o cuartil (>28,9%)	102/1160 (8,8)	133/1170 (11,4)	0,73 (0,56 a 0,95)	2,6 (0,1 a 5,0)	38
Mortalidad por cualquier causa					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	19/1178 (1,6)	22/1153 (1,9)	0,81 (0,43 a 1,50)	0,3 (-0,8 a 1,4)	333
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	26/1152 (2,3)	36/1179 (3,1)	0,79 (0,47 a 1,33)	0,8 (-0,5 a 2,1)	125
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	35/1172 (3,0)	50/1159 (4,3)	0,71 (0,46 a 1,10)	1,3 (-0,2 a 2,9)	77
4 ^o cuartil (>28,9%)	74/1160 (6,4)	101/1170 (8,6)	0,75 (0,55 a 1,03)	2,2 (0,1 a 4,4)	45

Los valores corresponden a n/N (%) salvo que se indique lo contrario.
IC = intervalo de confianza; NNT = número necesario a tratar.

TABLA 3. Eventos adversos graves, valores de hazard ratio, reducción del riesgo absoluto y NNH según el cuartil de riesgo de ECV a 10 años

	Tratamiento intensivo	Tratamiento estándar	Hazard ratio (IC del 95%)	Aumento del riesgo absoluto de EAG (IC del 95%)	NNH
Eventos adversos graves de cualquier causa					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	337/1178 (28,6)	311/1153 (27,0)	1,1 (0,9 a 1,2)	1,6 (-2,0 a 5,3)	62
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	412/1152 (35,8)	396/1179 (33,6)	1,1 (1,0 a 1,3)	2,2 (-1,7 a 6,0)	45
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	458/1172 (39,1)	444/1159 (38,3)	1,0 (0,9 a 1,2)	0,8 (-3,2 a 4,7)	125
4 ^o cuartil (>28,9%)	582/1160 (50,2)	582/1170 (49,7)	1,0 (0,9 a 1,1)	0,4 (-3,6 a 4,5)	250
Hipotensión					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	16/1178 (1,4)	11/1153 (1,0)	1,4 (0,6 a 3,0)	0,4 (-0,5 a 1,3)	250
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	20/1152 (1,7)	15/1179 (1,3)	1,4 (0,7 a 2,7)	0,5 (-0,5 a 1,5)	200
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	34/1172 (2,9)	21/1159 (1,8)	1,6 (0,9 a 2,8)	1,1 (-0,1 a 2,3)	91
4 ^o cuartil (>28,9%)	40/1160 (3,4)	19/1170 (1,6)	2,1 (1,2 a 3,7)	1,8 (0,5 a 3,1)	55
Síncope					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	15/1178 (1,3)	8/1153 (0,7)	1,8 (0,8 a 4,2)	0,6 (-0,2 a 1,4)	167
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	22/1152 (1,9)	13/1179 (1,1)	1,8 (0,9 a 3,5)	0,8 (-0,2 a 1,8)	125
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	27/1172 (2,3)	26/1159 (2,2)	1,0 (0,6 a 1,8)	0,1 (-1,1 a 1,3)	1000
4 ^o cuartil (>28,9%)	42/1160 (3,6)	33/1170 (2,8)	1,3 (0,8 a 2,0)	0,8 (-0,6 a 2,2)	125
Bradicardia					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	6/1178 (0,5)	5/1153 (0,4)	1,1 (0,3 a 3,7)	0,1 (-0,5 a 0,6)	1000
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	26/1152 (2,3)	13/1179 (1,1)	2,1 (1,1 a 4,1)	1,2 (0,1 a 2,2)	83
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	14/1172 (1,2)	16/1159 (1,4)	0,9 (0,4 a 1,8)	-0,2 (-1,1 a 0,7)	-500
4 ^o cuartil (>28,9%)	41/1160 (3,5)	39/1170 (3,3)	1,1 (0,7 a 1,6)	0,2 (-1,3 a 1,7)	500
Anomalia electrolítica					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	31/1178 (2,6)	18/1153 (1,6)	1,7 (0,9 a 3,0)	1,1 (-0,1 a 2,2)	91
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	24/1152 (2,1)	23/1179 (2,0)	1,1 (0,6 a 1,9)	0,1 (-1,0 a 1,2)	1000
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	33/1172 (2,8)	28/1159 (2,4)	1,2 (0,7 a 1,9)	0,4 (-0,9 a 1,7)	250
4 ^o cuartil (>28,9%)	56/1160 (4,8)	38/1170 (3,2)	1,5 (1,0 a 2,2)	1,6 (0,0 a 3,2)	62
Caídas con lesiones					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	12/1178 (1,0)	8/1153 (0,7)	1,4 (0,6 a 3,5)	0,3 (-0,4 a 1,1)	333
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	8/1152 (0,7)	13/1179 (1,1)	0,6 (0,3 a 1,5)	-0,4 (-1,1 a 0,4)	-250
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	24/1172 (2,0)	18/1159 (1,6)	1,3 (0,7 a 2,4)	0,5 (-0,6 a 1,6)	200
4 ^o cuartil (>28,9%)	61/1160 (5,3)	71/1170 (6,1)	0,9 (0,6 a 1,2)	-0,8 (-2,7 a 1,1)	-125
Lesión renal aguda o insuficiencia renal aguda					
1 ^{er} cuartil (<11,5%)	25/1178 (2,1)	21/1153 (1,8)	1,1 (0,6 a 2,0)	0,3 (-0,8 a 1,4)	333
2 ^o cuartil (11,5%-18,1%)	38/1152 (3,3)	19/1179 (1,6)	2,1 (1,2 a 3,7)	1,7 (0,4 a 2,9)	59
3 ^{er} cuartil (18,2%-28,9%)	56/1172 (4,8)	27/1159 (2,3)	2,1 (1,3 a 3,3)	2,4 (0,9 a 3,9)	42
4 ^o cuartil (>28,9%)	74/1160 (6,4)	50/1170 (4,3)	1,5 (1,1 a 2,1)	2,1 (0,3 a 3,9)	48

Los valores corresponden a n/N (%) salvo que se indique lo contrario.
EAG = evento adverso grave; IC = intervalo de confianza; NNH = número necesario para causar daño.

MODELO PREDICTIVO. El resultado del modelo predictivo de la relación beneficio-daño del tratamiento intensivo, según el cuartil de riesgo de ECV a 10 años mostró unos valores de la relación beneficio-daño (\pm EE) que aumentaban de manera significativa en el primero, segundo, tercero y cuarto cuartiles, de $0,50 \pm 0,15$, $0,78 \pm 0,26$, $2,13 \pm 0,73$, y $4,80 \pm 1,86$, respectivamente (p para la tendencia $<0,001$) (figura 1). En todas las comparaciones emparejadas posibles de los valores medios de la relación beneficio-daño entre diversos cuartiles, hubo diferencias significativas ($p < 0,001$). Con una relación beneficio-daño $<1,00$, los resultados sugieren que los individuos que se encuentran en el primero y segundo cuartiles sufren un daño superior al beneficio obtenido con el tratamiento intensivo. En cambio, con una relación beneficio-daño $>1,00$, los que se encuentran en los cuartiles tercero y cuarto obtienen un beneficio superior al daño con el empleo del tratamiento intensivo.

DISCUSIÓN

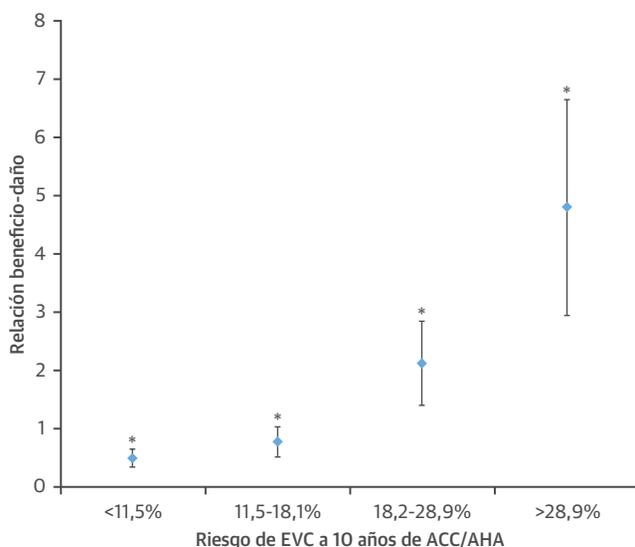
En el ensayo SPRINT se examinó el efecto del tratamiento intensivo para alcanzar una PAS <120 mm Hg en comparación con un tratamiento estándar con un objetivo de PAS <140 mm Hg en pacientes de ≥ 50 años de edad que tenían un riesgo elevado de sufrir eventos cardiovasculares.

El presente análisis sugiere que, cuando se estratifica a los participantes en el estudio SPRINT mediante el parámetro de estimación del riesgo de ECV de ACC/AHA comúnmente utilizado, puede identificarse a un grupo de individuos en los que hay un daño superior al beneficio con el tratamiento intensivo, y otro grupo en el que el beneficio es superior al daño (ilustración central). Concretamente, estos resultados sugieren que, en los participantes en el estudio SPRINT con un riesgo de un futuro evento cardiovascular a 10 años inferior ($<18,2\%$), los daños causados por un tratamiento intensivo son superiores a los beneficios. Sin embargo, en los individuos con un riesgo a 10 años $\geq 18,2\%$, el beneficio del tratamiento intensivo fue superior al daño. La guía de hipertensión arterial de 2017 de ACC/AHA recomienda un objetivo de PAS intensivo de <130 mm Hg en los individuos hipertensos con un riesgo de ECV a 10 años de ACC/AHA $\geq 10\%$; sin embargo, el presente análisis del estudio SPRINT sugiere un objetivo de PAS intensivo para los individuos hipertensos con un riesgo de ECV a 10 años $\geq 18,2\%$ (ilustración central).

Teniendo en cuenta la respuesta que ha habido históricamente a la publicación de las guías sobre la presión arterial, es probable que la recomendación de la guía de hipertensión arterial de 2017 de ACC/AHA para una reducción intensiva de la presión arterial genere una considerable controversia. Ello se debe a la combinación de unos datos de ensayos clínicos limitados que respaldan el objetivo de PAS intensivo, la renuncia a tratar de manera agresiva a pacientes ancianos y la probabilidad de que las determinaciones de la presión arterial realizadas en la consulta en la práctica clínica real están probablemente 10 mm Hg por encima de las obtenidas en el contexto de un ensayo clínico como el SPRINT (8). Hasta la publicación del estudio SPRINT, no había prácticamente ninguna evidencia basada en ensayos clínicos que respaldara un objetivo de presión arterial intensivo de $<120/80$ mm Hg en pacientes de ≥ 60 años de edad sin diabetes. Antes del SPRINT, ningún ensayo realizado en este grupo de población había alcanzado una media de PAS <143 mm Hg (9, 10). Además, ni siquiera en los participantes en esos ensayos que alcanzaron una PAS <140 mm Hg se demostró un mayor efecto beneficioso. Por ejemplo, en el ensayo SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), en el que los criterios de inclusión exigían una PAS >170 mm Hg, los individuos que alcanzaron una PAS <160 mm Hg mostraron una reducción del ictus de un 33%, y se alcanzó una reducción de un 5% adicional en los que llegaron a una PAS <150 mm Hg (11). Sin embargo, no se observó una reducción adicional de los eventos en los que alcanzaron una PAS <140 mm Hg.

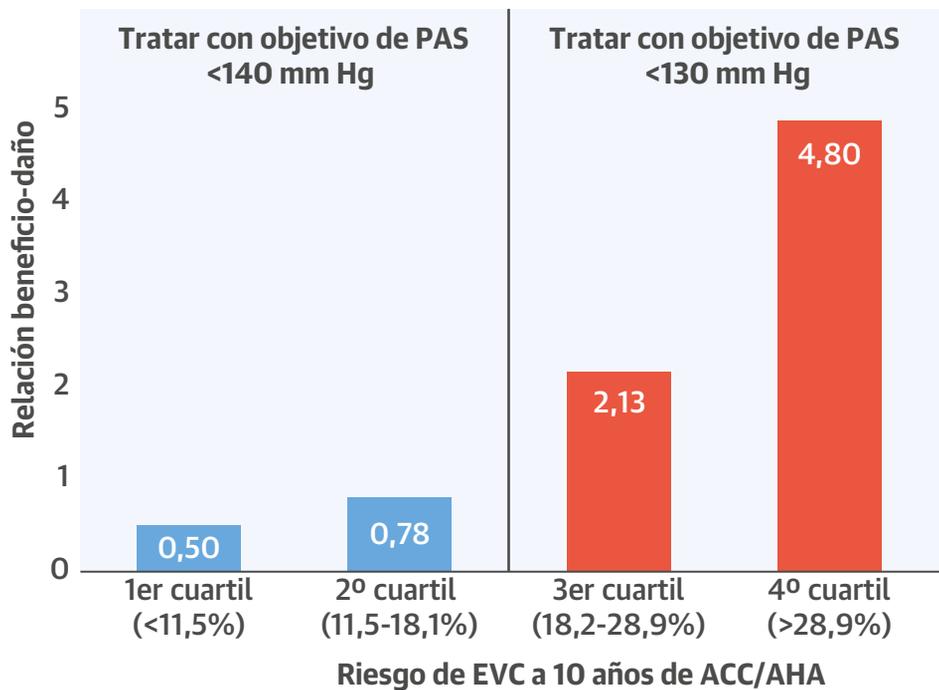
En consecuencia, en 2014, antes de que aparecieran los resultados del estudio SPRINT, el informe de 2014 de los miembros del panel nombrados para el *Eighth Joint*

FIGURA 1. Relación beneficio-daño del tratamiento intensivo según el cuartil de riesgo de ECV a 10 años



Se muestra la relación de beneficio-daño (\pm EE) del tratamiento intensivo según el cuartil de riesgo de ECV. Todas las posibles combinaciones emparejadas de los valores medios de la relación beneficio-daño entre los distintos cuartiles mostraron diferencias significativas (* $p < 0,001$). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ECV = enfermedad cardiovascular.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Recomendaciones de tratamiento basadas en el beneficio y el daño observados en el ensayo SPRINT según el riesgo de ECV a 10 años



Phillips, R.A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1601-10.

Con una relación beneficio-daño <1,00, los resultados sugieren que para el primero y el segundo cuartiles (<18,2%), el tratamiento intensivo causaría un daño de EAG superior al beneficio de reducción de los eventos de la variable principal de valoración. En cambio, con una relación beneficio-daño >1,00, los que se encuentran en los cuartiles tercero y cuarto (≥18,2%) obtienen un beneficio superior al daño con el empleo del tratamiento intensivo. Aunque la guía de hipertensión de 2017 de ACC/AHA recomienda un objetivo de PAS intensivo de <130 mm Hg para los pacientes hipertensos con un riesgo de ECV a 10 años según ACC/AHA >10%, los resultados del presente análisis del estudio SPRINT sugieren que un objetivo de PAS de <130 mm Hg sería apropiado para los individuos hipertensos con un riesgo de ECV a 10 años ≥18,2%. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ECV = enfermedad cardiovascular; PAS = presión arterial sistólica.

National Committee (JNC8) recomendó un objetivo de <140/90 mm Hg en los individuos de edad <60 años y un objetivo más relajado de <150/90 mm Hg en los de ≥60 años (en adelante designaremos este documento como informe de los miembros del panel del JNC8) (12). De manera casi simultánea con la publicación de la guía del JNC8, un subgrupo minoritario del comité de guías de práctica clínica publicó una crítica de las recomendaciones del JNC8 (13). Aunque se mostraron de acuerdo en que no había una evidencia basada en variables de valoración “duras” (es decir, ictus, ECV o mortalidad) que respaldara un objetivo de presión arterial <140/90 mm Hg en los individuos de edad igual o superior a 60 años, estos autores argumentaron que la relajación de los objetivos establecidos en la guía conduciría a un infratratamiento de esos grupos que tienen un riesgo elevado de complicaciones de la hipertensión, y en especial en los afroamericanos. Esta postura fue respaldada por el Consejo de Dirección de la Association of Black Cardiologists,

que argumentó también que, puesto que no podía demostrarse un daño con la reducción de la presión arterial a <140/90 mm Hg en las personas de edad igual o superior a 60 años, era imprudente elevar el objetivo a un valor <150/90 mm Hg (14).

Dado que el SPRINT es el único ensayo que respalda una reducción intensiva de la PAS hasta un objetivo de <120 mm Hg en los adultos mayores sin diabetes, una reciente revisión sistemática ha sugerido que tan solo hay evidencias de una fuerza baja o moderada que respalden que un objetivo de presión arterial <140/85 mm Hg sea beneficioso en este grupo de edad (15). A la vista de ello, el American College of Physicians (ACP) y la American Academy of Family Physicians (AAFP) recomendaron un objetivo de PAS <150 mm Hg para los adultos de edad igual o superior a 60 años (en lo que designaremos en adelante como guía de hipertensión de 2017 de ACP/AAFP) y asignaron una categoría de “recomendación débil, evidencia de calidad baja” a un objetivo de PAS

de <140 mm Hg en las personas de edad igual o superior a 60 años y un riesgo cardiovascular alto (16). A pesar de la observación de que los resultados del estudio SPRINT eran igual de eficaces en los individuos de edad igual o superior a 75 años, debido a la inquietud respecto a los efectos secundarios, algunas opiniones de expertos posteriores al estudio SPRINT sugieren un objetivo de PAS de <140 mm Hg en ese grupo de edad avanzada (2, 17). En nuestro análisis, un 97,1% de los individuos de edad igual o superior a 75 años tenían un riesgo de ECV a 10 años $\geq 18,2\%$, lo cual sugiere que casi todos los pacientes de este grupo de edad obtendrían un beneficio con el tratamiento intensivo.

En el ensayo SPRINT la presión arterial se determinó con un monitor oscilométrico automático, que se programó para la obtención de 3 lecturas consecutivas de la presión arterial en sedestación, después de permanecer 5 minutos sentado, y este método proporciona generalmente una PAS que es de 7 a 10 mm Hg inferior a la de la lectura habitual de la presión arterial en la consulta (18). Por consiguiente, se ha sugerido que cuando los resultados del estudio SPRINT se trasladan del ensayo clínico a la práctica clínica cotidiana, un objetivo de la PAS en la consulta <120 mm Hg podría ser demasiado agresivo, y que una PAS en la consulta <130 mm Hg correspondería a un objetivo de presión arterial intensivo en la “práctica clínica real” (8). De hecho, esta es la postura adoptada en la guía de hipertensión de 2017 de ACC/AHA, que reconoce que el tratamiento intensivo hasta alcanzar una PAS <120 mm Hg medida en el ensayo SPRINT es equivalente a un tratamiento intensivo en la práctica clínica con un objetivo de PAS de <130 mm Hg (3).

Dado que las guías sobre el control de la presión arterial que se han hecho públicas en los últimos años son contradictorias, los resultados del presente estudio podrían aportar una solución basada en la evidencia para obtener los beneficios del tratamiento intensivo al tiempo que se reduce al mínimo el daño. Además, la estimación del riesgo de ECV de ACC/AHA es un instrumento comúnmente utilizado en la práctica clínica actual, a menudo de manera integrada en las historias clínicas electrónicas, y ello permitiría a los clínicos identificar con facilidad a los pacientes en los que es más probable obtener un beneficio con el tratamiento intensivo de la presión arterial. En los pacientes que cumplen los criterios del estudio SPRINT y tienen un riesgo de ECV a 10 años de $\geq 18,2\%$, se recomendaría el tratamiento para alcanzar un objetivo de PAS en la consulta de <130 mm Hg, lo cual es coherente con lo indicado en la guía de hipertensión de 2017 de ACC/AHA. En cambio, y de manera coherente con lo indicado en la guía de hipertensión de 2015 del JNC8 y la de 2017 de ACP/AAFP, en los individuos con un riesgo de ECV a 10 años <18,2% se establecería un objetivo de PAS menos agresivo de <140 mm Hg.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, la comparación de la efectividad del tratamiento intensivo con la del tratamiento estándar en función del riesgo de ECV inicial fue un análisis del ensayo SPRINT que no se había especificado *a priori*. En segundo lugar, aunque el tratamiento de los lípidos ha tenido en cuenta el riesgo global durante la última década, el hecho de tener en cuenta el riesgo de ECV al determinar la idoneidad o la intensidad del tratamiento de la presión arterial es un concepto emergente que no se ha evaluado en ensayos controlados y aleatorizados (17). En favor de este enfoque, varios análisis han mostrado que, si bien la reducción de la presión arterial produce una reducción del riesgo relativo similar con independencia del riesgo de ECV inicial, los individuos que tienen un riesgo inicial de ECV más alto son los que presentan la máxima reducción del riesgo absoluto (19, 20). Además, si el tratamiento de la hipertensión se basa tan solo en el nivel de presión arterial, hay un grupo amplio de pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares que no recibiría tratamiento antihipertensivo según lo establecido en las guías actuales (21). Mencionando esto y otras evidencias, la guía de hipertensión de 2017 de ACC/AHA respalda que se tenga en cuenta el riesgo de eventos cardiovasculares en el manejo de la hipertensión arterial; sin embargo, serán necesarias más investigaciones para determinar una guía apropiada basada en el riesgo.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que, de los pacientes adultos con hipertensión, los que tienen un riesgo de ECV a 10 años $\geq 18,2\%$ podrían obtener un beneficio superior al daño con el empleo de un tratamiento intensivo, mientras que en los que tienen un riesgo <18,2%, sería apropiado un objetivo de presión arterial estándar como enfoque terapéutico (**ilustración central**). Este análisis puede ser útil a los profesionales de la salud y los pacientes para tomar decisiones respecto a la intensidad del tratamiento para la presión arterial en la prevención de los eventos cardiovasculares y la mortalidad en individuos adultos con hipertensión.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los investigadores del grupo de investigación SPRINT, a los pacientes que participaron en el ensayo SPRINT y a *New England Journal of Medicine* por poner los datos a disposición del presente estudio.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert A. Phillips, Houston Methodist Hospital, 6565 Fannin Street, Dunn 200, Houston, Texas 77030-2707. Correo electrónico: RPhillips@houstonmethodist.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Según lo indicado por el ensayo SPRINT, los adultos con hipertensión cuyo riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años es $\geq 18,2\%$ podrían obtener un beneficio superior al daño con el tratamiento destinado a alcanzar una presión arterial sistólica de <130 mm Hg, mientras que en los que tienen un riesgo $< 18,2\%$ es apropiado un objetivo de <140 mm Hg.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios prospectivos para confirmar si estas proyecciones pueden trasladarse directamente a la práctica clínica y la forma en la que pueden modificarse con pautas de tratamiento antihipertensivo específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2016;315:2673-82.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 13 [E-pub ahead of print].
4. Bress AP, Kramer H, Khatib R, et al. Potential deaths averted and serious adverse events incurred from adoption of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) intensive blood pressure regimen in the U.S.: Projections from NHANES. *Circulation* 2017;135:1617-28.
5. Burns NS, Miller PW. Learning what we didn't know—the SPRINT data analysis challenge. *N Engl J Med* 2017;376:2205-7.
6. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Pt B:2935-59.
7. Peterson LE. PIRLS: Poisson iteratively reweighted least squares computer program for additive, multiplicative, power, and non-linear models. *J Stat Softw* 1997;2:1-28.
8. Phillips RA. Hypertension treatment and outcomes in the era of population health, coordinated care, and Medicare Access and CHIP Reauthorization Act (MACRA). *Circulation* 2017;135:1629-31.
9. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc* 1991;265:3255-64.
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
11. Perry HM Jr., Davis BR, Price TR, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc* 2000;284:465-71.
12. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc* 2014;311:507-20.
13. Wright JT Jr., Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med* 2014;160:499-503.
14. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC, et al. 2014 hypertension recommendations from the Eighth Joint National Committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:394-402.
15. Weiss J, Freeman M, Low A, et al. Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:419-29.
16. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:1-26.
17. Chobanian AV. Hypertension in 2017—what is the right target? *JAMA* 2017;317:579-80.
18. Sica DA, Phillips RA, White WB, Bisognano JD, Townsend RR. "Translational" medicine: transforming SPRINT findings into clinical practice. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:382-6.
19. Sundström J, Arima H, Woodward M, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8.
20. Muntner P, Whelton PK. Using predicted cardiovascular disease risk in conjunction with blood pressure to guide antihypertensive medication treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2446-56.
21. Karmali KN, Ning H, Goff DC, Lloyd-Jones DM. Identifying individuals at risk for cardiovascular events across the spectrum of blood pressure levels. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002126.

PALABRAS CLAVE presión arterial, riesgo de enfermedad cardiovascular, modelo predictivo, SPRINT, guías de tratamiento

COMENTARIO EDITORIAL

Repercusión del riesgo cardiovascular en la relación entre efectos favorables y nocivos del tratamiento intensivo de la hipertensión

María G. Crespo-Leiro^{a,b,c}, Eduardo Barge-Caballero^{a,b,c}, Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c}

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes, afectando aproximadamente a 1 billón de individuos adultos a nivel mundial (1) y al 33% de la población adulta española (2). Además, ha sido identificado como el principal factor asociado con reducción de la supervivencia y pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (3).

Varios ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento de la HTA reduce la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (4,5), pero la cifra objetivo a alcanzar continúa en la actualidad siendo objeto de controversia. Las recientemente publicadas guías sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la HTA en adultos de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) (6), establecen un punto de corte para el diagnóstico de HTA estadio 1 de 130/80 mmHg si la medición es realizada en la consulta, y recomiendan el inicio de tratamiento cuando a ello se asocia un riesgo de enfermedad cardiovascular estimado a 10 años (RECV) $\geq 10\%$ (7). Esta cifra supone una reducción sustancial desde los 140/90 mmHg establecidos con anterioridad como criterio diagnóstico de HTA estadio 1 en otras guías de práctica clínica y que también marcaban el objetivo general de tratamiento (8-10). Evidencia reciente respecto a este tema (11-13) ha llevado a que se produzca el cambio de paradigma, siendo los resultados del ensayo clínico SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (14) los que probablemente hayan contribuido en una mayor medida.

El estudio SPRINT fue publicado en el año 2015 e incluyó a 9361 individuos con presión arterial sistólica (PAs) ≥ 130 mmHg y alto riesgo cardiovascular, pero que no padecían diabetes, que fueron randomizados a alcanzar un objetivo de PAs < 120 mmHg (grupo de tratamien-

to intensivo) o un objetivo de PAs < 140 mmHg (grupo de tratamiento estándar). Los individuos incluidos en el primer grupo presentaron una reducción del 25% del objetivo primario, un combinado de infarto de miocardio u otro tipo de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular, y una reducción del 27% de la mortalidad total. Esto implica que, durante el periodo de seguimiento del estudio, que fue de una mediana de 3.26 años, fue necesario tratar con una estrategia de control intensiva de la PAs a 61 individuos para evitar un evento del objetivo primario y a 90 individuos para evitar una muerte por cualquier causa. Resulta interesante destacar que la población incluida en este estudio presentaba una edad media de 68 años, siendo el 28% del total ≥ 75 años. Los beneficios de la estrategia intensiva se mantuvieron en todos los grupos de edad, demostrándose en un subanálisis del ensayo que el número necesario de pacientes ≥ 75 años a tratar para evitar un evento del objetivo primario y una muerte por cualquier causa (28 y 41, respectivamente) fueron significativamente más bajos que los observados en la cohorte global (15). Por tanto, los resultados del estudio SPRINT proporcionaron evidencia respecto al beneficio de un objetivo de PAs más bajo que lo recomendado hasta ese momento en la mayoría de pacientes con HTA, especialmente en los más ancianos, grupo etario en el que la evidencia disponible justificaba tolerar cifras de PAs hasta 150 mmHg (16-18). Basándose en ella, las guías de práctica clínica sobre HTA de la ACC/AHA redujeron el objetivo de PAs en pacientes hipertensos con un RECV $\geq 10\%$ a cifras < 130 mmHg, independientemente de la edad. El haber escogido como punto de corte la cifra de 130 mmHg en vez de 120 mmHg se justifica en dichas guías por el hecho de que el método de medición de la PA utilizado en el estudio SPRINT ofrecía valores entre 7-10 mmHg más bajos que los obtenidos en una consulta durante la prácti-

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III. ^cInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC).

ca clínica habitual (6). Por el contrario, y teniendo en cuenta que el SPRINT es el único ensayo clínico que justifica la búsqueda de objetivos de PAS < 130 mmHg en pacientes de edad avanzada, algunas guías de práctica clínica como la publicada en 2017 por la American College of Physicians (ACP) / American Academy of Family Physicians (AAFP), continúan recomendando una PAS < 150 mmHg en pacientes hipertensos \geq 60 años y otorgan al objetivo < 140 mmHg en pacientes hipertensos \geq 60 años y alto riesgo cardiovascular un bajo grado de recomendación con un pobre nivel de evidencia (19).

Por otra parte, los beneficios observados en el estudio SPRINT fueron alcanzados a expensas de un incremento significativo de eventos adversos importantes (insuficiencia/daño renal aguda/o, alteraciones electrolíticas, síncope e hipotensión) en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo de tratamiento estándar (4.7% vs. 2.5%, RR 1.88; $p < 0.001$), manteniéndose esta diferencia también en los individuos \geq 75 años. Indudablemente, estos resultados han influido en que algunos expertos recomienden una estrategia de control intensiva de la PAS únicamente en aquellos pacientes hipertensos que asocian un alto riesgo cardiovascular y tras una cuidadosa valoración del balance riesgo-beneficio (20).

En este artículo, Phillips et al. (21) realizaron un subanálisis del estudio SPRINT para tratar de identificar a aquellos individuos en los que el beneficio de instaurar una estrategia de control intensiva de la PAS superase al riesgo de efectos secundarios, lo que supondría obtener una información de gran relevancia para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria. Para ello, estratificaron la cohorte global del estudio SPRINT en cuartiles de RECV (primer cuartil: < 11.5%, segundo cuartil: 11.5% - 18.1%, tercer cuartil: 18.2% - 28.9% y cuarto cuartil: > 28.9%) y en cada uno de ellos evaluaron, utilizando el modelo de regresión de Cox, si la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS frente a una estrategia de control estándar se asociaba con la aparición de los eventos incluidos en el objetivo primario, con la mortalidad total o con la aparición de eventos adversos importantes. Además, los autores elaboraron un modelo predictivo basado en regresión multiplicativa de Poisson para determinar la ratio beneficio/daño en cada cuartil de RECV, entendiendo beneficio como una reducción de los eventos del objetivo primario y/o de la mortalidad total y daño como un aumento de los eventos adversos importantes.

La primera observación importante de este subanálisis es que en todos los cuartiles de RECV la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS se asoció con una reducción absoluta del riesgo de los eventos incluidos en el objetivo primario y de la mortalidad total, si bien estas reducciones eran más marcadas cuanto mayor era el porcentaje de RECV. De todos modos, parece que la reducción de la PAS < 120 mmHg (lo que en la práctica clínica real se traduce en reducciones < 130 mmHg) es beneficiosa independientemente del riesgo cardiovascular del individuo. En cuanto a la aparición de eventos adversos importantes, éstos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo de tratamiento estándar al evaluar los cuartiles de mayor riesgo (tercero y cuarto), principalmente la hipotensión, las alteraciones electrolíticas y la insuficiencia/daño renal aguda/o. Sin embargo, es probable que el resultado más relevante de este estudio sea la demostración de un incremento significativo de las ratios beneficio/daño de forma paralela al aumento del RECV (0.50 ± 15 , 0.78 ± 0.26 , 2.13 ± 0.73 y 4.80 ± 1.86 , respectivamente; $p < 0.001$). Es decir, parece que en aquellos individuos con un RECV < 18.2 % la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS resulta más perjudicial que beneficiosa mientras que en aquellos con un RECV \geq 18.2% ocurre precisamente lo contrario. Otra aportación importante de este subanálisis a la controversia existente sobre el tratamiento intensivo de la HTA es que de los 2343 pacientes \geq 75 años incluidos, el 97.1% se encontraban en el tercer o cuarto cuartil, es decir, tenían un RECV \geq 18.2%; esto sugiere que, en la gran mayoría de los pacientes hipertensos dentro de este grupo etario, los beneficios de la instauración de un tratamiento intensivo de la HTA van a superar a los daños.

Por tanto, y a pesar de las importantes limitaciones que pueda tener, este subanálisis del estudio SPRINT aporta cierto grado de evidencia para tratar de aclarar la controversia actual respecto a la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS y quizás contribuya a facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra María G. Crespo-Leiro. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. As Xubias, 84. 15006 La Coruña. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
2. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz JJ, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60:898-905.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
4. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other

- blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
5. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
 6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):e127-e248.
 7. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 pt B:2935-59.
 8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
 9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
 10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.
 11. Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension. *Ann Intern Med* 2015;162:184-9.
 12. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
 13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - update overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613-22.
 14. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. The SPRINT Research Groups. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
 15. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive versus standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82.
 16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
 17. SEHP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
 18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
 19. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:1-26.
 20. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88.
 21. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, et al. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1601-10.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN

Reestenosis, trombosis de *stent* y complicaciones hemorrágicas

Navegar entre Escila y Caribdis

Juan Torrado, MD, PhD,^{a,b} Leo Buckley, PHARM.D,^a Ariel Durán, MD,^b Pedro Trujillo, MD,^b Stefano Toldo, PhD,^a Juan Valle Raleigh, MD,^c Antonio Abbate, MD, PhD,^{a,d} Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MSTAT,^{e,f} Luis A. Guzmán, MD^a



RESUMEN

El campo de la cardiología intervencionista ha evolucionado de manera importante a lo largo de 40 años, superando varios retos. La introducción de los *stents* farmacoactivos de primera generación redujo significativamente las tasas de reestenosis pero a costa de un aumento de la trombosis tardía del *stent*. El tratamiento antitrombótico prolongado redujo las tasas de trombosis de *stent*, pero a costa de un aumento de la hemorragia. Aunque la introducción de los *stents* farmacoactivos de segunda generación redujo luego la incidencia de la trombosis tardía del *stent*, su carácter permanente impide una recuperación plena de la estructura y la función vasculares, con el consiguiente riesgo de fallo muy tardío del *stent*. En la era actual de la cardiología intervencionista, el equilibrio entre trombosis de *stent*, reestenosis y hemorragia plantea un reto especialmente complejo. En esta revisión, los autores resaltan las principales contribuciones respecto a la trombosis tardía/muy tardía del *stent*, a la vez que abordan la reestenosis del *stent* y comentan los avances progresivos en la tecnología de los *stents* y en el tratamiento antiagregante plaquetario, con el fin de mejorar la asistencia de los pacientes con enfermedad coronaria. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1676-95) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

Aunque la introducción de los *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR) redujo de forma significativa las complicaciones asociadas a la angioplastia con balón, con una disminución de la cirugía de bypass arterial coronario de emergencia y las reestenosis, los SMSR se asociaron a un fenómeno grave, la trombosis de *stent* (TS) (1, 2). La TS constituye una de las complicaciones más catastróficas de la intervención coronaria percutánea (ICP), y es característico que se manifieste por un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) extenso o por una muerte súbita cardíaca, con necesidad de una nueva ICP

de emergencia. La introducción del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), así como las mejoras que se produjeron en paralelo en las técnicas de despliegue de los *stents*, redujeron en cierta medida esta complicación, sobre todo gracias a la disminución de los eventos precoces de TS (<30 días) (2, 3).

La utilización masiva de los SMSR puso de relieve otra limitación de estos dispositivos: una pérdida progresiva de la luz arterial dentro del *stent* que se observaba varios meses después de la ICP (4, 5). Con un curso más benigno, la reestenosis en el *stent* (RES) reducía la eficacia global de la técnica y conducía a una recidiva anginososa y a la



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



^aDepartment of Cardiology, VCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^bDepartment of Cardiology, Clinic Hospital, School of Medicine, Republic University, Montevideo, Uruguay; ^cDepartment of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^dVictoria Johnson Research Laboratory, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^eDepartment of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italia; y ^fDepartment of AngioCardioNeurology, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italia. El Prof. Biondi-Zoccai ha sido consultor de Abbott Vascular y Bayer. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AB , angioplastia con balón
ABA , armazón(es) bioabsorbible(s)
BVS , armazón(es) vascular(es) bioabsorbible(s) [<i>bioresorbable vascular scaffold(s)</i>]
CoCr , cobalto cromo
ECA , ensayo controlado aleatorizado
FLD , fallo de la lesión diana
HNI , hiperplasia de neointima
HR , <i>hazard ratio</i>
IAMCEST , infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IC , intervalo de confianza
ICP , intervención coronaria percutánea
MS , mala aposición del stent
NA , neoaterosclerosis
OCT , tomografía de coherencia óptica
OR , <i>odds ratio</i>
PtCr , platino cromo
RES , reestenosis en el stent
RLD , revascularización de lesión diana
SCA , síndrome(s) coronario(s) agudo(s)
SFA , stent(s) farmacológico(s)
SFA-1G , stent(s) farmacológico(s) de primera generación
SFA-2G , stent(s) farmacológico(s) de segunda generación
SFA-PB , stent(s) farmacológico(s) de polímero biodegradable
SLB , stent(s) liberador(es) de biólímus
SLE , stent(s) liberador(es) de everólímus
SLS , stent(s) liberador(es) de sirólímus
SLZ-Re , stent(s) liberador(es) de zotarólímus Resolute
SMSR , stent(s) metálico(s) sin recubrimiento
TAPD , tratamiento antiagregante plaquetario doble
TD , trombosis de dispositivo
TS , trombosis de stent
TSMT , trombosis de stent muy tardía
TST , trombosis del stent tardía

necesidad de nuevas intervenciones de revascularización de la lesión diana (RLD) (6). La demostración de una hiperplasia de neointima (HNI) como mecanismo principal de la RES condujo a la introducción de los stents farmacológicos de primera generación (SFA-1G) (7). Estos stents produjeron resultados sorprendentes al reducir la RES, pero se observó un aumento inesperado y preocupante de la TS tardía y muy tardía (>30 días a 1 año y >1 año, respectivamente), lo cual desencadenó un aumento reflejo de la intensidad y la duración del TAPD (8). Sin embargo, los tratamientos anti-trombóticos prolongados introdujeron un nuevo riesgo en forma de complicaciones hemorrágicas graves (9).

Un avance importante en las ICP fue el que se produjo con la introducción de los SFA de segunda generación (SFA-2G) actuales, que incorporan biopolímeros más biocompatibles o biodegradables, formulaciones de liberación del fármaco, plataformas de stent y diseños diferentes, y se asocian a una reducción de la RES, la TS, la duración del TAPD y la hemorragia (10, 11). Sin embargo, lamentablemente, las nuevas tecnologías de stents, como los armazones plenamente bioabsorbibles (ABA), no han satisfecho las expectativas de alcanzar el ideal teórico de reducir las complicaciones muy tardías de los stents, y queda mucho trabajo por hacer para optimizar en mayor medida esta tecnología (11-13).

La historia de 40 años de ICP puede ilustrarse con la navegación en barco de la Odisea a través de un estrecho en el que hay 2 “monstruos marinos” situados lo bastante cerca el uno del otro como para suponer una amenaza inevitable para los marineros que pasan por él: evitar Caribdis (por ejemplo, la reestenosis) podría implicar pasar demasiado cerca de Escila (por ejemplo, la trombosis), y evitar la TS podría comportar un aumento de la hemorragia grave. Los objetivos de esta revisión son, en primer lugar, analizar de qué forma la TS tardía se ha asociado estrechamente a los intentos de evitar la reestenosis, y en segundo lugar, examinar los avances importantes que se han realizado en la tecnología de los stents y en el tratamiento antiagregante plaquetario para reducir en mayor medida la aparición de la TS, al tiempo que se mantiene un efecto antirreestenosis potente y se alcanzaba el menor riesgo posible de hemorragia.

Para elaborar esta revisión, se realizó una búsqueda de los estudios pertinentes en PubMed/Medline (actualiza-

da hasta diciembre de 2017) con el empleo de los siguientes términos: *stent thrombosis*, *stent restenosis*, *antiplatelet therapy*, *drug-eluting stent*, *biodegradable polymer* y *bioresorbable vascular scaffold*. Dado el diseño de este trabajo como revisión descriptiva, no se utilizaron criterios formales para la selección y evaluación de los estudios.

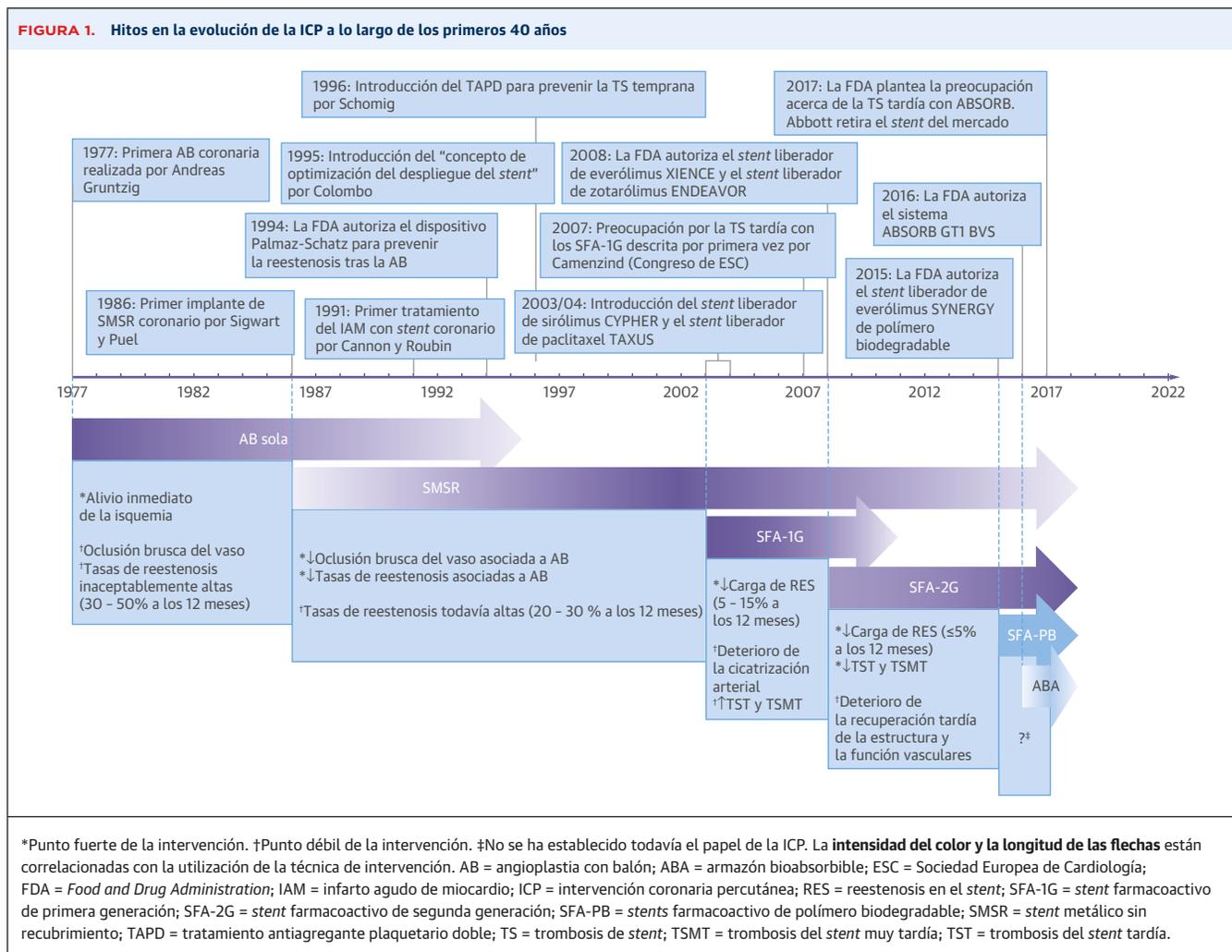
TS COMO “EFECTO ADVERSO” DE LOS TRATAMIENTOS ANTI-RESTENÓTICOS

DE LA ANGIOPLASTIA CON BALÓN SOLA A LOS SMSR. La primera angioplastia con balón (AB) de una placa aterosclerótica coronaria la realizó Andreas Grünzig en 1977 (14) y marcó el inicio del campo de la cardiología intervencionista. Sin embargo, en la actualidad, con pocas excepciones, la AB rara vez es la opción preferida como único tratamiento (figura 1).

En 1986, se introdujeron los SMSR en el arsenal terapéutico como segundo punto de inflexión en la historia de la cardiología intervencionista (15). Sin embargo, el éxito de los SMSR se vio eclipsado inicialmente por la aparición de episodios graves de TS. De hecho, la TS se evitó de forma óptima más de una década después, tan solo tras haberse realizado 2 avances cruciales de forma simultánea. En primer lugar, las pautas antitrombóticas antiguas (incluidas las de heparina, dextrano, warfarina y dipiridamol) fueron reemplazadas por una pauta de TAPD más segura (que incluye ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor P2Y₁₂) (9, 16). En segundo lugar, la introducción del concepto de una técnica de despliegue del stent “adecuado”, con una estrategia óptima de implantación destinada a conseguir un resultado primario absolutamente perfecto sin estenosis residual, una ausencia de disecciones y una expansión y aposición completa del stent (2, 3, 17).

Inicialmente, los stents se consideraron una “intervención de rescate” en caso de oclusión arterial brusca o peligro de que se produjera tras la AB, y su uso permitió reducir la necesidad de cirugía de bypass arterial coronario de emergencia (17). Sin embargo, varios años después, los ensayos BENESTENT (*Belgian Netherlands STENT study*) y STRESS (*Stent Restenosis Study*) pusieron de manifiesto que el implante electivo ordinario de un stent Palmaz-Schatz reducía significativamente las tasas de reestenosis angiográfica en comparación con la AB (1, 18). Aunque los SMSR actuales proporcionan una estructura geométrica mejorada, unos struts más delgados (<120 μm) y aleaciones más resistentes, el riesgo de HNI y de RLD ha relegado a los SMSR a un tratamiento de segunda línea (7).

TS TARDÍA/MUY TARDÍA EVITANDO LA HNI. La HNI es un fenómeno complejo y dependiente del tiempo que se produce en respuesta a una lesión vascular profunda tras



la AB y el implante de stents. Se caracteriza por inflamación, migración de células de músculo liso, proliferación y producción de fibras de colágeno en la matriz extracelular (5, 19).

Los esfuerzos iniciales realizados para reducir la HNI incluyeron la braquiterapia intracoronaria, que a pesar de los datos prometedores en cuanto a reducción de la HNI en un seguimiento a medio plazo, se vio limitada por un "fenómeno de aceleración tardía" y un aumento de la TS tardía (20). De hecho, se han observado tasas de TS tardía de ~10% que dependen del uso de TAPD (20, 21).

Un avance importante en la cardiología intervencionista fue la introducción de los SFA-1G. Los SFA, a la vez que conservan las ventajas mecánicas de los SMSR, permiten aplicar de manera efectiva un tratamiento antiproliferativo a nivel local en la pared arterial. De hecho, los SFA-1G pasaron a ser rápidamente el patrón de tratamiento, con unas tasas de reestenosis angiográfica de "un solo dígito" a los 6 a 12 meses de seguimiento (4). Lamentablemente, al igual que ocurre con los avances pre-

vios realizados en la ICP, la historia de los SFA-1G tiene 2 caras: por un lado, los SFA-1G redujeron la necesidad de RLD en al menos un 50% a 70% (7), pero por otro comportaron la aparición de un nuevo problema, un aumento significativo del riesgo de TS tardía (TST) y TS muy tardía (TSMT) (19, 22).

McFadden *et al.* (23) presentaron una evidencia clínica y angiográfica clave respecto a la trombosis tardía (> 6 meses) asociada a los SFA-1G en el contexto de la interrupción del TAPD. Es importante señalar que el estudio SORT-OUT II (*Comparison of Cypher Select and Taxus Express Coronary Stents*) (N = 2098) puso de manifiesto que la tasa de TSMT con los SFA-1G se mantiene constante (es decir, a una tasa anual del 1,3% después del primer año) a lo largo de un periodo de 10 años, sin que haya indicios de una estabilización (24). A la vista de este perfil de seguridad y eficacia, la comunidad intervencionista concibió el uso de los SFA-1G como un arma de doble filo, y la TST/TSMT como el último obstáculo que quedaba en las intervenciones coronarias (25).

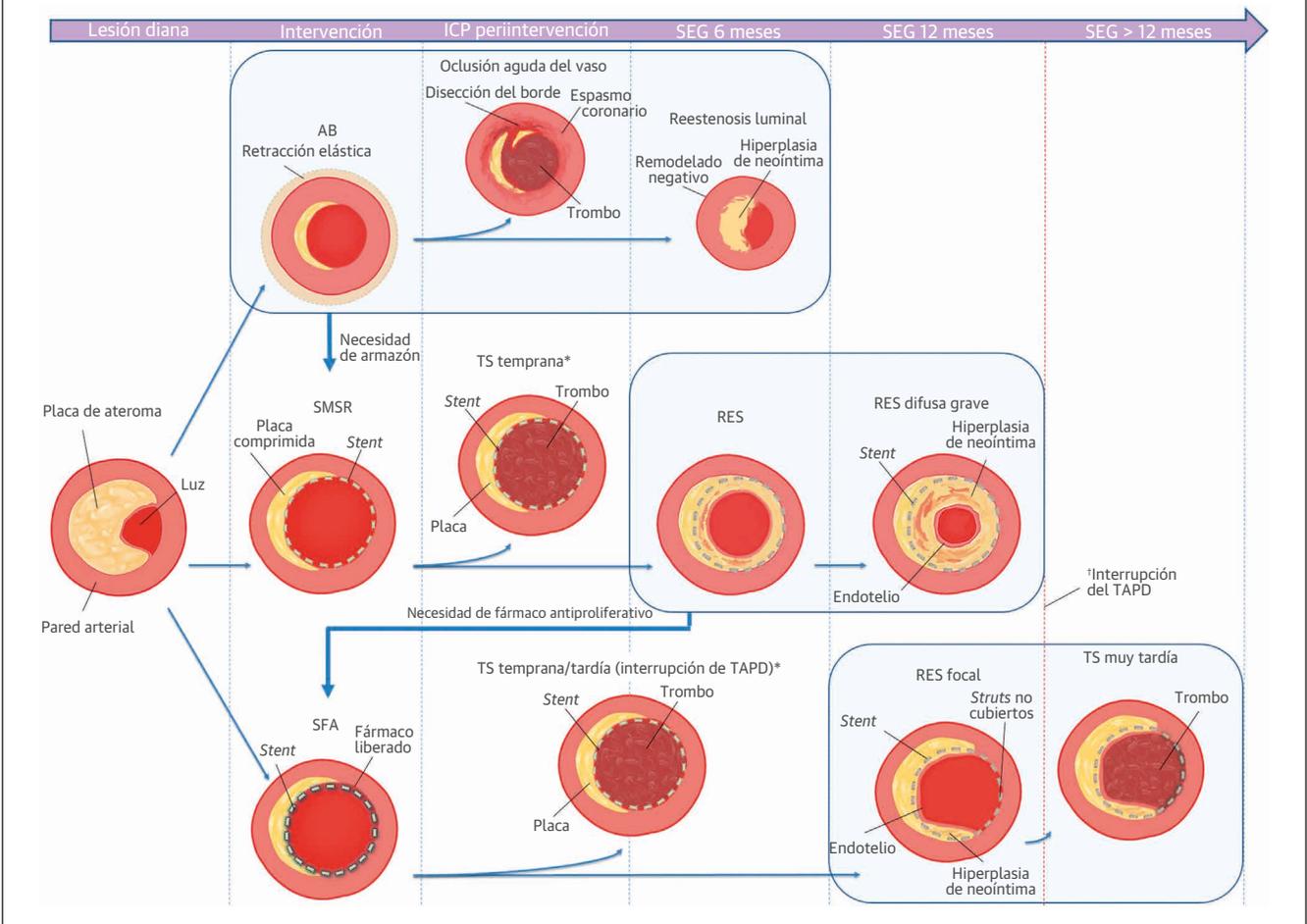
La reendotelización retardada es la hipótesis principal para explicar el substrato que subyace en los eventos trombóticos tardíos en un SFA adecuadamente desplegado (22, 23). A pesar de que un TAPD prolongado alivia estos eventos (**figura 2**), 3 grandes registros prospectivos de tomografía de coherencia óptica (OCT) en los que se ha evaluado la morfología intravascular de los *stents* coronarios en pacientes que sufren una TS han revelado que la mala aposición del *stent* y la ruptura de una placa neoaterosclerótica fueron hallazgos con una prevalencia elevada, potencialmente involucrados en la TST/TSMT, además de los *struts* no cubiertos aislados (**tabla 1**) (26-28).

DETERIORO DE LA REENDOTELIZACIÓN Y STRUTS NO CUBIERTOS. El mecanismo más ampliamente aceptado para explicar el exceso de riesgo de TST/TSMT observado con los SFA-1G fue la reendotelización retardada a causa del efecto antiproliferativo de los fármacos libe-

rados por estos dispositivos (19, 22). De hecho, la evidencia de una cicatrización arterial retardada como factor contribuyente en la TST/TSMT se obtuvo inicialmente con el empleo de la braquiterapia intracoronaria (20). Aunque los fármacos antiproliferativos inhiben la HNI al actuar sobre las células de músculo liso, también retrasan o deterioran de manera no intencionada la mitosis de las células endoteliales (es decir, la reendotelización) que es necesaria para restablecer la barrera natural entre el cuerpo extraño que es el *stent* y las células intravasculares, tal como se aprecia en los estudios de autopsia y en las investigaciones clínicas (19, 22).

Se identificó que la presencia de >30% de *struts* no cubiertos por corte transversal era un predictor potente de la TST tras el implante de un SFA (29). Los resultados de la OCT y la ecografía intravascular en un estudio de casos y controles *in vivo*, mostró que ~80% de los pacientes con

FIGURA 2. Conceptos clásicos de las complicaciones reestenóticas y trombóticas tras las intervenciones de ICP



*Las mejoras técnicas y el cumplimiento estricto del TAPD redujeron las TS tempranas y tardías. Interrupción del TAPD: cese del TAPD a causa de incumplimiento o hemorragia. †La interrupción del TAPD recomendada por las guías a los 12 meses puede dejar *struts* no cubiertos (no reendotelizados) vulnerables a una TS muy tardía (TSMT). SEG = seguimiento; abreviaturas como en la **figura 1**.

TABLA 1. Observaciones predominantes identificadas en las imágenes de OCT en el momento de la TST/TSMT en registros grandes

Estudio (año) (número de la referencia)	Struts no cubiertos	Mala aposición	Neoaterosclerosis	Infraexpansión grave	HNI con trombo	Otras*
Registro PRESTIGE (2017) (27) TST/TSMT (N = 134), %	22	14	27	6	13	18
Registro francés PESTO (2016) (26) TST/TSMT (N = 97), %	10	32	28	7	5	18
Taniwaki et al.† (2016) (28) TSMT (N = 57), %	12	35	28	7	2	16

* Otras observaciones en la OCT en el momento de la TST/TSMT son la evaginaciones coronarias, enfermedad relacionada con el borde o ausencia de observaciones identificadas. † Tan solo se incluyeron SFA en este registro.
OCT = tomografía de coherencia óptica; Registro francés PESTO = *Morphological Parameters Explaining Stent Thrombosis assessed by OCT*; Registro PRESTIGE = *PREvention of Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort Registry*; SFA = stent farmacológico; TSMT = trombosis de stent muy tardía; TST = trombosis del stent tardía.

TST mostraban *struts* no cubiertos y ~70% tenían >30% de *struts* no cubiertos por corte transversal (30). Además, la evidencia obtenida en los estudios de angioscopia puso de manifiesto que un 75% de los nuevos trombos formados estaban adheridos a los *struts* no cubiertos y que dichos *struts* no cubiertos pueden persistir en un 20% de los pacientes durante un periodo de hasta 2 años (31).

MALA APOSICIÓN DEL STENT APARECIDA TARDÍAMENTE. La mala aposición del *stent* (MS) se define como la falta de contacto entre alguno de los *struts* y la superficie de íntima subyacente de la pared vascular en un segmento no superpuesto a una rama lateral (32). Las lesiones muy calcificadas o fibrosas son con frecuencia la causa que subyace en la incapacidad de cualquier *strut* del *stent* de mantenerse expandido de manera completa y homogénea y alcanzar la pared arterial (“principio de la palanca”) (33). Además, la implantación de *stents* de un tamaño insuficiente continúa siendo, lamentablemente, una causa frecuente de MS. La angiografía tiene limitaciones importantes para detectar este fenómeno, cuya apreciación requiere el empleo de ecografía intravascular o de OCT (34).

Sin embargo, se ha observado un fenómeno intrigante, la MS aparecida tardíamente, en una parte de los pacientes, en los que la falta de contacto de un *strut* se identifica muchos meses después de la intervención inicial, cuando no la había en el momento en el que la intervención se llevó a cabo (34).

La MS de aparición tardía se observó por primera vez después de la braquiterapia en segmentos tratados con SMSR, y se ha planteado la hipótesis de que la MS asociada a la braquiterapia podría ser atribuible a una reacción adversa del vaso sanguíneo frente al efecto antiproliferativo (35). De hecho, la MS de aparición tardía se observó de manera creciente de modo asociado a los SFA-1G, en comparación con lo observado con los SMSR sin braquiterapia (33, 36). En un metanálisis realizado por Hassan et al. (37), el riesgo de MS de aparición tardía fue 4 veces superior con los SFA en comparación con los SMSR (*odds ratio* [OR]: 4,36, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,74

a 10,94, $p = 0,002$). Un remodelado positivo del vaso sanguíneo de un modo desproporcionado respecto al aumento de la HNI persistente podría explicar las diferencias en las tasas de MS de aparición tardía entre los SMSR y los SFA (36). La aparición y el crecimiento de una HNI (que no se da de manera prominente con los SFA) podría ser un “mecanismo de adaptación” para llenar el espacio entre los *struts* y la pared vascular (38).

La importancia de la MS por lo que respecta al riesgo de TS, en comparación con otros factores, continúa siendo una cuestión controvertida (34). La MS de aparición tardía se ha asociado a un aumento de hasta 7 veces en la TS (OR: 6,51; IC del 95%: 1,34 a 34,91; $p = 0,02$) (37), lo cual sugiere que desempeña un papel en la patogenia de este evento adverso (33, 34, 38). El remodelado positivo de la pared arterial puede provocar una reducción del flujo sanguíneo entre la pared aneurismática y los *struts* del *stent* que actúa como un nido local para la formación del trombo al permitir el depósito de fibrina y plaquetas (33). Además, la MS puede interferir en la cicatrización sana de la arteria. De hecho, la asociación entre la MS tardía y los *struts* no cubiertos (>30%) es especialmente alta (28, 30, 38). Sin embargo, se ha propuesto que la MS podría ser tan solo una consecuencia o un indicador de otros mecanismos que actuaran como causa primaria de la TS, como la reendotelización retardada y la inflamación crónica (30, 33).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD LOCALIZADAS. Otros mecanismos que podrían estar involucrados en la fisiopatología de la TST/TSMT en los SFA-1G son la inflamación crónica y las reacciones de hipersensibilidad en respuesta a los componentes del *stent* (39). El cuerpo extraño que constituye el *stent* podría desencadenar una vasculitis por hipersensibilidad localizada que condujera a un remodelado del vaso sanguíneo, una disfunción endotelial persistente y un depósito de fibrina (10, 19, 39).

Teóricamente, pueden producirse reacciones alérgicas contra cualquiera de los componentes del SFA, incluido el metal del *stent*, el fármaco antiproliferativo o el polímero duradero (39, 40). Existen algunas evidencias

que sugieren que el potencial alergénico es diferente en los distintos metales (por ejemplo, con el níquel en comparación con el cromo) (41). Aunque es un tema todavía controvertido, la búsqueda de aleaciones más biocompatibles o de modificaciones específicas del diseño ha conducido a diversas mejoras en la fabricación de los armazones metálicos.

Se ha incriminado también a la inflamación persistente a causa del fármaco antiproliferativo en la fisiopatología de la TS en modelos en animales (19). Sin embargo, teniendo en cuenta que los fármacos liberados por los SFA fomentan una inmunosupresión local y, además, desaparecen prácticamente 3 meses después del implante del *stent*, parece improbable que haya relación alguna entre los fármacos antiproliferativos y las reacciones de hipersensibilidad (39, 42).

La "hipótesis de la matriz de polímero" como desencadenante de reacciones de hipersensibilidad localizadas fue propuesta inicialmente por Virmani *et al.* (39) basándose en los exámenes histopatológicos de una muestra arterial procedente de un paciente que presentó una TS 18 meses después del implante de 2 *stents* liberadores de sirólimus (SLS). La autopsia reveló una arteria con implante de *stent* que mostraba una dilatación aneurismática, con una mala aposición focal de los *struts* y un amplio infiltrado inflamatorio (es decir, linfocitos, macrófagos y eosinófilos) que afectaba a las 3 capas arteriales. Se detectaron también regiones del *stent* en las que se observaban células gigantes focales que rodeaban a unos pocos restos de polímero, que se habían separado de los *struts* del *stent* (39). Basándose en el dogma de que los polímeros del *stent* podrían no ser tan benignos, se han introducido SFA con una matriz de polímero biocompatible (no erosionable), biodegradable o directamente carentes de dicha matriz de polímero.

NEOATEROSCLEROSIS. Nakazawa *et al.* (43) plantearon la hipótesis de que algunos "eventos trombógenos superpuestos a una HNI" pudieran ser atribuibles a la generación de una nueva placa y la posterior ruptura de esta dentro del *stent* [NA]. Las exploraciones de imagen intravasculares y la histopatología han confirmado esta hipótesis en la TST/TSMT (43, 44).

Es importante señalar que la NA y la HNI difieren, no solo en la composición de las lesiones, sino también en su inicio en relación con el implante del *stent*. Mientras que la HNI está formada principalmente por células de músculo liso proliferativas y por un depósito de componentes de la matriz, las lesiones de NA son infiltrados de macrófagos espumosos cargados de lípidos, con un núcleo (*core*) necrótico grande (43). La NA se produce de manera más tardía que la HNI tras el despliegue del *stent* (43, 45). Tiene interés señalar que el crecimiento y la progresión de las placas de NA pueden acelerarse en los seg-

mentos tratados con un SFA-1G en comparación con los tratados con un SMSR. La infiltración de macrófagos espumosos se detectó a los 4 meses del implante de los SFA-1G en comparación con 2 años en el caso de los SMSR, y se observó un núcleo necrótico a los 9 meses con los SFA en comparación con 5 años en los SMSR (43). Yonetsu *et al.* (45) señalaron que la neointima cargada de lípidos se detectaba habitualmente a los 14 meses, frente a los 55 meses, con los SFA (principalmente SFA-1G) y los SMSR, respectivamente. La evolución acelerada de la NA en los segmentos tratados con SFA-1G se ha asociado a un aumento de la disfunción endotelial con un aumento de la difusión lipídica (43).

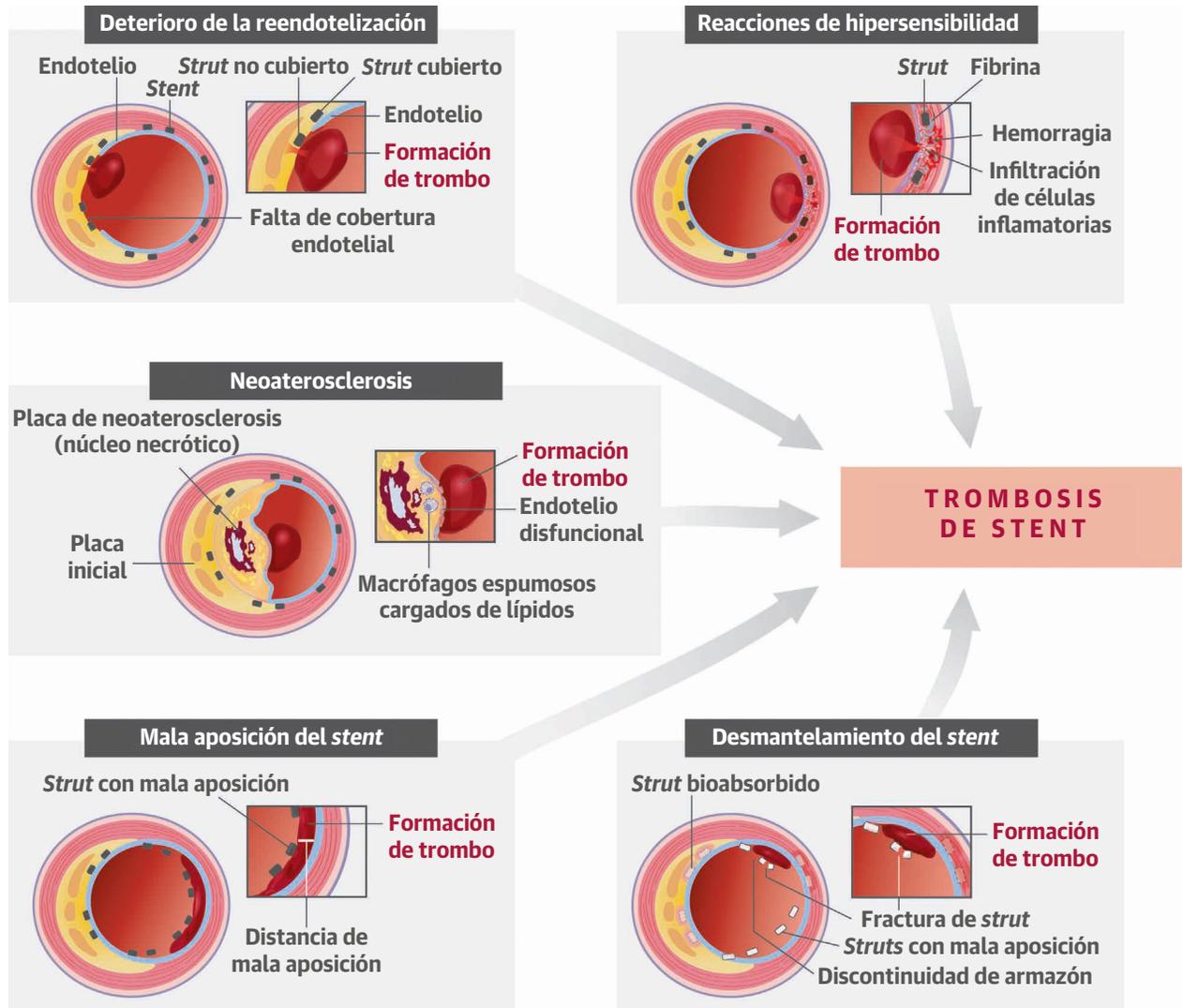
El riesgo relativo de presentar una NA en los SFA-2G en comparación con los SFA-1G o los SMSR continúa siendo una cuestión controvertida. Yonetsu *et al.* (45) observaron que la incidencia de NA era inferior con los *stents* liberadores de everólimus (SLE) (es decir, SFA-2G) en comparación con los SFA-1G y similar a la de los SMSR. De igual modo, las técnicas de imagen de OCT de *stents* implantados 5 años después de un IAMCEST en pacientes sin eventos que participaron en el estudio RE-EXAMINATION (*A Clinical Evaluation of Everolimus Eluting Coronary Stents in the Treatment of Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction*) revelaron una prevalencia de la NA comparable con los SLE y los SMSR (46). Sin embargo, en otros estudios, los SFA-2G se han asociado a una NA acelerada en comparación con la de los SMSR, y no han tenido un efecto protector frente a la NA superior al de los SFA-1G (44, 47). Es de destacar que la distinción *in vivo* de la NA respecto a otros tipos de lesiones en el *stent* puede resultar extremadamente difícil, y no hay un consenso absoluto entre los investigadores en cuanto a los criterios diagnósticos en la OCT (44, 47).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la NA en el *stent* debe interpretarse como un mecanismo de fallo del *stent* que puede manifestarse clínica y angiográficamente como una RES o como una TST/TSMT (44). Así, la mala cobertura de los *struts*, la inflamación crónica, la MS de aparición tardía y la NA con eventos trombóticos asociados pueden comportar efectos adversos tardíos del tratamiento antiproliferativo para abordar la HNI (**ilustración central**).

TECNOLOGÍA DE LOS STENTS Y TS

SFA-1G FRENTE A SFA-2G. Los *stents* farmacoactivos pueden ser modificados de diversas formas para optimizar su eficacia y seguridad: 1) la estructura metálica en sí del *stent* (plataforma), con sus características específicas de grosor y geometría de los *struts*; 2) el agente farmacológico; y 3) el polímero (es decir, el vehículo del fármaco), que controla la dosis y la liberación farmacocinética del fármaco (**tabla 2**).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismos patogénicos de la TS tardía/TS muy tardía



Torrado, J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1676-95.

Puede haber más de 1 mecanismo en el mismo segmento arterial con complicación de trombosis de stent (TS). El desmantelamiento del stent se produce en los armazones vasculares bioabsorbibles (BVS) como fenómeno adverso del proceso de bioabsorción. Este fenómeno dificulta la correcta aposición del strut y la reendotelización.

Los stents liberadores de everólimus son los SFA-2G más estudiados. En un análisis combinado de los resultados finales a 3 años de los ensayos SPIRIT, los SLE de cobalto cromo (CoCr) (stents XIENCE V/PROMUS) produjeron una mayor reducción de la RLD (6,0% frente a 8,2%; hazard ratio [HR]: 0,72; IC del 95%: 0,58 a 0,90; p = 0,004) y de la TS (0,7% frente a 1,7%; HR: 0,45; IC del 95%: 0,26 a 0,78; p = 0,003) en comparación con los stents liberadores de paclitaxel (48). Es importante señalar que la mortalidad por cualquier causa se redujo también con el empleo de los SLE-CoCr (3,2% frente a 5,1%; HR: 0,65; IC del 95%: 0,49 a 0,86; p = 0,003) (48). Se ob-

servaron tendencias similares al comparar los SLE-CoCr con los SLS (49). Un metanálisis de los 2 estudios más grandes de SLE, el estudio RESET (*Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting Stent Trial*) y el SORT OUT IV (*Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV*), puso de manifiesto que los SLE-CoCr redujeron significativamente el riesgo de RLD y de TS, con una mortalidad por cualquier causa similar (50).

SFA-2G FRENTE A SMSR. El diámetro del vaso puede influir también en el riesgo de RES, y se planteó la hipóte-

TABLA 2. Cuadro general de las principales características de los SFA-1G y SFA-2G y datos de los registros o ensayos clínicos controlados y aleatorizados de gran tamaño publicados

Nombre de stent (fabricante)	Fecha de autorización de comercialización por la FDA	Fármaco liberado	Mecanismo de acción del fármaco	Tipo de polímero	Densidad del fármaco	Cinética de liberación del fármaco	Plataforma metálica	Grosor del strut* (µm)
CYPHER (Johnson & Johnson)	4/2003	Sirólimus	Se une al FKBP12 y forma un complejo, el cual inhibe a su vez la mTOR. Bloquea la progresión de las fases G1 a S del ciclo celular	PEVA y PBMA	1,4 µg/mm ²	80% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 90 días	Al	140
TAXUS Express ² (Boston Scientific)	5/2004	Paclitaxel	Se une a la β-tubulina, que a su vez estabiliza los microtúbulos frente a la despolimerización. Bloquea la migración y proliferación celulares con una detención del ciclo celular en G0/G1 y G2/M	SIBS	1 µg/mm ²	<10% a los 30 días; ~90% permanece secuestrado en el interior de la formulación de polímero sin una ulterior liberación medible	Al	132
TAXUS Liberté (Boston Scientific)	5/2009			SIBS	1 µg/mm ²	<10% a los 30 días; ~90% permanece secuestrado en el interior de la formulación de polímero sin una ulterior liberación medible	Al	97
XIENCE V† (Abbott Vascular)	7/2008	Everólimus	Derivado semisintético del sirólimus con unos efectos similares. Agrega más propiedades lipófilas	PVDF-HFP y PBMA	1 µg/mm ²	80% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 120 días	CoCr	81
PROMUS Element (Boston Scientific)	11/2011			PVDF-HFP y PBMA	1 µg/mm ²	80% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 120 días	PtCr	81
ENDEAVOR (Medtronic)	2/2008	Zotarólimus	Derivado semisintético del sirólimus con unos efectos similares. Agrega una supresión más potente de la reacción inflamatoria local mediada por linfocitos	PC	1 µg/mm ²	95% en 14 días; el resto se ha liberado al final de un período de 30 días	CoCr	91
RESOLUTE (Medtronic)	2/2012			C10, C19 y PVP	1 µg/mm ²	~70% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 120 días	CoCr	91

* Basado en un stent de 3 mm, sin aumento del grosor del polímero. † XIENCE V (Abbott Vascular) y PROMUS (Boston Scientific) son stents idénticos comercializados por las respectivas empresas con nombres de marca diferentes.

Al = acero inoxidable; C10 = polibutil metacrilato; C19 = polihexil metacrilato, polivinil acetato; CoCr = aleación de cobalto y cromo; FKBP12 = proteína de unión a FK 12; mTOR = diana de rapamicina de mamífero; PBMA = poli n-butil metacrilato; PC = fosforilcolina; PEVA = polietileno-co-vinil acetato; PtCr = aleación de platino y cromo; PVDF-HFP = fluoruro de polivinilideno co-hexafluoropropileno; PVP = polivinil pirrolidona; SFA-1G = stent(s) farmacoactivo(s) de primera generación; SFA-2G = stent(s) farmacoactivo(s) de segunda generación; SIBS = poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno).

sis de que el uso de SMSR en las arterias grandes pudiera evitar los riesgos de TST/TSMT al tiempo que proporcionaba una reendotelización temprana. Sin embargo, el ensayo aleatorizado BASKET-PROVE (*Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial- PROspective Validation Examination*), en el que se incluyó a pacientes con arterias diana de un diámetro de 3 a 4 mm, demostró que la RVD se reducía significativamente con los SFA (es decir, SLS y SLE-CoCr) en comparación con los SMSR (3,7% y 3,1% frente a 8,9%, respectivamente; $p < 0,001$) sin que hubiera diferencias significativas en la tasa de mortalidad o de TS en un seguimiento de 2 años (51).

Los beneficios de los SFA-2G no se limitan a los efectos anti-reestenosis a corto plazo. En el estudio NORSTENT (*Norwegian Coronary Stent Trial*) (N = 9013), los pacien-

tes tratados con SFA (96% de SFA-2G, principalmente SLE-CoCr) presentaron no solo unas tasas inferiores de RVD (16,5% frente a 19,8%; $p < 0,001$), sino también tasas más bajas de TS (0,8% frente a 1,2%; $p = 0,0498$) en un seguimiento de 6 años, en comparación con los tratados con SMSR (52). Además, se combinaron los datos de múltiples ensayos controlados y aleatorizados (ECA) en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de diferentes SFA (SFA-1G y SFA-2G) y SMSR en un metanálisis en red con más de 50 000 pacientes. Según los resultados obtenidos, los SLE (y en especial los SLE-CoCr) resultaron ser los stents más seguros por lo que respecta a la TS a largo plazo, incluso en comparación con los SMSR (53).

Con los SLE-CoCr se ha demostrado incluso un resultado similar al de los SMSR por lo que respecta a la TS en

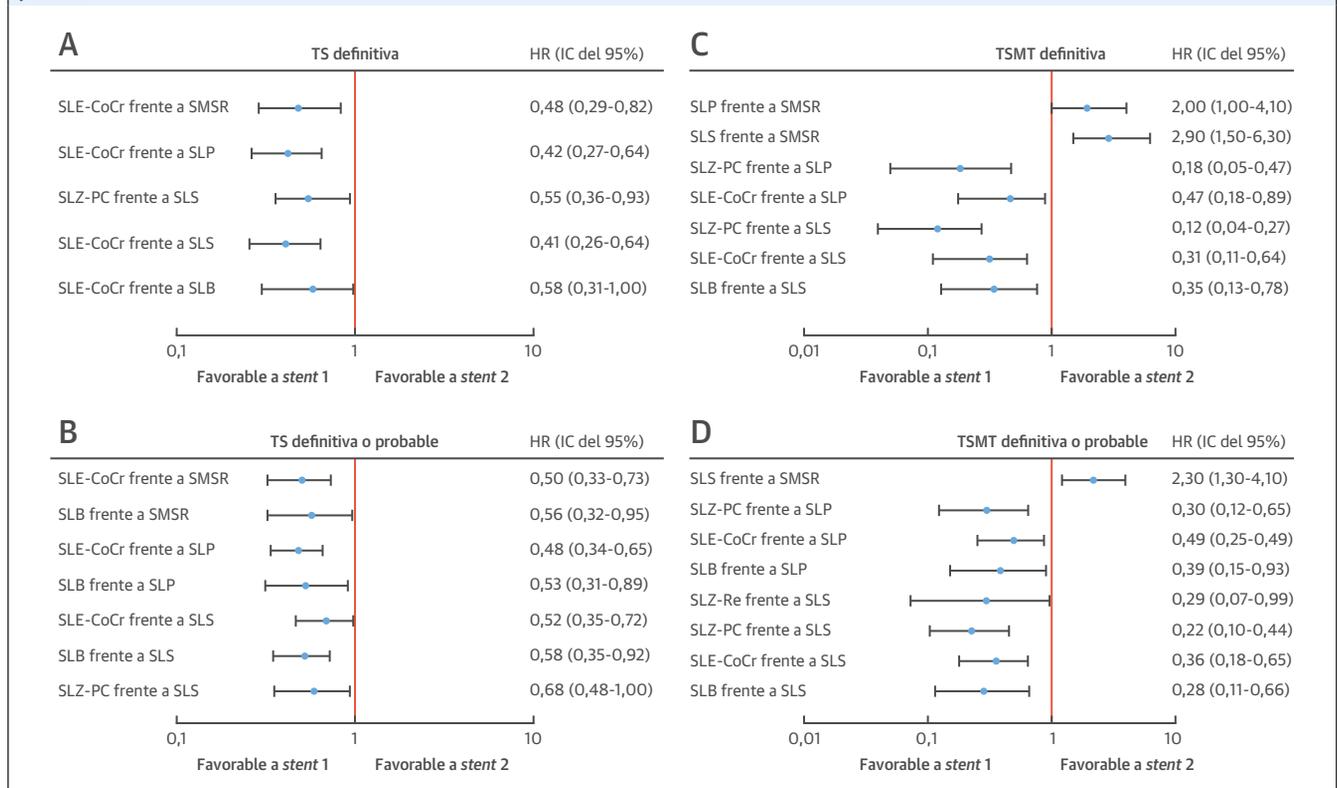
un seguimiento a 5 años en el ensayo EXAMINATION (*Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*) realizado en pacientes con IAMCEST no seleccionados (*all-comers*), que conforman una situación clínica difícil para poner a prueba nuevos dispositivos intracoronarios debido al entorno muy trombótico (54).

El mejor perfil de seguridad de los SFA-2G (es decir, SLE o SLZ), sin el fenómeno de “aceleración tardía”, no se conoce bien, pero se ha atribuido a la estructura menos trombógena de su diseño, con plataformas de CoCr (o de platino cromo [PtCr]), el menor grosor de los *struts* (81 µm), y los recubrimientos de polímero de mayor duración y biocompatible (10) (tabla 2). En el caso de los SLE-CoCr, el polímero inerte o no erosionable está formado por fluoruro de vinilideno y monómeros de hexafluoropropileno, y ello podría inducir una endotelización del *stent* más sana y una mayor tromborresistencia y hemocompatibilidad, según sugieren los análisis de laboratorio y las exploraciones de OCT (54, 55).

Este conjunto de evidencias condujo a un nuevo paradigma y a un cambio revolucionario en la práctica de la cardiología intervencionista (10). Desde 2010, >75% de los *stents* implantados durante las ICP en los Estados Unidos son SFA-2G (56) y estos dispositivos se prefieren ampliamente a los SMSR en la mayor parte de las situaciones clínicas, incluidos los de la diabetes, enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, enfermedad multi-vaso, insuficiencia cardiaca e IAMCEST (57).

COMPARACIÓN DE LOS DIVERSOS SFA-2G. Se han introducido otros dos SFA-2G, a saber, el *stent* liberador de zotarólimus Resolute (SLZ-Re) (Medtronic Cardiovascular, Dublín, Irlanda) y el SLE-PtCr (PROMUS Element, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Estados Unidos) en la práctica intervencionista. En el ensayo RESOLUTE All Comers (*Randomized, Two-arm, Non-inferiority Study Comparing Endeavor-Resolute Stent With Abbot Xience-V Stent*) (N = 2292) se comparó la eficacia y la seguridad del patrón de referencia, SLE-CoCr, con las del SLZ-Re (58). En el seguimiento realizado a los 5 años, a pesar de que se

FIGURA 3. HR e IC de los datos combinados, según lo indicado por un metanálisis en red para la TS definitiva, TS definitiva/probable, TSMT definitiva y TSMT definitiva/probable



Tras una mediana de seguimiento de 3,8 años, se determinaron los valores de HR e IC en cuanto al riesgo de TS definitiva (A), TS definitiva/probable (B), TSMT definitiva (C) y TSMT definitiva/probable (D). Se muestran tan solo las diferencias significativas en el análisis de los datos originales. Figura basada en el análisis de los datos de Palmerini et al. (53). CoCr = cobalto cromo; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza del 95%; SLB = *stent* liberador de biólimus; SLE = *stent* liberador de everólimus; SLP = *stent* liberador de paclitaxel; SLS = *stent* liberador de sirólimus; SLZ-PC = *stent* liberador de zotarólimus fosforilcolina; SLZ-Re = *stent* liberador de zotarólimus Resolute; SMSR = *stent* metálico sin recubrimiento; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

TABLA 3. Cuadro general de los SFA de polímero biodegradable más ampliamente estudiados y datos de los registros o ensayos clínicos controlados y aleatorizados de gran tamaño publicados

Nombre de stent (fabricante)	Fármaco liberado	Mecanismo de acción del fármaco	Autorización de comercialización de la FDA	Tipo de polímero
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biólímus A-9	Derivado semisintético del sirólímus con una lipofilia 10 veces superior	No	PLA
Nobori† (Terumo)	Biólímus A-9		No	PLA
Ultimaster (Terumo)	Sirólímus	Véase la tabla 2	No	PDLLA y PCL
Yukon Choice PC (Translumina)	Sirólímus		No	PLA y laca
ORSIRO (Biotronik)	Sirólímus		No	PLLA
MiStent (Micell Technologies)	Sirólímus cristalino	La forma cristalina de sirólímus proporciona un control respecto a la liberación del fármaco y permite que este permanezca en el tejido y sea liberado durante períodos de tiempo más largos	No	PLGA
DESyne BD (Elixir Medical)	Novólímus	Derivado semisintético del sirólímus producido mediante eliminación del grupo metilo de C16	No	PLA
SYNERGY (Boston Scientific)	Everólímus	Véase la tabla 2	Sí	PLGA
Combo DTS (OrbusNeich Medical)	EPC (anticuerpos anti-CD34) + sirólímus	Los anticuerpos anti-CD34 están inmovilizados en la superficie del stent y capturan las células progenitoras endoteliales circulantes, con lo que fomentan la diferenciación y la reendotelización	No	PLA, PLGA y CAP

* Basado en un stent de 3 mm. † La única diferencia entre Biomatrix Flex y el stent Nobori es un recubrimiento de polilactida no degradable ultrafino entre el stent y el polímero biodegradable en el stent Nobori (para fomentar la adhesión del polímero a los struts), que no está presente en el Biomatrix Flex.
CAP = κ-caprolactona; EPC = captura de progenitor endotelial; PCL = poli-L-lactida-co-e-caprolactona; PDLLA = ácido poli-D, L-láctico; PLA = ácido poliláctico; PLGA = poli(D,L-lactida-coglicólida); PLLA = ácido poli-L-láctico; SLB = stent liberador de biólímus; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

observó una tendencia a una menor TS definitiva, favorable al SLE-CoCr (0,8% frente a 1,6%; $p = 0,084$), ambos stents mostraron unas tasas similares de RLD, TS definitiva/probable y mortalidad por cualquier causa (58).

En el ensayo HOST-ASSURE (*Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen*) se estudiaron pacientes no seleccionados (*all-comer*) de Corea del Sur a los que se practicó una ICP (N = 3755) y se les asignó aleatoriamente el empleo del SLE-PtCr o el SLZ-Re (59). Un año después de la ICP, el SLE-PtCr fue no inferior al SLZ-Re por lo que respecta a la TS (0,7% frente a 0,3%, respectivamente; $p = 0,340$) (59). De forma análoga, no hubo diferencias en las tasas de fallo de la lesión diana (FLD) o de TS en el ensayo aleatorizado DUTCH PEERS (*Durable Polymer-Based STent CHallenge of Promus ElemEnt Versus ReSolute Integrity*) (TWENTE II) del SLE-PtCr en comparación con el SLZ-Re a los 2 años de seguimiento (60).

El SLE-PtCr utiliza el mismo fármaco y el mismo polímero que el SLE-CoCr en una plataforma de stent con una aleación más densa, que se fabricó principalmente para aumentar la radioopacidad, la fuerza radial y la resistencia a la fractura (61). Se observó que el SLE-PtCr y el SLE-CoCr eran comparables en cuanto a sus resultados en el informe de seguimiento a los 3 años del ensayo PLATINUM (*a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions*) (61).

De manera coherente con lo indicado por los estudios previos, 2 metanálisis en los que se comparó la eficacia y la seguridad de los SFA-2G (incluidos los SLZ-Re, SLE-CoCr y SLE-PtCr) no han observado diferencias importantes en las variables indirectas de reestenosis o TS entre estos dispositivos (53, 62).

SFA DE POLÍMEROS BIODEGRADABLES FRENTE A SFA DE POLÍMEROS DURADEROS. Como se ha comentado antes, un presunto mecanismo involucrado en el aumento del riesgo de TST/TSMT que se observa tras el implante de un SFA es el de la inflamación crónica o las reacciones de hipersensibilidad que pueden ser desencadenadas por la presencia de un polímero duradero. Para superar estas limitaciones, se desarrollaron los SFA sin polímero o con polímeros biodegradables.

En el ensayo LEADERS (*Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating*) (N = 1707) se comparó la eficacia y la seguridad del primer SFA con polímero biodegradable (stent liberador de biólímus [SLB]) (BioMatrix Flex, Biosensors, Newport Beach, California, Estados Unidos) con las de un SFA con polímero duradero (es decir, SLS) (63). El SLB contiene biólímus A-9, un análogo semisintético del sirólímus con una lipofilia 10 veces superior, en un polímero biocompatible de ácido poliláctico biodegradable sobre una plataforma de stent de acero inoxidable flexible. En el informe final a los 5 años, se observó una reducción significativa de la TSMT favorable al SLB respecto al SLS (0,6% frente a 2,2%; respectivamente; cociente de tasas: 0,26; IC del 95%: 0,10 a 0,68; $p = 0,003$) (63). Sin embargo, cuando se comparó el SLB

TABLA 3. Continuación

Recubrimiento de polímero	Grosor de polímero (µm)	Cinética de reabsorción	Concentración/densidad del fármaco	Cinética de liberación del fármaco	Plataforma metálica	Grosor del strut (µm)*
Superficie externa	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% en 1 mes	Al	120
Superficie externa	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% en 1 mes	Al	120
Superficie externa	15	3-4 meses	3,9 µg/mm	-100% en 3-4 meses	CoCr	80
Superficie externa	5	3 meses	1,25 µg/mm ²	-100% en 1 mes	Al	87
Circular	7	12-24 meses	1,4 µg/mm ²	80% en 3 meses y -98% en 12 meses	CoCr	60
Circular	10	3 meses	2,44 µg/mm ²	100% en 9 meses	CoCr	64
Circular	<3	6-9 meses	5 µg/mm	90% en 3 meses	CoCr	81
Superficie externa	4	4 meses	1 µg/mm ²	50% en 2 meses y -100% en 3 meses	PtCr	74
Superficie externa	3-5	<3 meses	5 µg/mm	-95% en 1 mes	Al	100

con el SLE-CoCr en los ensayos BASKET-PROVE II y COMPARE II (*Comparison Between the Durable Polymer Coated Everolimus-Eluting Xience/Promus Stent and the Biodegradable Polymer Coated Biolimus-Eluting Nobori Stent in All-Coroner Population*), no se apreciaron diferencias en los resultados de seguridad y de eficacia a los 2 y 5 años de seguimiento, respectivamente (64, 65).

Además, en un metanálisis en red a gran escala (N = 52 158) crucial, en el que se investigó el perfil de seguridad y eficacia relativo de diferentes tipos de SFA (incluidos el SLB) y SMSR, se observó que, si bien las tasas de RVD fueron similares entre SLE-CoCr/SLE-PtCr y SLB, casi todos los tipos de *stents*, incluido el SLB, tenían tasas de TS más altas que las de los SLE-CoCr/SLE-PtCr tras una mediana de seguimiento de 3,8 años (53). Esta evidencia situó a estos SFA-2G como patrón de referencia del tratamiento y como comparadores para los ensayos clínicos de *stents* (53) (figura 3). Es importante mencionar que el SLB no está comercializado en los Estados Unidos.

Se desarrollaron también otros SFA de polímeros biodegradables mediante la introducción de varias modificaciones en el proceso de fabricación de los *stents* (por ejemplo, grosor de los *struts*, cinética de biodegradación de los polímeros y cinética de liberación del fármaco en el recubrimiento) que están todavía en fase de investigación clínica (66-69) (tabla 3, tabla 1 online). El segundo SFA de polímero biodegradable más ampliamente evaluado en la práctica clínica es el *stent* SYNERGY (Boston Scientific), un nuevo *stent* de la aleación de PtCr con *struts* de poco grosor (74 a 81 µm) que libera everolimus a partir de una matriz de polímero muy delgada y biodegradable con rapidez (70). El ensayo EVOLVE II (*A Prospective Randomized Investigation of a Novel, Bio-*

absorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting Coronary Stent) (N = 1684) fue un ensayo de no inferioridad diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del *stent* SYNERGY en comparación con el SLE-PtCr. Este estudio no mostró diferencias en las tasas de FLD ni de TS a los 12 meses entre los dos *stents* (70). A la vista de estos resultados, el *stent* SYNERGY fue autorizado por la *Food and Drug Administration* en 2015.

BVS FRENTE A SFA “METÁLICOS PERMANENTES”. El siguiente capítulo que se ha abierto en la cardiología intervencionista ha sido el de la evaluación de los ABA totalmente reabsorbibles. Estos nuevos dispositivos, que se han considerado “la cuarta revolución en la cardiología intervencionista (71), se diseñaron para aplicar el apoyo mecánico necesario para evitar una retracción inmediata o tardía, y una vez reabsorbidos, liberar a la arteria de los inconvenientes teóricos que comporta el carácter inherente de un “cuerpo extraño” permanente”, restableciendo su integridad fisiológica (función endotelial, vasomoción y retorno de la pulsatilidad) (72).

El sistema ABSORB GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) (Abbott Vascular, Santa Clara, California, Estados Unidos) es el dispositivo de ABA más ampliamente estudiado. Este dispositivo ha sufrido una evolución tras la experiencia clínica inicial con el primer prototipo de su clase (BVS 1.0), que tenía la limitación de que se evidenció un encogimiento a los 6 meses a causa de una pérdida de la fuerza radial (71). En la actualidad, el armazón (BVS 1.1) tiene un *strut* de 150 µm, un diseño mejorado, unos aros en zigzag en fase unidos mediante puentes a un cuerpo de poli-l-lactida recubierto de poli-d,l-lactida (71), que controla la liberación del everolimus (Novartis, Basilea, Suiza).

El ABSORB III (N = 2008) es el primer ensayo aleatorizado amplio que evalúa este nuevo concepto revolucionario (73). El estudio alcanzó su objetivo principal de no inferioridad del BVS frente al SLE-CoCr en cuanto al FLD a 1 año (7,8% frente a 6,1%; IC del 95%: -0,5 a 3,9; $p = 0,007$ para la no inferioridad) (73). Sin embargo, el criterio elegido *a priori* para la no inferioridad (margen de δ amplio de un 4,5%) ha sido criticado por considerarlo demasiado laxo y es posible que haya favorecido al BVS. Además, la tasa de trombosis subaguda definitiva/probable del dispositivo (TD) descrita en este estudio fue mayor con el BVS que con el SLE-CoCr (0,9% frente a 0,1%, respectivamente; riesgo relativo: 6,26; IC del 95%: 0,82 a 48,04; $p = 0,040$) (73).

Lamentablemente, estas señales de alarma en cuanto a la seguridad se han reproducido en otros estudios, como los registros y el metanálisis de los ensayos existentes en los que se ha evaluado el BVS, así como en el mismo estudio cuando se presentaron los resultados del seguimiento de 3 años (11, 12, 74, 75). En un amplio registro multicéntrico europeo de la práctica clínica real (registro GHOST-EU [*Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platforms in Europe*]) (N = 1189) se planteó la primera alarma de seguridad importante que indicó una incidencia acumulada de TD elevada (1,5% a los 30 días y 2,1% a los 6 meses) (74). El reciente seguimiento de 3 años del ensayo ABSORB III confirmó el aumento de la TD con el BVS (2,3% frente a 0,7%, respectivamente; $p = 0,01$) (75). Además, en un metanálisis que combinó los datos de pacientes individuales de los ensayos ABSORB, el BVS se asoció a un aumento de las tasas de RLD y TD entre los años 1 y 3, y de forma acumulada a lo largo del seguimiento de 3 años, en comparación con el SLE-CoCr (12). Es importante señalar que el diámetro del vaso de referencia $<2,25$ mm fue un predictor independiente de la TD y el FLD (75). Además, el beneficio previsto de restablecimiento de la reactividad vasomotora no se demostró en los estudios de seguimiento a más largo plazo en los que se evaluó la respuesta angiográfica (es decir, el cambio del diámetro medio de la luz) al nitrato intracoronario (76).

A la vista de estas inquietudes sobre la seguridad, a pesar de que la *Food and Drug Administration* autorizó el uso del ABSORB GT1 BVS System en julio de 2016, más tarde, en 2017, hizo pública una declaración respecto a este motivo de preocupación, tras lo cual la empresa fabricante del stent (Abbott Vascular) retiró el dispositivo del mercado mundial en setiembre de 2017. En el ensayo a gran escala (N = 2610) ABSORB IV, actualmente en marcha, se espera obtener una evaluación definitiva de la relación beneficio-riesgo a largo plazo (seguimiento de 7 años) sobre el uso del BVS en comparación con el SLE-CoCr (NCT02173379).

Es importante señalar que la presunta ventaja del BVS respecto al SFA metálico se produciría teóricamente tan

solo una vez reabsorbido por completo el dispositivo (a los 2 a 4 años) (71). En un intento de superar algunas de las limitaciones de los dispositivos de primera generación, se están investigando clínicamente otros ABA, con plataformas poliméricas o metálicas (aleación de hierro o magnesio) (tabla 2 online): dispositivos con *struts* menos gruesos con un aumento de la fuerza radial para una aplicación mejor o más fácil; *struts* más flexibles o de mayor resistencia para evitar la fractura del dispositivo; mejor visibilidad para mejorar el despliegue; y lo que probablemente es más importante, una mayor velocidad de reabsorción y compuestos más biocompatibles para reducir tanto la necesidad de un TAPD muy prolongado como el riesgo de TD tardía o muy tardía, son algunos de los nuevos objetivos en el desarrollo de los dispositivos que están siendo objeto de una activa investigación clínica. Aunque se han realizado algunos estudios iniciales pequeños de “primer uso en el ser humano” con resultados alentadores, no disponemos todavía de ningún ensayo clínico a gran escala para ninguno de estos ABA (72).

OTRAS CONSIDERACIONES RESPECTO A LA TROMBOSIS DEL BVS

La investigación en marcha parece mostrar otros posibles mecanismos involucrados en la trombosis del BVS. Recientemente, en un artículo de consenso de expertos se han analizado en profundidad los factores que pueden estar involucrados en el exceso de riesgo de TD con el BVS, incluidas las características del propio armazón, la técnica de despliegue y la selección de los pacientes y las lesiones, entre otros (77).

La TD temprana y tardía puede haberse visto favorecida a causa de las dificultades de la intervención y la falta de experiencia con el empleo de estos dispositivos. En un amplio estudio de la implantación del BVS en una población de pacientes no seleccionados, se observó que la expansión insuficiente del BVS era un factor predictivo independiente para la TD (13). Además, la aplicación de un protocolo específico para el BVS con objeto de asegurar las dimensiones máximas del armazón a través de una pos-dilatación sistemática, llevó a una reducción de ~70% del riesgo de TD a los 12 meses (que pasó del 3,3% al 1,0%) (13). Además, en un subanálisis de los ensayos ABSORB, una pre-dilatación agresiva y una técnica de pos-dilatación óptima fueron predictores independientes para la ausencia de TD (HR: 0,44; $p = 0,03$) y de FLD (HR: 0,55; $p = 0,05$) al cabo de entre 1 y 3 años, respectivamente (78).

Un inconveniente conocido de esa nueva tecnología es la fractura del *strut*. A diferencia de lo que ocurre con los stents metálicos, los dispositivos poliméricos tienen un límite inherente de expansión y pueden romperse con una sobredilatación (71). De hecho, los BVS deben diseñarse con *struts* más gruesos y más anchos que los de los SLE-

CoCr, para mejorar la fuerza radial, que no obstante sigue siendo de alrededor de la mitad de la de un SMSR (71). La falta de un apoyo mecánico apropiado, en especial en lesiones complejas y muy calcificadas, puede predisponer a la TD. Además, una mayor protrusión de los *struts* (tanto en longitud como en altura) causa una pérdida del flujo laminar y de las áreas de tensión de cizalladura oscilatoria, lo cual fomenta la activación plaquetaria (77).

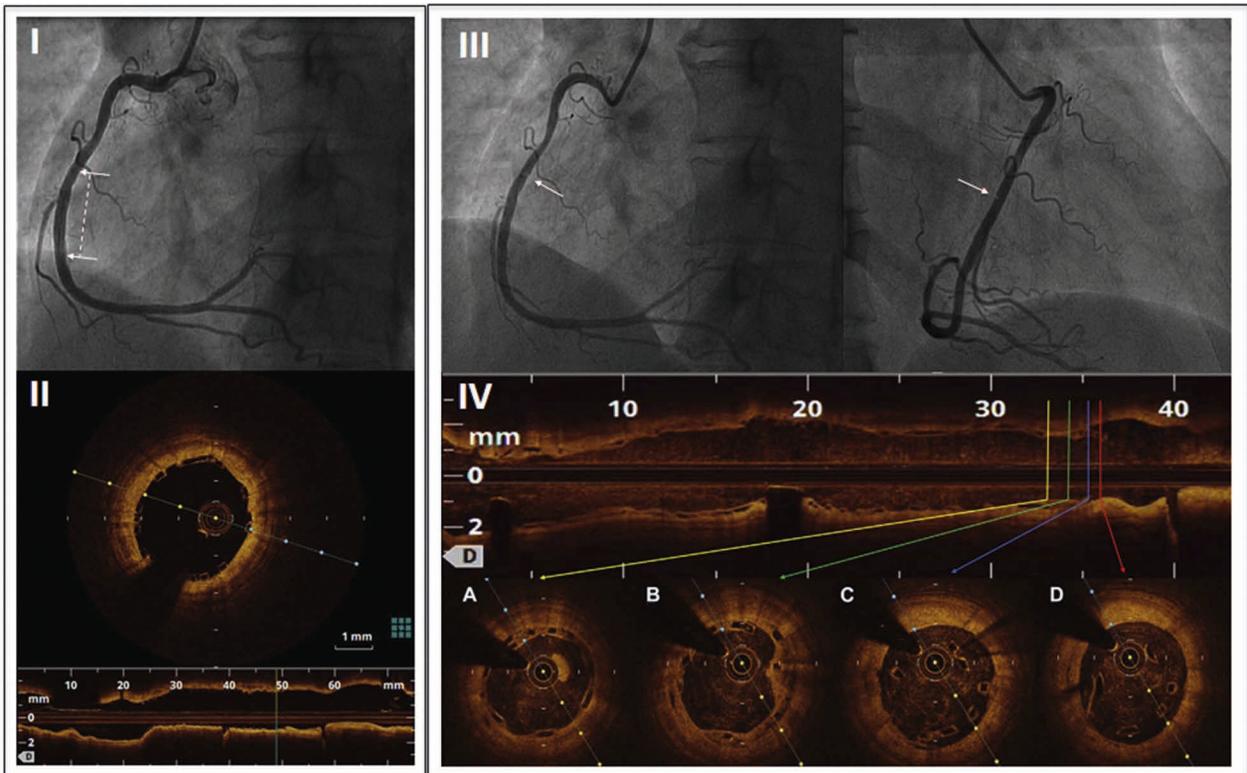
Tiene interés señalar que, con el empleo de imágenes de OCT intracoronarias, el registro INVEST (*Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis*) (N = 36) reveló la existencia de mecanismos multifactoriales en la TD muy tardía, en la que la discontinuidad del armazón (42,1%) fue la observación predominante, seguida de la mala aposición (18,4%) y la NA (18,4%) (79). Los signos indicativos de estos problemas, que se describen como “desmantelamiento tardío del armazón intraluminal”, se detectaron inicialmente mediante OCT

en un paciente que presentó una TD muy tardía (a los 13 meses) (figura 4) (80). Esto sucede finalmente como resultado del proceso de bioabsorción (tabla 4) y conduce a un prolapso de un segmento del armazón en la luz vascular, discontinuidades de los *struts*, mala aposición tardía del *stent* y reendotelización incompleta, todo lo cual crea un nido para la formación del trombo (ilustración central) (72, 80).

TAPD Y TS

En tres estudios a gran escala se ha demostrado una asociación temporal entre la interrupción prematura del clopidogrel y la TS en los primeros 6 a 9 meses tras el implante del *stent*, y una ausencia de asociación posteriormente (81-83). La mediana de tiempo transcurrido hasta un evento de TS tras la suspensión del clopidogrel fue de 9 días (intervalo intercuartílico [IIC]: 5,5 a

FIGURA 4. Trombosis de BVS muy tardía causada por desmantelamiento de armazón intraluminal



(I) Coronariografía final de una ICP electiva no complicada, con implante de un BVS de 3,5 × 28 mm en la arteria coronaria derecha (flechas blancas y línea a trazos blanca) en una mujer de 61 años. (II) La imagen de OCT del armazón proximal confirmó el implante óptimo del armazón. La paciente completó 12 meses de TAPD. Un mes más tarde, la paciente presentó un IAMCEST de cara inferior y se le administró trombólisis seguida de traslado a un centro con capacidad de ICP. (III) La coronariografía mostró un aspecto difuso en el segmento proximal del BVS (flechas blancas). (IV): La imagen de OCT mostró un desmantelamiento del armazón intraluminal en el segmento proximal del BVS con trombos blancos adheridos. Imágenes de OCT en el segmento proximal del BVS de la parte distal a la proximal (A a D). (A) Trombo blanco intraluminal con *struts* apilados a las 11 del reloj. (B a D) Se observó un desmantelamiento del armazón intraluminal. Se evidenciaron discontinuidades del armazón por la pérdida del patrón circular de los *struts* y *struts* intraluminales. No se detectaron indicios de cobertura tisular en los *struts* intraluminales. Adaptado con permiso de Chan *et al.* (80). BVS = armazón vascular bioabsorbible; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; OCT = tomografía de coherencia óptica; otras abreviaturas como en la figura 1.

TABLA 4. Evolución natural del comportamiento biológico y mecánico de los BVS

	Revascularización	Restauración	Reabsorción
Cronología	Primeros meses tras el implante	Primeros meses a 2-4 años	>2-4 años
Proceso de bioabsorción (reducción de masa)*	Bioabsorción baja	Bioabsorción alta	Bioabsorción completada
Apoyo mecánico	Respaldo de la luz apropiado	Bajo (debilitamiento del armazón)	Ninguno
Actividad antiproliferativa	Alta	Reducida o ninguna†	Ninguna
Ventajas previstas	<ul style="list-style-type: none"> Alivio de la isquemia Prevención de la oclusión temprana del vaso Alta flexibilidad y conformabilidad (reduce la distorsión geométrica y mantiene la curvatura normal del vaso) Supresión de la HNI y NA tempranas. 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de rigidez radial y restricción mecánica con recuperación de pulsatilidad y tensión cíclica. Aumento de la capacidad de respuesta a los vasodilatadores Reducción de la reestenosis mediante supresión de la HNI residual y mejora de la función endotelial 	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de permanencia de cuerpo extraño Disminución del fallo muy tardío del stent Recuperación plena de la funcionalidad del vaso sanguíneo Remodelado positivo del vaso sanguíneo
Inconvenientes observados	<ul style="list-style-type: none"> Vulnerable a problemas de implantación Struts grandes en contacto con la pared vascular y con la sangre Aumento del riesgo de TS temprana 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del riesgo de mala aposición de aparición tardía Vulnerable a la fractura del stent y al desmantelamiento del stent Aumento del riesgo de TS subaguda, tardía y muy tardía 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del riesgo de TS muy tardía‡

* La reducción progresiva del peso molecular de los armazones poliméricos (seguida de la reducción de la masa) se produce por hidrólisis y despolimerización, seguido de un metabolismo del lactato que es convertido en dióxido de carbono y agua a través del ciclo de Krebs, con sustitución final por colágeno y células de músculo liso vascular. † La liberación del fármaco es casi completa a los 3 meses. ‡ Recientemente han aparecido datos de los ensayos amplios actualmente en marcha de la fase avanzada, y probablemente no sean de prever ya beneficios de esta tecnología (es decir, en comparación con los stents metálicos permanentes) en poblaciones no seleccionadas.

BVS = armazón vascular bioabsorbible; HNI = hiperplasia de neointima; NA = neoaterosclerosis; TS = trombosis de stent.

22,5 días) en los primeros 6 meses siguientes al implante de un SFA, en comparación con 104 días (IIC: 7,4 a 294,8 días) después de transcurridos 6 meses tras la ICP de cualificación (83). Es la pérdida de la protección aportada por el tratamiento con clopidogrel, más que un “rebote de la reactividad plaquetaria”, lo que explica la aparición de la TST/TSMT (82).

Sin embargo, en el amplio registro PARIS (*Cessation of Dual Antiplatelet Treatment and Cardiac Events After Percutaneous Coronary Intervention*) (N = 5018) se observó que un 74% de los eventos isquémicos (incluida la TS) se produjeron mientras los pacientes recibían un TAPD (84). Muchos de estos eventos pueden haber estado relacionados con la variabilidad interindividual en los efectos antiagregantes plaquetarios del clopidogrel. Esta observación fue respaldada por el estudio ADAPT-DES (*Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents*) en el que se observó una actividad plaquetaria residual elevada durante el tratamiento en casi la mitad de los eventos de TS que se produjeron en presencia de un tratamiento de clopidogrel (85). De hecho, diferentes métodos utilizados para evaluar el efecto antiagregante plaquetario inducido por el clopidogrel (por ejemplo, agregometría por transmisión de luz turbidimétrica) pusieron de manifiesto que aproximadamente ~33% de la población de pacientes tendrán una baja respuesta al clopidogrel (86).

Aunque el “fallo del TAPD” puede atribuirse a diferentes interacciones farmacológicas y características de los pacientes, es posible que la variabilidad interindividual en la respuesta al clopidogrel a causa de los polimorfismos del citocromo P450 (por ejemplo, alelo de función reducida del CYP2C19) sea el factor más importante (87).

BLOQUEADORES MÁS POTENTES DEL RECEPTOR DE DIFOSFATO DE ADENOSINA P2Y₁₂

Para superar estas limitaciones del clopidogrel, se han desarrollado bloqueadores más potentes del receptor de difosfato de adenosina P2Y₁₂, como el prasugrel o el ticagrelor (88). Los ensayos TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*) y PLATO (*A Study of PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*) se diseñaron para determinar si el prasugrel o el ticagrelor, que se caracterizan por una mayor potencia y una menor variabilidad de la respuesta, son superiores al clopidogrel en la prevención de los eventos isquémicos y la muerte, en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (SCA) (el prasugrel tan solo en aquellos a los que se practica una ICP programada) (89, 90). Sin que hubiera ninguna diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa, el prasugrel (tienopiridina irreversible y profármaco) produjo reducciones superiores de los eventos isquémicos a los 6 a 15 meses de tratamiento, incluida una disminución de la TS (2,4% frente a 1,1%; p < 0,001), pero a costa de un aumento del riesgo de hemorragia mayor (89).

En cambio, el ticagrelor (no tienopiridina, reversible, antagonista de acción directa del receptor de difosfato de adenosina P2Y₁₂) redujo significativamente la variable de valoración isquémica principal a los 12 meses, que incluía la TS (1,3% frente a 1,9%; p = 0,009), sin que hubiera un aumento de la tasa global de hemorragias mayores, pero con un incremento en la tasa de hemorragias mayores no relacionadas con la intervención (90). En general, se prefiere el empleo de estos fármacos al del clopidogrel en los

pacientes con un SCA y un riesgo de hemorragia bajo, con independencia de la respuesta plaquetaria (8, 88).

Carecemos de estudios con una potencia estadística adecuada en los que se haya comparado la potencia antiagregante plaquetaria del prasugrel con la del ticagrelor a lo largo de todo el periodo de mantenimiento y los resultados de los estudios pequeños han sido poco uniformes (91). El estudio PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*), que es el ECA más grande realizado hasta la fecha (N = 1230) para evaluar el beneficio obtenido en cuanto a los resultados clínicos con prasugrel en comparación con ticagrelor, no observó ninguna diferencia significativa en la TS definitiva (0,5% frente a 0,9%, respectivamente; OR: 0,56; IC del 95%: 0,13 a 2,35; p = 0,428) en un plazo de 30 días (92). Es de destacar que la inclusión en el estudio se interrumpió prematuramente por futilidad (se había diseñado para el seguimiento de 2500 pacientes con IM durante 1 año) (92), y no se dispone todavía de resultados a largo plazo.

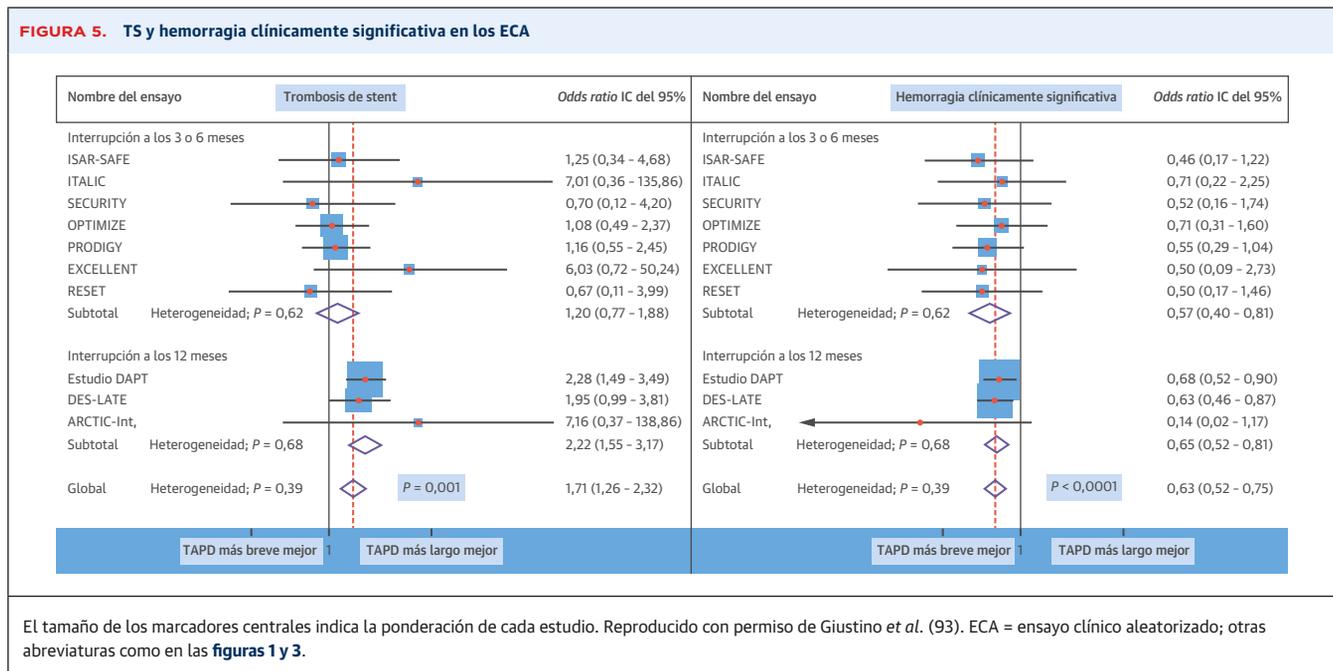
TAPD DE CORTA FRENTE A LARGA DURACIÓN. Tradicionalmente, el papel principal del TAPD en los implantes de *stents* ha sido la protección frente a los efectos adversos de la presencia de un cuerpo extraño trombógeno en el interior de la arteria hasta que se ha completado una reendotelización plena (es decir, en los SMSR), y durante un período de tiempo mayor, para “mantener la seguridad” de los efectos antirreestenóticos de los SFA. Esto reduciría la aparición de TS tanto tempranas como tardías. Sin embargo, continúa existiendo un intenso debate acer-

ca de los beneficios del empleo del TAPD más allá de 1 año tras la ICP, para mitigar la incidencia de TSMT en los pacientes con SFA-2G (8, 88). De igual modo, no se conoce la duración óptima del TAPD en los pacientes tratados con los BVS actuales, que podría ser más prolongada (8).

Varios ECA realizados con criterios de inclusión, situaciones clínicas y *stents* diferentes han examinado los beneficios del empleo de una duración menor (3 o 6 meses) con los del uso de una duración mayor (12 o 24 meses) del TAPD. Además, en otros estudios se han comparado también las ventajas clínicas de un período de 12 meses de TAPD en comparación con las de un período más prolongado (>12 meses) (tabla 3 online).

Los metanálisis de estos ECA indicaron que un TAPD prolongado de más de 12 meses reduce los eventos trombóticos en comparación con una pauta de 12 meses, pero a costa de un mayor riesgo de hemorragias mayores (figura 5) (93). Es de destacar que, puesto que la mortalidad por cualquier causa no pudo prevenirse de manera clara con un TAPD prolongado (o llegó incluso a aumentar), parece que los eventos trombóticos que se pueden prevenir con un TAPD prolongado podrían ser lo que se han denominado “*infarctlets*” (pequeños infartos) o “*strokelets*” (pequeños ictus).

Con el empleo de los datos obtenidos en algunos de estos estudios, Giustino et al. (93) observaron una interacción significativa entre la generación de los SFA y la duración del TAPD respecto al riesgo de TS. Así, el efecto beneficioso de prolongar el TAPD más allá de los 6 meses en cuanto a la reducción de la TS fue significativo en los pacientes tratados con los SFA-1G (2,4% frente a 0,6%;



$p < 0,05$), pero no lo fue con los actuales SFA-2G (0,6% frente a 0,4%; $p = n.s.$) (93).

El ensayo SENIOR (*Short Duration of Dual antiplatelet Therapy With Synergy II Stent in Patients Older Than 75 Years Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization*) recientemente publicado respalda los resultados de este análisis. En pacientes ancianos (edad >75 años), que tienen de manera inherente un riesgo elevado de hemorragia, una estrategia basada en combinar un SFA-PB (stent SYNERGY) con una duración corta del TAPD (1 y 6 meses para la enfermedad coronaria estable y el SCA, respectivamente) fue igual de segura que la de un SMSR más una duración del TAPD similar, por lo que respecta a las tasas de TS y de hemorragia, con una reducción significativa de la RLD en el seguimiento a 1 año (94).

COMPROMISO ENTRE EL RIESGO ISQUÉMICO Y EL HEMORRÁGICO: LAS PUNTUACIONES “DAPT” Y PRECISE-DAPT. La identificación de pacientes concretos en los que pueda ser beneficioso el empleo de un TAPD breve, largo o ampliado tras el implante del stent, en vez de una indicación generalizada, podría ser la respuesta a este dilema de seguridad y eficacia. Recientemente, los investigadores del ensayo DAPT han elaborado la “puntuación de riesgo DAPT”, con una predicción simplificada de la variable de valoración combinada formada por el IM y la TS (modelo de isquemia) y de la hemorragia moderada/grave según el GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) (modelo de hemorragia) en los 18 meses siguientes a la conclusión de forma segura de una tanda de TAPD de 12 meses (95). En la población del estudio DAPT, se observó un “claro gradiente del efecto” con un valor de corte de 2 (figura 6).

Sin embargo, esta estrategia no puede aplicarse de manera más temprana, en el momento de iniciar el tratamiento, para elegir una duración inferior a 12 meses en los pacientes con un riesgo hemorrágico elevado. Para superar esta limitación, un instrumento estandarizado (una puntuación de riesgo de 5 ítems) elaborada por Costa et al. (96) predice la hemorragia extrahospitalaria en los pacientes tratados con una ICP y facilita, por lo tanto, la definición de la duración óptima del TAPD en el momento de implantar el stent (figura 6).

Estas herramientas clínicas complementarias pueden ayudar a los clínicos a personalizar la duración del TAPD al identificar a los pacientes en los que puede obtenerse un beneficio clínico neto con un TAPD breve, largo o ampliado tras el implante del stent.

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS Y PREVENCIÓN DE LA TS

La prevención de la hemorragia tras el implante del stent tiene una repercusión importante en la prevención de la TS

y en la mortalidad (97). Tras una pérdida hemática aguda, se produce un aumento del riesgo de TS, presumiblemente a causa de la rápida formación de plaquetas inmaduras, de mayor tamaño, más densas y más reactivas (98).

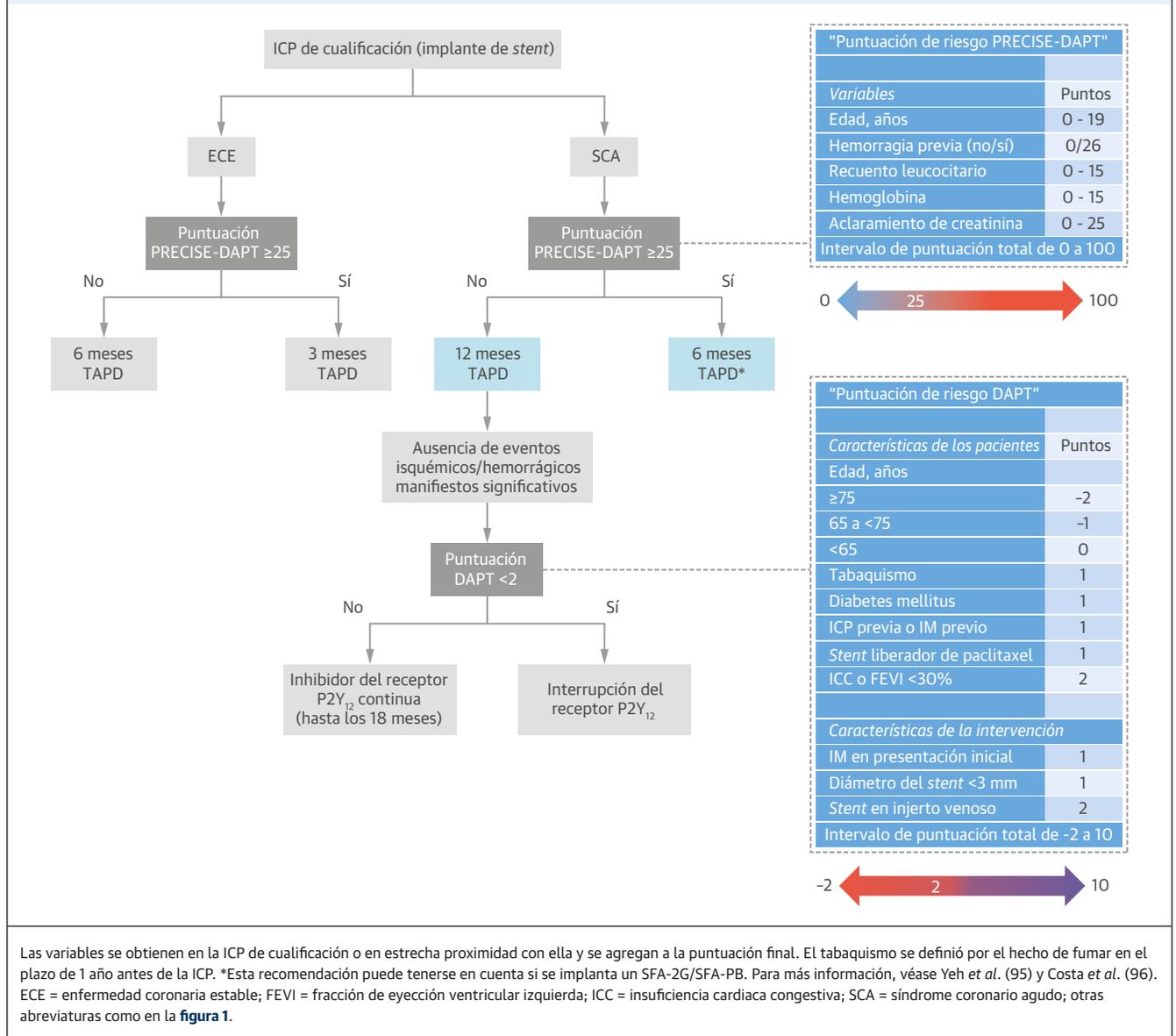
Los datos obtenidos del *National Cardiovascular Data Registry* indicaron que la tasa de hemorragias mayores tras la ICP es de un 1,7%, y que alrededor de la mitad tienen su origen en el lugar de acceso arterial y la otra mitad en otras localizaciones, las más frecuentes en el tubo digestivo (99). La incorporación progresiva de la vía de acceso radial en la práctica intervencionista ha reducido drásticamente los casos de hemorragia mayor (en su mayor parte de hemorragias asociadas al acceso vascular) en comparación con lo que sucede con el acceso femoral (100). Por otro lado, el control de los factores de riesgo hemorrágico modificables (por ejemplo, hipertensión, uso concomitante de fármacos antiinflamatorios, tratamiento de la gastritis) es de capital importancia para la prevención a largo plazo de los eventos hemorrágicos no originados en la zona de acceso (101).

El tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en presencia de un implante de stent reciente plantea siempre un importante dilema. Aunque la agregación plaquetaria inhibida por el ácido acetilsalicílico puede restablecerse tras la transfusión de 2 a 5 unidades de plaquetas, resulta más difícil restablecer la función plaquetaria dependiente del difosfato de adenosina tras el empleo de un inhibidor oral (101). En los pacientes a los que se administra clopidogrel o prasugrel, las transfusiones de plaquetas pueden restablecer la función plaquetaria tan solo de 4 a 6 horas después de la última toma del fármaco (102). Sin embargo, en los pacientes tratados con ticagrelor, pueden ser necesarias ≥ 24 h de eliminación del fármaco para que las plaquetas trasfundidas puedan restablecer la competencia hemostática (101). El efecto antitrombótico rápidamente reversible del canagrelor facilitaría la aplicación de una hemostasia rápida en caso de sangrado, simplemente “apagando” el bloqueo del receptor P2Y₁₂. Además, este fármaco permite a los médicos abordar la hemorragia de manera más conservadora si hay un riesgo elevado de TS (es decir, evitar el uso de transfusiones de plaquetas al tiempo que se mantiene inhibida la vía del TxA₂), con lo que se mantiene como mínimo una cierta protección del stent recién implantado. En la figura 7 se propone un algoritmo para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas.

CONCLUSIONES

Los 40 años de historia de la ICP están marcados por intentos continuados de reducir la TS y la RES. Aunque los SFA-1G redujeron la reestenosis asociada a los SMSR, hubo un aumento significativo de las TST que eclipsó este éxito. La reendotelización retardada, la inflamación cró-

FIGURA 6. Algoritmo combinado propuesto con el empleo de las puntuaciones de PRECISE-DAPT y DAPT para el manejo de la duración del TAPD tras el implante del stent



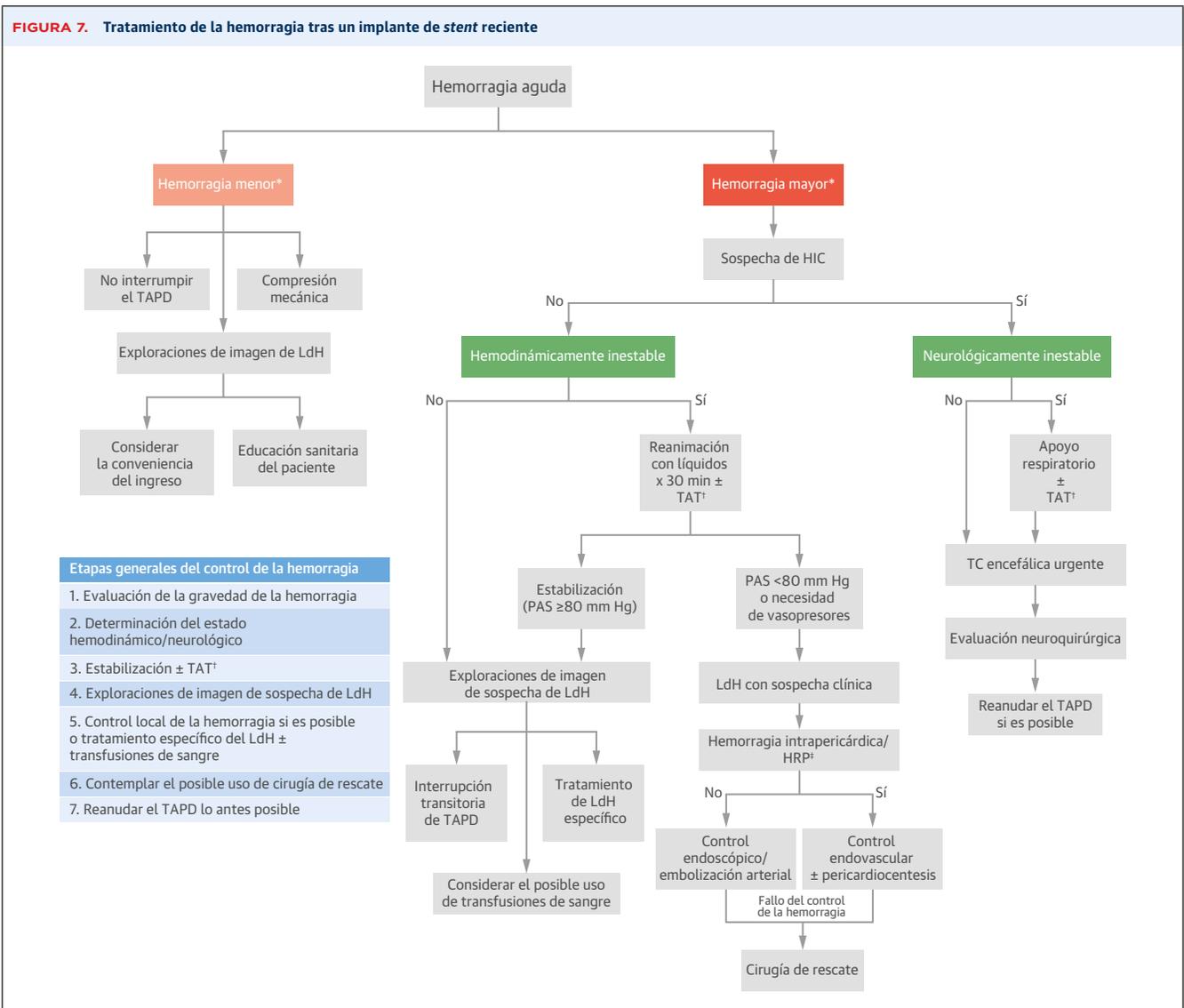
nica y la NA y la MS de aparición tardía se consideran las principales causas subyacentes en asociación con la TST/TSMT y se producen en relación con el tratamiento anti-proliferativo empleado.

El dogma de que los polímeros duraderos tienen un papel importante en el aumento de las tasas de TST/TSMT ha sido puesto en duda con el empleo de los SFA-2G. La notable superioridad de los SLE-CoCr/SLE-PtCr respecto a casi todos los demás SFA podría tener su origen en las propiedades únicas favorables de los fluoropolímeros permanentes utilizados en estos stents. Los SFA de polímero biodegradable con struts menos gruesos pueden ser una alternativa a los SFA-2G actuales.

Los BVS se encuentran todavía en su primera infancia, pero ciertamente abren el siguiente gran capítulo de la cardiología intervencionista. Sin embargo, el aumento de la TD va en contra de la "permanencia de estos dispositivos de acción transitoria" en el arsenal de herramientas terapéuticas. Es de esperar que se disponga pronto de nuevas generaciones de BVS poliméricos, con unos materiales más resistentes, struts menos gruesos y una mejor cinética de reabsorción.

El equilibrio entre eventos hemorrágicos y trombóticos con el TAPD prolongado parece ser más complejo. Con los SFA-2G, 6 meses de TAPD parecen ser suficientes para prevenir la mayoría de las TS. La aplicación de las

FIGURA 7. Tratamiento de la hemorragia tras un implante de stent reciente



La retirada de 1 o ambos fármacos antiagregantes plaquetarios debe considerarse siempre puesto que sitúa al paciente en un riesgo considerable de TS. Tratar la hemorragia localmente si es posible (por ejemplo, compresión en LdH, endoscopia, endovascular). *La hemorragia mayor incluye las siguientes: intracraneal, HRP, hemorragia que causa una incapacidad clínicamente relevante (por ejemplo, hemorragia intraocular con pérdida de visión), hemorragia que causa shock hipovolémico o hipotensión grave y debe sospecharse en presencia de un uso de GP IIb/IIIa. La hemorragia menor incluye las siguientes: GI, hemorragia de tracto GU, intraarticular, intramuscular, superficial, etc., pero no cumple los criterios de hemorragia mayor. †El tratamiento antitrombótico (TAT) puede incluir lo siguiente: suspender las infusiones intravenosas (por ejemplo, cangrelor, inhibidores de GP IIb/IIIa), infusión de antidotos antitrombóticos (por ejemplo, protamina, vitamina K, antidotos específicos, plasma fresco congelado, etcétera) y transfusiones de plaquetas. A diferencia de los anticoagulantes, no hay antidotos para los inhibidores plaquetarios. Las transfusiones de plaquetas se han utilizado ampliamente para mejorar la función plaquetaria en este contexto, pero no está claro el beneficio que pueda aportar. ‡Traslado urgente al laboratorio de cateterismo para coronariografía y control endovascular de la hemorragia, o perforación coronaria no detectada (más pericardiocentesis). GI = gastrointestinal; GP = glicoproteína; GU = genitourinario; HIC = hemorragia intracraneal; HRP = hemorragia retroperitoneal; LdH = lugar de la hemorragia; PAS = presión arterial sistólica; TC = tomografía computarizada; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

puntuaciones PRECISE-DAPT y DAPT puede ayudar a los clínicos a personalizar la decisión respecto a la duración del TAPD. Los cardiólogos deben conocer cómo prevenir y tratar las complicaciones hemorrágicas tras el implante de un stent, al tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de TS.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Luis A. Guzmán, Department of Cardiology, Virginia Commonwealth University, 1200 East Broad Street, 5th Floor, West Wing, Room #526, Richmond, Virginia 23298, Estados Unidos. Correo electrónico: luis.guzman@vcuhealth.org.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
2. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71.
3. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
5. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
6. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Lipinski MJ, Vetrovec GW. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J* 2007;28:1057-65.
7. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198-206.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:34-78.
9. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
10. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1915-21.
11. Kang SH, Chae IH, Park JJ, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1203-12.
12. Ali ZA, Gao RF, Kimura T, et al. Three-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation* 2018;137:464-79.
13. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:921-31.
14. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
15. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kapfenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
16. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
17. George BS, Voorhees WD 3rd, Roubin GS, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-43.
18. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
19. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
20. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999;100:789-92.
21. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Circulation* 2004;109:340-4.
22. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55; discussion 1455.
23. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
24. Galloe AM, Kelbaek H, Thuesen L, et al. 10-year clinical outcome after randomization to treatment by sirolimus- or paclitaxel-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:616-24.
25. Capranzano P, Dangas G. Late stent thrombosis: the last remaining obstacle in coronary interventional therapy. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:408-17.
26. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J* 2016;37:1208-16.
27. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation* 2017;136:1007-21.
28. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation* 2016;133:650-60.
29. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
30. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:12-20.
31. Takano M, Yamamoto M, Xie Y, et al. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart* 2007;93:1353-6.
32. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;113:414-9.
33. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115:2426-34.
34. Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1355-67.
35. Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation* 2001;104:1320-5.
36. Shah VM, Mintz GS, Apple S, Weissman NJ. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2002;106:1753-5.
37. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:1172-80.
38. Foin N, Gutierrez-Chico JL, Nakatani S, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:180-9.
39. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.
40. Chen JP. Safety and efficacy of the drug-eluting stent: a double-edged sword? *South Med J* 2008;101:174-8.
41. Hillen U, Haude M, Erbel R, Goos M. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 2002;47:353-6.
42. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175-81.
43. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
44. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J* 2015;36:2147-59.

45. Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:660-6.
46. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Jacobi F, et al. Five-year optical coherence tomography in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with bare-metal versus everolimus-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9.
47. Lee SY, Hur SH, Lee SG, et al. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001878.
48. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6:914-22.
49. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:751-62.
50. Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Kimura T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 2015;116: 187-94.
51. Kaiser C, Galatiús S, Erne P, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
52. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:1242-52.
53. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and baremetal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2496-507.
54. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;387:357-66.
55. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, et al. Comparison of vascular response between everolimus-eluting stent and bare metal stent implantation in ST-segment elevation myocardial infarction assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:513-20.
56. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
57. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
58. Iqbal J, Serruys PW, Silber S, et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8: e002230.
59. Park KW, Kang SH, Kang HJ, et al. A randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stents versus cobalt chromium-based Zotarolimus-Eluting stents in all-comers receiving percutaneous coronary intervention: HOST-ASSURE (harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery stenosis-safety & effectiveness of drug-eluting stents & anti-platelet regimen), a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2805-16.
60. Sen H, Lam MK, Lowik MM, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with resolute integrity and Promus element stents: 2-year follow-up of the DUTCH PEERS (DURable Polymer-Based STent CHallenge of Promus ElemEnt Versus ReSolute Integrity) Randomized Trial (TWENTE II). *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:889-99.
61. Meredith IT, Teirstein PS, Bouchard A, et al. Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol* 2014;113:1117-23.
62. Piccolo R, Stefanini GG, Franzone A, et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8: e002223.
63. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6: 777-89.
64. Vlachoianis GJ, Smits PC, Hofma SH, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abulminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1215-21.
65. Kaiser C, Galatiús S, Jeger R, et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial. *Circulation* 2015;131:74-81.
66. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 2014;35:2021-31.
67. Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention* 2016;11:1372-9.
68. Zbinden R, Piccolo R, Heg D, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable-polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization: 2-year results of the BIOSCIENCE Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003255.
69. von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (BIORESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2607-17.
70. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002372.
71. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011; 123:779-97.
72. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization. *Circulation* 2016;134: 168-82.
73. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373: 1905-15.
74. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2015;10:1144-53.
75. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: the ABSORB III trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2852-62.
76. Dudek D, Rzeszutko L, Onuma Y, et al. Vasomotor response to nitroglycerine over 5 years follow-up after everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10:786-95.
77. Bangalore S, Bezerra HG, Rizik DG, et al. The state of the absorb bioresorbable scaffold: consensus from an expert panel. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:2349-59.
78. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 2863-74.
79. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, et al. Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: the INVEST registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2330-44.
80. Chan CY, Wu EB, Yan BP. Very late bioresorbable scaffold thrombosis caused by intraluminal scaffold dismantling. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1844-7.

- 81.** Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- 82.** van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-409.
- 83.** Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714-21.
- 84.** Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
- 85.** Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382: 614-23.
- 86.** Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
- 87.** Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008;9:1251-9.
- 88.** Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
- 89.** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001-15.
- 90.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-57.
- 91.** Kerneis M, Silvain J, Abtan J, et al. Platelet effect of prasugrel and ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:502-10.
- 92.** Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016;134: 1603-12.
- 93.** Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1298-310.
- 94.** Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.
- 95.** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
- 96.** Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.
- 97.** Seropian IM, Angiolillo DJ, Zenni MM, Bass TA, Guzman LA. Should endovascular approach be the first line of treatment for retroperitoneal bleeding with hemodynamic shock following percutaneous intervention? A case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:104-11.
- 98.** Freyhofner MK, Gruber SC, Grove EL, Weiss TW, Wojta J, Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost* 2015;114:459-68.
- 99.** Chhatrwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2013;309:1022-9.
- 100.** Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-9.
- 101.** Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
- 102.** Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013;11:100-6.

PALABRAS CLAVE polímeros biodegradables, armazón vascular bioabsorbible, hemorragia, stent farmacológico, intervención coronaria percutánea, reestenosis de stent, trombosis de stent

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

COMENTARIO EDITORIAL

Intervencionismo coronario: cuatro décadas de progreso

Fernando Alfonso, Javier Cuesta, Fernando Rivero

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en los países desarrollados. Entre ellas destaca la cardiopatía isquémica como causa fundamental de morbi-mortalidad en nuestra sociedad. El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) ha logrado consolidarse como la primera estrategia de revascularización coronaria para la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica (1). Para ello, desde que se inició hace ya 4 décadas (2), el ICP ha realizado un apasionante y vertiginoso viaje (3). Este periplo puede compararse al que en la Odisea realizó Ulises pasando entre Charybdis y Scylla. Este es precisamente el símil utilizado por Torrado et al (3) en su excelente artículo de revisión publicado en este número de *JACC en Español*. En su ya larga andadura el ICP ha luchado con éxito contra múltiples amenazas y ha superado numerosos obstáculos. Para evitar el riesgo de reestenosis (Charybdis) a veces nos hemos acercado demasiado al peligro de trombosis (Scylla) y, a su vez, al intentar eludirlo, hemos incrementado el riesgo de sangrado (3). En este escenario conseguir el equilibrio perfecto es un difícil compromiso y un verdadero reto que siempre debe afrontarse de forma individualizada atendiendo a las características particulares de cada paciente. Debemos seguir progresando en este interesante viaje, en el que sin duda nos sorprenderán nuevas dificultades, pero al superarlas, encontraremos el mejor camino para seguir avanzando.

El artículo de revisión de Juan Torrado, del grupo de Luis Guzmán (Richmon, Virginia, EEUU), repasa detalladamente los principales hitos ocurridos en el ICP durante estas 4 décadas (3). En él se explican los 4 avances más significativos, que han representado verdaderos cambios de paradigma y que muchos han considerado como auténticas "revoluciones" dentro de la cardiología intervencionista. La angioplastia simple con balón, los stents metálicos convencionales (ST), los stents farmacoactivos (STF) y los dispositivos vasculares bioreabsorbibles (DVB), sin duda, representan los hitos más importantes

del ICP hasta el momento (3). Estos avances se explican atendiendo a su influencia sobre los 3 fenómenos clave desde el punto de vista patofisiológico a los que antes hemos aludido: la reestenosis, la trombosis y el sangrado (3). Hay que destacar que esta revisión incorpora unas excelentes ilustraciones que resumen, de forma muy didáctica, todas las fases evolutivas del ICP y de la reparación vascular (3).

La primera angioplastia coronaria con balón, realizada por Andreas Grüntzing en 1977, representó el nacimiento del ICP (2,4). Los buenos resultados de esta técnica favorecieron su utilización en casos progresivamente más complejos pero dos limitaciones importantes, el riesgo de oclusión vascular aguda y el de reestenosis tardía, limitaron su mayor expansión inicial (2,4). Ambos problemas condicionaron que, una década después, se introdujeran los ST coronarios metálicos convencionales que lograron reducir de forma significativa ambos problemas (5,6). Inicialmente los ST fueron reservados para el tratamiento de complicaciones agudas de la angioplastia con balón (4-6). Los ST garantizaban un excelente resultado angiográfico inmediato y evitaban el problema de la disección coronaria. Sin embargo, al ser metálicos, eran inherentemente trombogénicos y este riesgo persistía a pesar de utilizarlos con diferentes combinaciones de fármacos antitrombóticos (5-8). La introducción y optimización de la doble terapia antiagregante y la mejoría en las técnicas de implantación (con la utilización sistemática de altas presiones de inflado) permitieron reducir de forma drástica el riesgo de trombosis aguda y subaguda (7,8). Debemos recordar que los ST producen un mayor daño vascular y, consecuentemente, inducen una mayor respuesta de hiperplasia neointimal que la angioplastia simple con balón (6). Sin embargo, la mayor ganancia luminal aguda del ST compensa con creces la reducción luminal tardía causada por la hiperplasia neointimal. De esta forma, el beneficio neto, en cuanto a luz final en el seguimiento, es claramente favorable a los ST (6). Además, los ST previenen tanto el retroceso elás-

tico precoz como tardío, factores que también limitaban los resultados de la angioplastia simple con balón. Estos fenómenos condicionan que los resultados angiográficos precoces y tardíos del ST sean superiores a la angioplastia con balón (5,6).

Los ST farmacoactivos STF representaron, hace ya dos décadas, otra verdadera revolución en la cardiología intervencionista (9). Los STF consiguen los mismos resultados mecánicos que los ST metálicos convencionales pero, al incorporar una potente droga antiproliferativa (inicialmente sirolimus y paclitaxel), reducen de forma drástica la hiperplasia neointimal. De hecho, en lesiones favorables la tasa de reestenosis durante el seguimiento era prácticamente despreciable y, en su momento, se consideró que estos dispositivos constituían el sueño del cardiólogo intervencionista hecho realidad (9). Sin embargo, los STF no eliminaban por completo la posibilidad de reestenosis tardía especialmente cuando se utilizaban en el tratamiento de pacientes con características clínicas y anatómicas cada vez más complejas (9-10). Por otro lado, la drástica inhibición de la proliferación neointimal de los STF tenía como corolario un retraso en su endotelización. Este problema, el retraso de la reparación vascular, podría favorecer la aparición de una trombosis muy tardía (>1 año) del STF, circunstancia francamente excepcional con la angioplastia con balón o con los ST metálicos convencionales (8-10). La trombosis tardía y muy tardía del STF es muy rara pero de gran relevancia clínica ya que sus consecuencias pueden ser devastadoras. Este nuevo problema aconseja prolongar la duración del doble tratamiento antiplaquetario a 1 año y utilizar fármacos antiplaquetarios más potentes, para intentar proteger el periodo de tiempo durante el cual los STF todavía eran vulnerables (10). A su vez, esto aumentó el riesgo de sangrado. En este escenario de duda se produjo una disminución temporal en el grado de penetración de los STF en la práctica clínica (9,10).

El desarrollo de STF de segunda generación, con plataformas más finas y resistentes (por ejemplo de cromocobalto) y con polímeros más biocompatibles (por ejemplo ejemplo fluoropolímeros), completamente biodegradables, o incluso sin polímero y, además, con fármacos mucho más evolucionados (derivados limus), logro superar las limitaciones de los STF de primera generación (9,10). Podemos resumir este cambio diciendo que los STF de segunda generación son más eficaces (reducción riesgo de reestenosis) y seguros (reducción del riesgo de trombosis) que los STF de primera generación (11). Aunque algunos de los STF más recientes ya han sido etiquetados incluso como de tercera generación la verdad es que sus aportaciones reales sobre algunos STF de segunda generación, todavía no están del todo claras (9).

Una estrategia muy utilizada en estos nuevos STF es administrar el fármaco mediante polímeros totalmente

biodegradables (9,10). Así, una vez realizada su función el polímero desaparece por completo de la pared vascular en la que únicamente quedara el armazón metálico. La idea es evitar posibles complicaciones derivadas de la presencia indefinida del polímero en la pared vascular, especialmente cuando este polímero no es totalmente biocompatible. Algunos estudios habían detectado ocasionales reacciones tóxicas vasculares, con inflamación local y fenómenos de alergia al polímero, que en algunos pacientes producía una mala-aposición adquirida del dispositivo y que eventualmente favorecía la aparición de trombosis muy tardía en los STF de primera generación. Aunque tanto desde el punto de vista conceptual como patofisiológico estos nuevos STF con polímero biodegradable son muy atractivos, su beneficio clínico todavía sigue siendo controvertido. De hecho, muchos estudios no han logrado demostrar una reducción en el riesgo de trombosis tardía con respecto a los STF con polímero permanente más aceptados. En otros estudios, aunque la tasa global de trombosis del stent es similar, con la utilización de algunos de los nuevos STF con polímero biodegradable se ha detectado ya un beneficio en cuanto a la trombosis muy tardía. Probablemente todavía es necesario un mayor tiempo de seguimiento para confirmar estas expectativas (9,10). En la misma situación se encuentran los STF sin polímero, que permiten administrar la droga directamente desde la plataforma metálica. El concepto no solo es muy atractivo sino que su seguridad y eficacia también ha sido demostrada. Sin embargo, de nuevo hacen falta nuevos estudios para conocer si sus resultados clínicos son superiores a los STF con polímero permanente (9).

La última revolución en el intervencionismo coronario ha sido la aparición, hace muy pocos años, de los DVB (12,13). Estos dispositivos terminan desapareciendo completamente de la pared vascular una vez que han cumplido su función temporal de andamiaje y administración local del fármaco. De esta forma el segmento coronario tratado quedaría finalmente libre de todo cuerpo extraño. Teóricamente, el segmento vascular tratado conseguiría restaurar las funciones fisiológicas de vasodilatación o vasoconstricción ante diferentes estímulos. Además, también podría reaccionar de nuevo y adaptarse crónicamente a los cambios en las condiciones de flujo y las fuerzas locales de cizallamiento. Teóricamente esto permitiría recuperar algunos aspectos positivos de la fisiología vascular como el remodelado arterial e incidir favorablemente en la regresión de la placa de ateroma. Por otro lado la desaparición de sus elementos estructurales liberaría a las ramas laterales "enjauladas" durante su implantación y evitaría problemas de elementos del dispositivo protruyendo crónicamente en los ostium coronarios o permanentemente mal adosados sobre la pared vascular. Finalmente, la visualización de la anatomía coronaria con técnicas de imagen no invasivas no

estaría limitada por los importantes artefactos generados por los stents metálicos (9,12).

Existen varios tipos de DVB, pero el más desarrollado y estudiado ha sido el DVB con un polímero y plataforma derivados del ácido poliláctico (9,12,13). Este DVB polimérico se termina hidrolizando y degradando mediante el ciclo de Krebs en CO_2 y H_2O . Los primeros registros de este DVB en pacientes cuidadosamente seleccionados mostraron unos excelentes resultados clínicos. Sin embargo, ya desde el principio de su utilización se apreció que, por el mayor grosor de sus elementos (necesario para lograr una fuerza radial similar a la de los stents metálicos) y sus características plásticas, era menos tolerantes (incluso presentaban fenómenos de fractura) ante errores en la implantación o dificultades en anatomías complejas, por lo que su planificación y manejo debían de ser especialmente cuidadosos. Posteriormente, diferentes estudios aleatorizados que compararon *head-to-head* sus resultados clínicos con los obtenidos con los mejores STF disponibles, también mostraron resultados muy similares en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, a medida que el tiempo de seguimiento de estos estudios fue mayor y, sobre todo, al poder evaluar conjuntamente todos los datos disponibles de los estudios realizados en meta-análisis adecuados se apreció que estos DVB obtenían unos resultados ligeros –pero significativamente– inferiores a los obtenidos con los STF de última generación (14,15). Así, se demostró de forma convincente que los DVB proporcionaban resultados angiográficos agudos y tardíos ligeramente inferiores. Mucho más preocupante fue la constatación de que, clínicamente, estos DVB se asociaban a una mayor necesidad de revascularización de la lesión tratada y, sobre todo, a una mayor tasa de trombosis (14,15). La sorpresa fue que el riesgo de trombosis no solo fue mayor durante el primer año, sino también posteriormente (16). Parece que en la clínica estos dispositivos tardan más en desaparecer de la pared del vaso de lo que se estimaba. Además su disolución programada ocasionalmente puede favorecer fenómenos de desmantelamiento de parte de sus estructuras en la luz vascular, lo que explicaría el mayor riesgo de trombosis tardía (16). Todo ello finalmente condicionó la retirada del mercado de este primer DVB polimérico. Sin embargo, esta estrategia de tratamiento sigue estudiándose muy activamente hoy en día con dispositivos desarrollados con diferentes tecnologías y también se esperan nuevas generaciones del DVB polimérico inicial. Otros DVB, que no son poliméricos sino basados en metales biocorrosibles (como el magnesio), están actualmente disponibles para uso clínico. A pesar de la decepción y preocupación causada por los malos resultados antes descritos siguen en marcha diferentes estudios para conocer mejor el valor real de esta nueva modalidad terapéutica. Para algunos críticos esta ha sido una revolución fallida mientras que otros in-

vestigadores más optimistas piensan que es una revolución todavía pendiente de completar (3).

En definitiva el ICP ha progresado de forma impresionante en estas últimas 4 décadas en gran medida debido a los avances descritos en la estrategia de tratamiento de las lesiones coronarias. Actualmente la angioplastia simple con balón se reserva únicamente para las contadas ocasiones en las que el operador prefiere no implantar un stent aunque esta técnica ha adquirido un renovado interés con la aparición de los balones farmacoactivos especialmente efectivos en el tratamiento de la reestenosis del stent (17). En la inmensa mayoría de los pacientes la técnica de elección es la implantación de un STF metálico de última generación (1,10). La seguridad y eficacia de estos dispositivos los convierten en el tratamiento de elección incluso para los pacientes con alto riesgo de sangrado en los que hasta hace poco tiempo se preferían los ST metálicos convencionales (10). Actualmente el uso rutinario de los DVB no puede recomendarse en la práctica clínica atendiendo a la evidencia disponible si bien pueden utilizarse dentro de estudios controlados de investigación.

Pero, aparte de los avances en las estrategias de tratamiento de las lesiones coronaria, también hemos asistido a importantes avances en el diagnóstico de la enfermedad coronaria que han ayudado a optimizar los resultados de la ICP. Las técnicas de fisiología intracoronaria nos permiten valorar con exactitud la repercusión funcional de las estenosis coronarias epicárdicas (18). Esto ha permitido diferir de forma segura el tratamiento de lesiones que no son hemodinámicamente significativas (18). A modo de homenaje histórico debemos recordar aquí que en las primeras angioplastias con balón también se medían inicialmente los gradientes translesionales antes y después de la dilatación (2,4). Por otra parte, las técnicas de imagen de diagnóstico intracoronario nos han permitido estudiar mejor el sustrato patofisiológico en la placa de ateroma subyacente y optimizar los resultados de la intervención. La ya clásica ecografía intravascular nos enseñó la importancia de optimizar los resultados morfológicos del stent durante la implantación. Más recientemente la tomografía de coherencia óptica –con una resolución 10 veces mayor– nos permite identificar incluso mínimas anomalías estructurales durante el ICP. Estas técnicas se han demostrado especialmente útiles para diagnosticar y corregir los problemas causantes del fracaso de los stents, tanto la reestenosis como la trombosis (10). Además, con la tomografía de coherencia óptica podemos visualizar, no solo la proliferación de la hiperplasia neointimal, sino también la formación de placas de ateroma dentro del stent (neointerioresclerosis) que parecen ser una causa importante de trombosis muy tardía (19-21).

No podemos acabar sin resumir las mejorías en el tratamiento antiagregante y en las estrategias encaminadas a reducir el riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado a

nivel de la zona de acceso vascular se ha reducido drásticamente con el uso generalizado de la vía radial, tanto en procedimientos diagnósticos como durante el ICP (1). Al mismo tiempo el uso de nuevos fármacos antiagregantes, como el ticagrelor y prasugrel, ha permitido reducir de forma importante las complicaciones isquémicas (10). La duración óptima del doble tratamiento antiagregante sigue siendo motivo de debate y de intensa investigación. Así, con los últimos STF disponibles el tiempo que es necesario mantener este tratamiento (por motivo del propio dispositivo) es cada vez menor (9,10). Sin embargo, de forma simultánea se están generando nuevas evidencias sobre el posible valor de utilizar fármacos antiagregantes más potentes o de mantenerlos durante más tiempo en diferentes subgrupos de pacientes con síndrome coronario agudo. En pacientes con infarto agudo de miocardio previo prologar la doble antiagregación más de un año reduce significativamente el riesgo isquémico aunque a expensas de aumentar el riesgo de sangrado (10,22). En este sentido se ha propuesto la utilización de escalas específicas de riesgo (tanto de riesgo isquémico

como de riesgo de sangrado) que ayuden a tomar decisiones clínicas sobre la duración del tratamiento antiagregante de una forma más individualizada (22). El objetivo final sería avanzar hacia una medicina personalizada (22).

El viaje del ICP continúa y las expectativas son inmejorables (3). Aunque como bien señalan Torrado et al (3) tenemos bien identificados los riesgos que se encuentran escondidos en Charybdis y Scylla, estos nos siguen acechando, por lo nunca debemos de bajar la guardia. Además, durante este viaje deberemos seguir muy atentos para identificar la aparición de nuevos peligros, detectarlos precozmente, y afrontarlos con éxito.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Fernando Alfonso. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP). Madrid. España. c/ Diego de León 62. Madrid 28006. Madrid. España. Correo electrónico: falf@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Serrador Frutos AM, Jiménez-Quevedo P, Pérez de Prado A, Pan Álvarez-Ossorio M. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 26th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2016). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Dec;70(12):1110-1120.
2. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
3. Torrado J et al. Reestenosis, trombosis del stent y complicaciones hemorrágicas. *JACC en Español*. Referencia cruzada.
4. Alfonso F, Scheller B. State of the art: balloon catheter technologies - drug-coated balloon. *EuroIntervention*. 2017 Aug 25;13(6):680-695.
5. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., Benestent Study Group. A comparison of balloonexpandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
7. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
8. Alfonso F. The "vulnerable" stent why so dreadful? *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2403-6.
9. Alfonso F. New drug-eluting stents: polymer-free, biodegradable polymers or bioabsorbable scaffolds? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun;66(6):423-6.
10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastner A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
11. Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 28;58(1):26-9.
12. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011 Feb 22;123(7):779-97.
13. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1905-15.
14. Casese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):537-44.
15. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017 Aug 19;390(10096):760-772.
16. Alfonso F, Cuesta J. Very Late Bioresorbable Vascular Scaffold Thrombosis: Smoke or Fire? *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jan 9;10(1):38-41.
17. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2659-73.
18. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engström T, Kääb S, Dambink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Juni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):250-259.
19. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
20. Joner M, Koppa T, Byrne RA, Castellanos MI, Lewerich J, Novotny J, Guagliumi G, Xhepa E, Adriaenssens T, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Tada T, Neumann FJ, Desmet W, Ten Berg JM, Gershlick AH, Feldman LJ, Massberg S, Kastrati A; Prevention of PRESTIGE Investigators. Neoatherosclerosis in Patients With Coronary Stent Thrombosis: Findings From Optical Coherence Tomography Imaging (A Report of the PRESTIGE Consortium). *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jul 23;11(14):1340-1350.
21. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, Radu MD, Joner M, Yu B, Jia H, Meneveau N, de la Torre Hernandez JM, Escaned J, Hill J, Prati F, Colombo A, di Mario C, Regar E, Capodanno D, Wijns W, Byrne RA, Guagliumi G; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: Endorsed by the Chinese Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018 May 22. doi: 10.1093/eurheartj/ehy285. [Epub ahead of print]
22. Alfonso F, Jiménez-Borreguero LJ. Optimizing dual antiplatelet therapy duration after myocardial infarction: evidence-based, precision, or personalized medicine? *Eur Heart J*. 2017 Apr 7;38(14):1056-1059.

SEMINARIO DE JACC: ECV EN ANCIANOS

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Enfermedad coronaria en pacientes de edad ≥ 80 años



Mahesh V. Madhavan, MD,^a Bernard J. Gersh, MB, CHB, DPHIL,^b Karen P. Alexander, MD,^c Christopher B. Granger, MD,^c Gregg W. Stone, MD^{a,d}

RESUMEN

La enfermedad coronaria (EC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad ≥ 80 años. No obstante, los pacientes de edad avanzada han estado habitualmente infrarrepresentados en los ensayos clínicos cardiovasculares. El conocimiento de la fisiopatología, la epidemiología y los medios óptimos de diagnóstico y tratamiento de la EC en los adultos ancianos es crucial para mejorar los resultados obtenidos en esta población de alto riesgo. En la asistencia de las personas de edad avanzada con EC es esencial un enfoque centrado en el paciente, que tenga en cuenta el estado de salud, la capacidad funcional y fragilidad, las capacidades cognitivas y las preferencias del paciente. La presente revisión sistemática se centra en la base de conocimientos actual, sus lagunas existentes y las futuras líneas de investigación en relación con la EC en los pacientes de edad ≥ 80 años. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2015-40) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

La enfermedad coronaria (EC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos ancianos (1). Una vez se ha manifestado la aterosclerosis coronaria, la edad es el factor más potente relacionado con la aparición de la enfermedad coronaria así como con su mortalidad (2). Se han identificado ciertas lagunas en el conocimiento en cuanto al diagnóstico y al tratamiento de la EC en esta población vulnerable (3, 4). En muchos estudios se ha excluido por completo a los pacientes de edad más avanzada o se

ha incluido tan solo a los de menor riesgo (5-7). A medida que aumenta la edad de la población mundial, se hace esencial elaborar mejores estrategias para el diagnóstico, el tratamiento y el cuidado crónico de los pacientes de edad avanzada con EC. El objetivo de esta revisión es describir y evaluar la base de conocimientos actualmente existente respecto a los factores de riesgo, la epidemiología, las estrategias de tratamiento y los resultados obtenidos en los pacientes con EC de edad ≥ 80 años.



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



^aNew York-Presbyterian Hospital and the Columbia University Medical Center, Nueva York, New York; ^bMayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; ^cDuke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; y la ^dCardiovascular Research Foundation, Nueva York, New York. El Dr. Madhavan ha recibido una subvención de investigación de la American Medical Association Foundation. El Dr. Gersh ha formado parte del comité de vigilancia de datos y seguridad de Mount Sinai St. Luke's, Boston Scientific Corporation, Teva Pharmaceutical Industries, St. Jude Medical, Janssen Research & Development, Thrombosis Research Institute, Duke Clinical Research Institute, Duke University, Kowa Research Institute, Cardiovascular Research Foundation y Medtronic; y ha actuado como consultor para Janssen Scientific Affairs, Xenon Pharmaceuticals y Sirtex Medical Limited. El Dr. Alexander ha recibido subvenciones de investigación para su centro de Gilead Sciences, Sanofi y GlaxoSmithKline. El Dr. Granger tiene contratos de investigación con AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Janssen Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceutical Company, GlaxoSmithKline, Medtronic Foundation, Pfizer, la Food and Drug Administration de Estados Unidos y los National Institutes of Health; y ha recibido pagos por consultoría/honorarios de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boston Scientific, GlaxoSmithKline, Pfizer, Lilly, Daiichi-Sankyo, Novartis Pharmaceutical Company, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Medtronic Foundation y Merck. El Dr. Stone ha declarado que no tiene relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 14 de diciembre de 2017, aceptado el 19 de diciembre de 2017.

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA EC EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En la **ilustración central** de este artículo se presentan los factores de riesgo clínicos, moleculares y biológicos, así como consideraciones terapéuticas específicas para la EC en los pacientes de edad avanzada. Los estudios de autopsias han demostrado una prevalencia elevada (~60%) de la EC obstructiva en los pacientes de edad ≥ 80 años, a menudo con características de una enfermedad avanzada (por ejemplo, calcificación [80% a 90%], enfermedad multivascular [~40%] y tortuosidad) (8, 9). La hipertensión, la dislipidemia, la diabetes, la insuficiencia renal y los antecedentes de tabaquismo son todos ellos factores de riesgo bien establecidos para la EC, que se dan con frecuencia en los pacientes de edad avanzada (10, 11). No está claro si la obesidad constituye o no un factor de riesgo para la EC en los pacientes ancianos, ya que algunos estudios sugieren un riesgo menor en los pacientes más obesos, fenómeno al que se le conoce como la “paradoja de la obesidad” (12).

Se cree que las vías del estrés oxidativo y la función mitocondrial, la estabilidad genómica y los cambios epigenéticos, el metabolismo lipídico, la matriz extracelular, la coagulación/hemostasia, la inflamación y la homeostasis endotelial desempeñan un papel importante en el envejecimiento vascular (**figura 1**) (13-15). Los factores de señalización pueden contribuir a producir el remodelado tanto macro como microvascular asociado a la edad, que da lugar a una disfunción miocárdica e isquemia en los pacientes ancianos (14).

Muchos de los factores de riesgo para la aterosclerosis, como el daño del ácido desoxirribonucleico por causas endógenas o exógenas, pueden causar una disfunción endotelial (**figura 1**) (14, 16). La disfunción endotelial, que se produce en parte a través de una reducción de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), favorece un deterioro de la mecánica vasodilatadora, una reducción de la capacidad de los vasos sanguíneos de responder adecuadamente a la lesión y un engrosamiento de la íntima, todo lo cual predispone a la EC (13, 14, 16). En los modelos preclínicos se han identificado proteínas específicas dependientes del nicotinamida-adenina-dinucleótido, denominadas sirtuinas (por ejemplo, la SIRT1) que son reguladoras importantes de la función y la homeostasis endotelial, y la disregulación de las sirtuinas puede dar lugar a una reducción de la producción de NO y una acumulación de especies moleculares de oxígeno reactivas (ROS), que en última instancia fomentan la senescencia vascular y la aparición de la aterosclerosis (14, 17-19). La senescencia de las células endoteliales y las células de músculo liso vascular, a través del acortamiento de los telómeros asociado a la edad, puede causar un mayor dete-

rioro estructural y funcional del endotelio (**figura 1**).

Se están utilizando estudios de genética y epigenética, transcriptómica, proteómica y metabolómica para identificar nuevos factores de riesgo y para caracterizar con precisión la EC y su progresión en las poblaciones de pacientes ancianos (20-23). Los cambios epigenéticos pueden dar lugar a cambios en la expresión de genes oxidantes e inflamatorios, fomentando con ello el envejecimiento cardiovascular (**figura 1**) (14). Determinados marcadores séricos, como la dehidroepiandrosterona, los factores de crecimiento fibroblásticos (por ejemplo, el FGF-23), el factor 15 de diferenciación del crecimiento y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en plasma, se han correlacionado con la aparición de eventos cardiovasculares en los individuos ancianos (24-27). Además, se está poniendo claramente de manifiesto el papel de la proteína C reactiva en la enfermedad cardiovascular (28, 29), y la demostración de una relación entre la proteína C reactiva, la carga de EC y los eventos cardiovasculares en los pacientes ancianos sugiere que hay un vínculo entre la inflamación y la aterosclerosis (30, 31).

Muchos de los factores de riesgo para la EC se asocian también a otros procesos patológicos en los individuos ancianos. Por ejemplo, la demencia tiene varios factores de riesgo en común con la EC (32), y la presencia de EC puede indicar un aumento del riesgo de demencia (32). La presencia de estos cambios asociados a la edad en otros sistemas orgánicos puede influir en el pronóstico y en los tratamientos cardiovasculares.

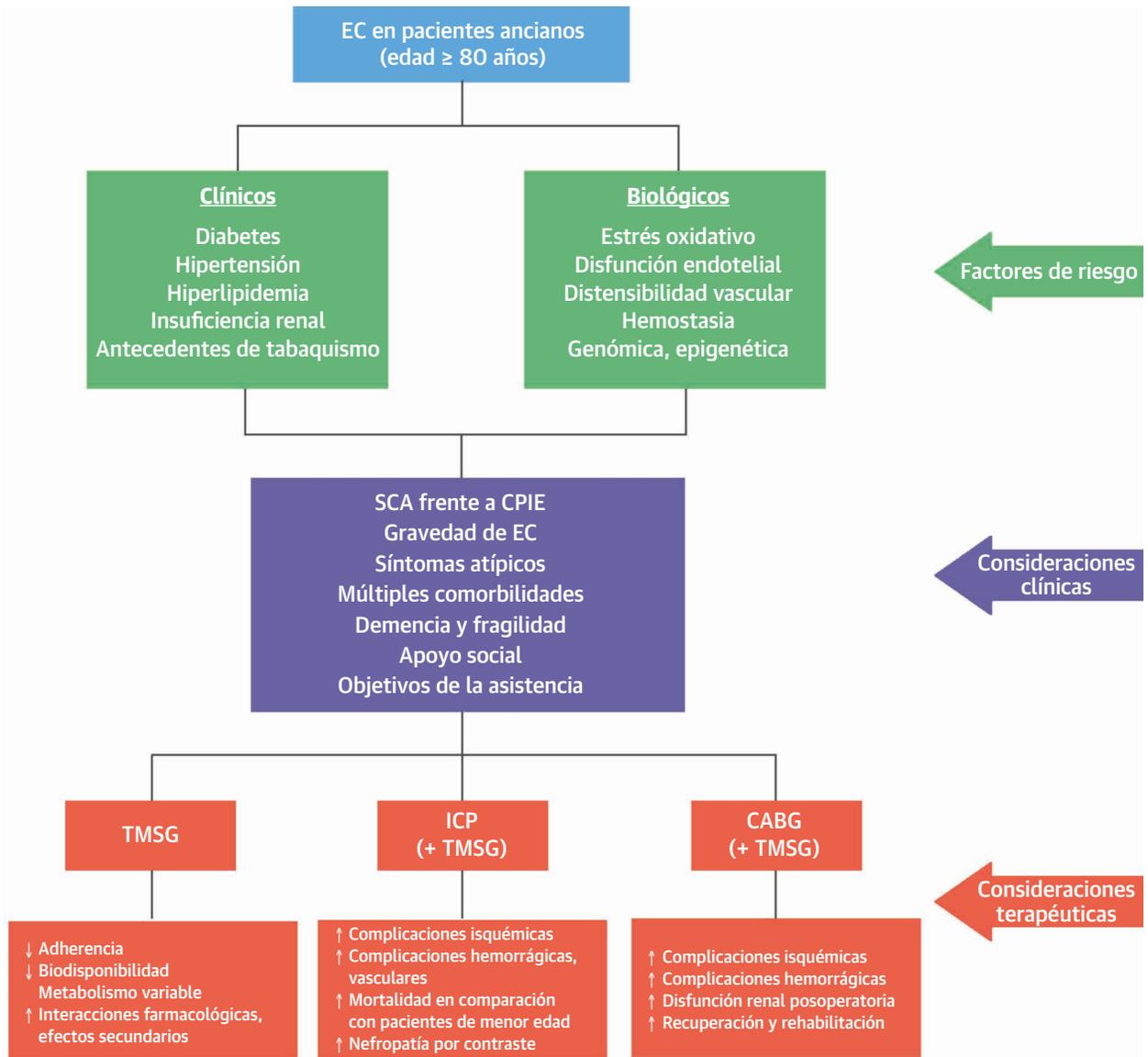
EPIDEMIOLOGÍA, DETECCIÓN Y RESULTADOS DE LA EC EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La prevalencia de la EC sintomática aumenta en relación directa con la edad (**figura 2**). La encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) indicó una prevalencia de enfermedad coronaria superior en los varones (30,6%) en comparación con las mujeres (21,7%) de edad ≥ 80 años en el período de 2011 a 2014 (1). Se han descrito resultados similares en el estudio FHS (*Framingham Heart Study*) y en el estudio CHS (*Cardiovascular Health Study*) (1, 33) (**figura 3A**). En el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*), la incidencia del infarto de miocardio (IM) en los pacientes de 65 a 84 años de edad fue mayor en los pacientes negros en comparación con los blancos (**figura 3B**) (1). Una proporción sustancialmente superior de pacientes presenta una enfermedad subclínica, según sugieren los estudios

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CAC	calcio arterial coronario
CABG	cirugía de bypass arterial coronario
CPIE	cardiopatía isquémica estable
EC	enfermedad coronaria
IAMCEST	Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
ICP	intervención coronaria percutánea
IM	infarto de miocardio
MACE	eventos adversos cardiovasculares mayores
SCA	síndrome coronario agudo
SCASEST	síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SFA	stent(s) farmacológico(s)
TMSG	tratamiento médico según las guías

ILUSTRACIÓN CENTRAL Factores de riesgo, características clínicas y consideraciones terapéuticas en los pacientes ancianos con enfermedad coronaria



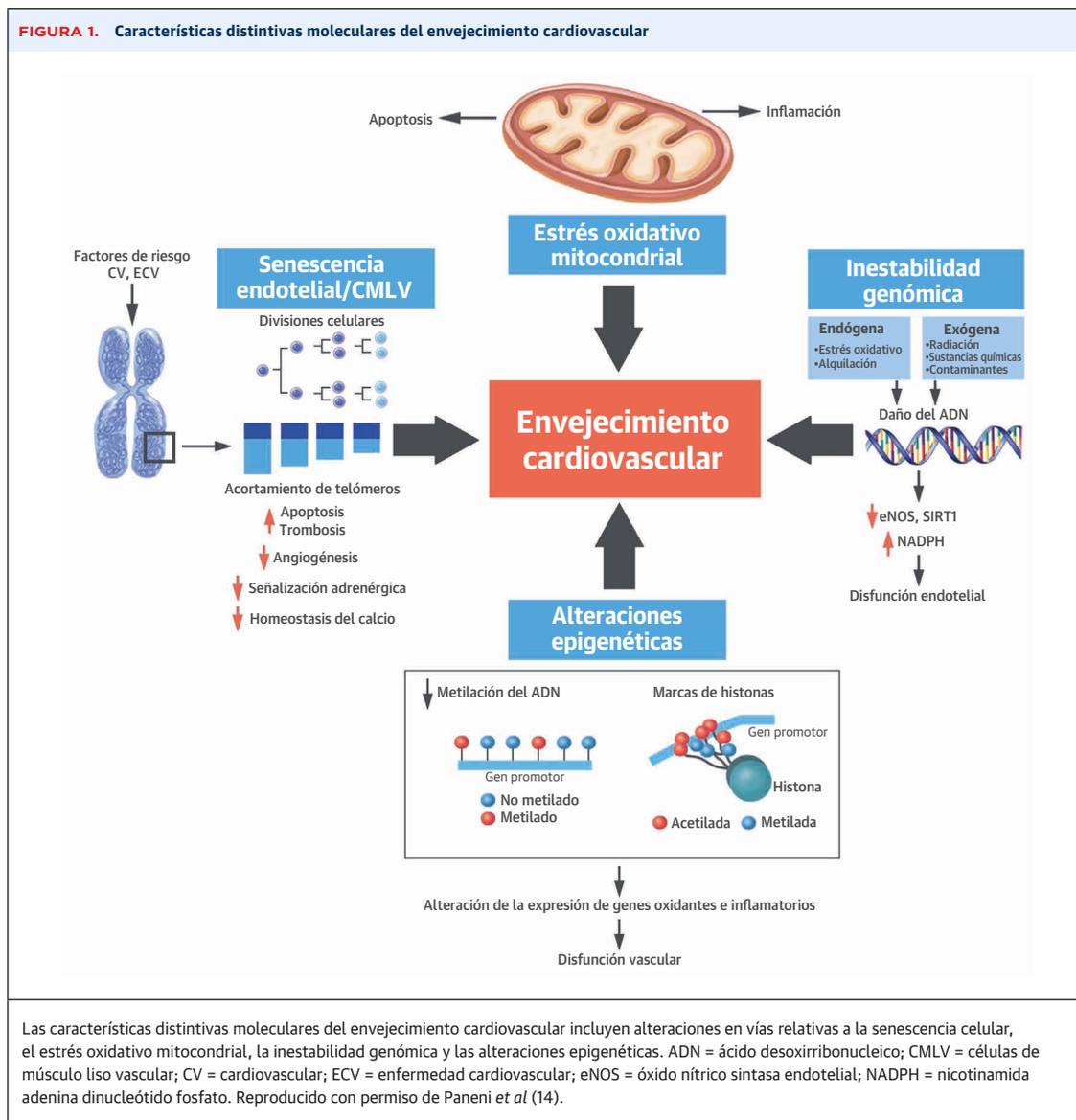
Madhavan, M.V. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(18):2015-40.

Los profesionales de la salud tienen que tener en cuenta los factores de riesgo específicos, las características clínicas y los problemas terapéuticos que contribuyen a que los pacientes ancianos con una enfermedad cardiovascular tengan peor pronóstico que los pacientes de menor edad. CABG = cirugía de bypass arterial coronario; CPIE = cardiopatía isquémica estable; EC = enfermedad coronaria; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; SCA = síndrome coronario agudo; TMSG = tratamiento médico según las guías.

MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) y CHS, en los que se observó que de un 60% a >90% de los individuos ancianos pueden presentar signos de aterosclerosis coronaria subclínica en las evaluaciones realizadas mediante el calcio arterial coronario (CAC), el grosor de íntima-media carotídeo, la estenosis y el índice tobillo-brazo (34-36).

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

FORMA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA. La prevalencia y la incidencia de la cardiopatía isquémica estable (CPIE) sintomática han sido diferentes en distintos estudios en función de la definición y los métodos de

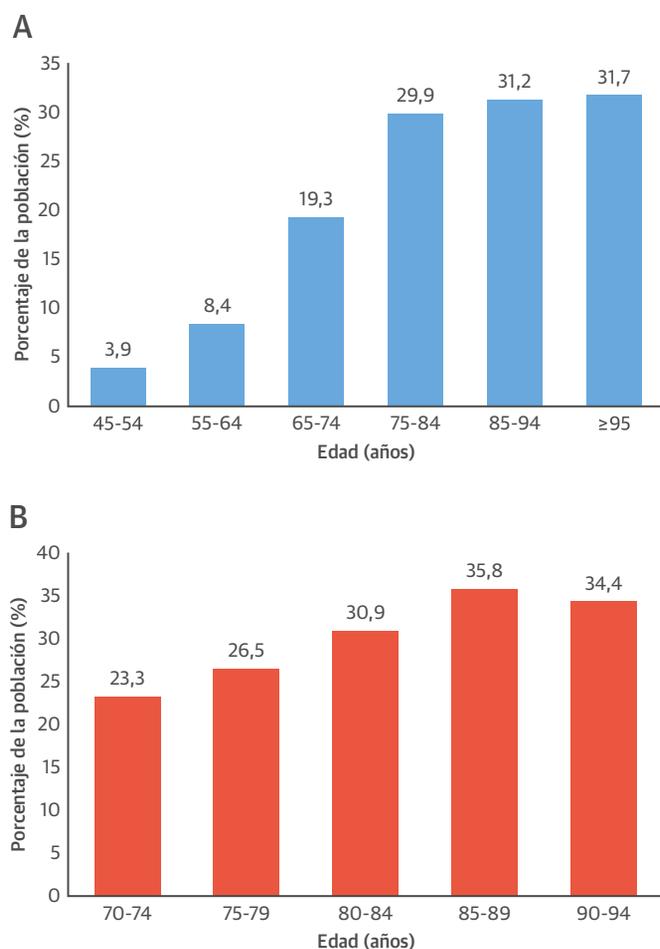


valoración utilizados. En la **tabla 1** se presentan los datos de epidemiología de la CPIE procedentes del estudio CHS, que van en el mismo sentido que los del estudio FHS (33). Los datos recientes de la encuesta NHANES (2011 a 2014) sugieren que la prevalencia de la angina (definida mediante la entrevista con el paciente o mediante el empleo de un cuestionario) puede ser ligeramente superior en las mujeres (11,8%) en comparación con los hombres (10,9%) de ≥ 80 años de edad (1).

En los pacientes ancianos es más probable que, frente a sujetos más jóvenes, la forma de presentación sea una EC del tronco común, una EC multivaso y la disfunción del ventrículo izquierdo (37-39), lo cual contribuye a una peor evolución clínica. La percepción del estado de salud global, la capacidad funcional, la cognitiva y la fragilidad, así como las preferencias del paciente, son cruciales en la

evaluación de los pacientes ancianos (3, 4). Dado que los pacientes de edad avanzada constituyen la cohorte de sujetos que fallecen por EC que muestra un crecimiento más rápido (40), serán necesarias nuevas mejoras en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la CPIE para abordar estas lagunas, en especial en aquello en lo que hay una divergencia respecto a las prioridades de asistencia de los pacientes o una contribución a su declive funcional.

Se ha demostrado que el CAC aporta una información pronóstica adicional a la de los factores de riesgo tradicionales en estudios a gran escala (41-43). La tomografía computarizada (TAC) realizada en 532 pacientes de una media de edad de 80 años en un subestudio del CHS puso de manifiesto que un 36% de los pacientes tenían signos de una EC subclínica significativa (con puntuaciones de

FIGURA 2. Prevalencia de la enfermedad coronaria sintomática

(A) Prevalencia de la enfermedad coronaria (definida como insuficiencia coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho o muerte relacionada con la EC) por deciles de edad en la cohorte inicial y la cohorte de hijos del estudio FHS (*Framingham Heart Study*) entre los años 1998 y 2002 (33). **(B)** Tendencias similares para la prevalencia de la enfermedad coronaria (definida como antecedentes de revascularización coronaria, infarto de miocardio o angina) en pacientes incluidos en el estudio CHS (*Cardiovascular Health Study*) hasta el año 1999 (33). EC = enfermedad coronaria.

Agatston > 400) (35). Las puntuaciones altas de CAC predijeron de manera independiente la mortalidad por cualquier causa y la EC sintomática (definida como una revascularización coronaria, IM, IM silente, angina o muerte asociada a EC) (35).

El desarrollo de una aterosclerosis subclínica en los individuos ancianos puede ser prevenible. En un estudio transversal con TAC-CAC realizado en la población tsimane de Bolivia, una etnia amazónica recolectora-horticultora, puso de manifiesto que el 65% de los individuos de entre 75 y 84 años de edad no presentaban aterosclerosis y que tan solo en un 8% había signos de aterosclerosis subclínica moderada (en comparación con el 51% de los

TABLA 1. Epidemiología de la cardiopatía isquémica estable y el infarto de miocardio en pacientes ancianos del Cardiovascular Health Study

	Intervalo de edad (años)	Global	Varones	Mujeres
CPIE*				
Prevalencia	75-79	24,8	30,2	21,7
	80-84	29,3	36,6	24,6
	85-89	33,9	40,8	29,7
Incidencia	75-79	24,2	34,6	18,0
	80-84	30,0	38,7	24,8
	85-89	28,3	35,5	23,8
IM†				
Prevalencia	75-79	13,4	19,2	10,1
	80-84	14,4	21,1	10,2
	85-89	16,5	22,5	12,9
Incidencia	75-79	12,9	18,3	9,6
	80-84	17,1	24,5	12,5
	85-89	19,5	26,9	14,9

Los valores corresponden a % salvo que se indique lo contrario. * La prevalencia de la CPIE se define por los antecedentes de angina de pecho basados en el uso de medicación, la revascularización coronaria, el diagnóstico de un médico o el informe de alta hospitalaria hasta 1999. La incidencia de la CPIE se define por la angina de pecho diagnosticada y tratada por un médico, el dolor torácico junto con cirugía de bypass arterial coronario, la oclusión arterial coronaria o los resultados positivos de un cuestionario entre 1989 y 2000. † La prevalencia del IM se define por los antecedentes de IM basados en signos ECG, diagnóstico de un médico o informe de alta hospitalaria hasta 1999. La incidencia de IM mortal o no mortal se define mediante los certificados de defunción, registros médicos y entrevistas con médicos, personas más cercanas y testigos (IM mortal) y por los síntomas y los signos electrocardiográficos (IM no mortal) (33).

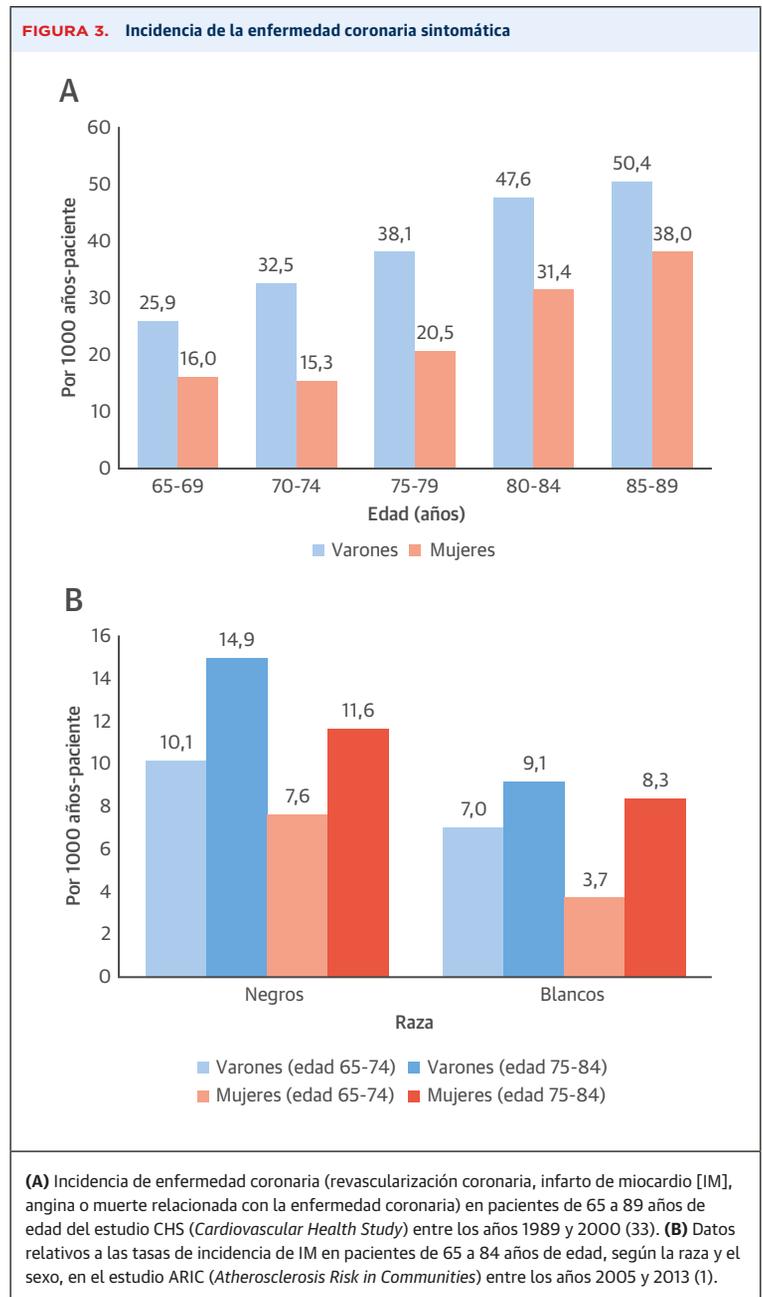
CPIE = cardiopatía isquémica estable; ECG = electrocardiograma; IM = infarto de miocardio.

pacientes de edad similar del estudio MESA) (44). La drástica reducción de la carga de EC subclínica en los tsimane resalta la importancia de la modificación de los factores de riesgo y de la genética en el desarrollo y la progresión de la EC en los pacientes de edad avanzada. De igual modo, en el estudio 3C (*Three-City*) se observó que los perfiles de estilo de vida mejores, cuantificados con el instrumento heptamétrico de la *American Heart Association* (AHA), se asociaron a una mejora de los resultados cardiovasculares en 9294 pacientes de edad avanzada (media de edad 73,8 años) (45).

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN. El diagnóstico de la CPIE en las personas de edad avanzada puede constituir un reto. Los pacientes ancianos pueden tener una forma de presentación caracterizada por síntomas inespecíficos y vagos (por ejemplo, fatiga, disnea, náuseas, vómitos o dolor mesoepigástrico/posprandial) en vez de la angina de pecho clásica (37). La presencia de un deterioro auditivo o cognitivo puede hacer que la anamnesis sea difícil y la presencia de comorbilidades cardíacas y no cardíacas concomitantes puede impedir la realización de

un estudio diagnóstico. La fragilidad, la capacidad de ejercicio limitada u otros procesos patológicos que reducen la capacidad de deambulación (por ejemplo, las enfermedades pulmonares, osteomusculares y arteriales periféricas) pueden enmascarar la percepción de los síntomas de CPIE al limitar la generación de una demanda miocárdica de oxígeno suficiente (37, 38). Aunque la presencia de anomalías electrocardiográficas (ECG) en reposo en la situación inicial puede anunciar futuros eventos adversos, la elevada prevalencia de alteraciones importantes, como ondas Q, bloqueos de rama o intraventriculares, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de la onda ST-T y fibrilación/flutter (aletteo) auricular en los individuos ancianos limita la utilidad del cribado mediante ECG (38, 46). La ecocardiografía transtorácica puede ser útil para la detección de la función ventricular regional y global y de la patología estructural en los pacientes ancianos (38, 47).

Las exploraciones para determinar la presencia y el grado de isquemia en los pacientes de edad avanzada requieren tener en cuenta cuidadosamente la utilidad diagnóstica y las preferencias de los pacientes y los objetivos de tratamiento. Es esencial determinar si en el paciente concreto que está siendo evaluado están indicados otros tratamientos. La prueba de estrés diagnóstica no invasiva tiene su máximo valor cuando la probabilidad pretest de CPIE del paciente es intermedia (37). Muchos pacientes ancianos tienen una tolerancia al ejercicio limitada; en 1 estudio se observó que el 33% de los pacientes en los que se realizó una prueba de estrés farmacológica no habían podido completar anteriormente una ecocardiografía con prueba de estrés de ejercicio (48). Además, no se ha observado que la prueba de Duke en cinta ergométrica prediga la muerte cardíaca o el IM en los pacientes ancianos (49, 50). En cambio, se ha demostrado que la ecocardiografía con prueba de estrés farmacológico y las exploraciones de imagen con perfusión miocárdica (IPM) con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) permiten estratificar de manera efectiva el riesgo de los pacientes (tabla 2) (38, 48, 51-60). La IPM de SPECT farmacológica (sensibilidad del 88% a 91% y especificidad del 75% a 90%) y la ecocardiografía con prueba de estrés (sensibilidad del 85% a 90% y especificidad del 79% al 90%) tienen un rendimiento comparable (37), y los datos de un metaanálisis de 13 304 pacientes de una media de edad de 75,5 años sugirieron que ambas técnicas permiten estratificar con precisión el riesgo de los pacientes ancianos (61). En los pacientes que no pueden realizar un ejercicio físico, son necesarios los fármacos vasoactivos como la adenosina o la dobutamina para provocar un flujo coronario diferencial o una isquemia, y entre los posibles riesgos de estos fármacos se encuentran los de taquiarritmias, hipotensión e isquemia miocárdica grave, junto



con otras complicaciones (62). Sin embargo, estos fármacos pueden usarse de un modo seguro en los individuos de edad avanzada (52, 54, 56).

Es posible que las técnicas de resonancia magnética con prueba de estrés puedan tener un papel en la evaluación isquémica de los pacientes geriátricos (63), pero serán necesarios más estudios al respecto. El angio-TAC coronario es una modalidad de diagnóstico por la imagen no invasiva que permite visualizar la aterosclerosis sin necesidad de una prueba de estrés farmacológica ni de ejercicio (64). Sin embargo, los pacientes ancianos pue-

TABLA 2. Algunos estudios seleccionados de pruebas de estrés no invasivas en pacientes ancianos

Primer autor (número de la referencia)	Año	n	Media de edad	Modalidad	Diseño del estudio	Resultados
Curtis et al. (57)	2004	439	83,5	IPM de SPECT de estrés con vasodilatador	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	Los defectos en la IPM con el estrés fueron los predictores más potentes de la mortalidad tras una media de 2,5 años.
Zafirir et al. (58)	2005	162	83	IPM de SPECT de estrés de ejercicio (29%) y dipiridamol (71%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La isquemia detectada mediante IPM produjo la EC y el IM no mortal tras una media de seguimiento de 3,8 años.
Chaudhry et al. (59)	2007	335	84	Ecocardiografía de estrés de ejercicio (33%) y dobutamina (67%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La detección de la isquemia en la prueba de estrés aportó una información pronóstica adicional respecto a la de los datos iniciales en cuanto a la EC/IM no mortal tras una media de seguimiento de 2,9 años.
Hachamovitch et al. (51)	2009	5200	81	IPM de SPECT de estrés con ejercicio (41%) y adenosina (59%)	Análisis retrospectivo de registro prospectivo unicéntrico	La IPM permitió estratificar eficazmente el riesgo respecto a la EC tras una media de seguimiento de 2,8 años. Los datos de IPM aportaron una información adicional a la de los datos de exploraciones previas a la prueba de estrés.
Innocenti et al. (48)	2011	227	83	Ecocardiografía de estrés de ejercicio (42%) y dobutamina (58%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	Tan solo los datos de las pruebas de estrés con dobutamina tuvieron valor predictivo de la MCC y la EC/IM no mortal tras una media de seguimiento de 3 años.
Nair et al. (60)	2012	1093 ≥ 80 años	—	IPM con SPECT de estrés con ejercicio (10%), ejercicio-vasodilatador (16%) y farmacológico (74%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La IPM con SPECT aporta una información pronóstica adicional respecto a los datos clínicos y de falta de perfusión tras una media de seguimiento de 1,9 años. Las derivaciones para un cateterismo cardíaco fueron significativamente inferiores en los pacientes ancianos en comparación con los de menor edad.
O'Driscoll et al. (52)	2014	550	84	Ecocardiografía de estrés con dobutamina	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La ecocardiografía de estrés con dobutamina predijo de manera independiente la EC/IM no mortal tras una media de seguimiento de 2,1 años.
Gurunathan et al. (56)	2016	374	83,6	Ecocardiografía de estrés de ejercicio (8%) y dobutamina (92%)	Estudio retrospectivo de cohortes en 2 centros	La ecocardiografía de estrés predijo de manera independiente el IM no mortal pero no la MCC tras una media de seguimiento de 4,0 años.
Katsikis et al. (54)	2017	370	82	IPM con SPECT de estrés con adenosina	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La IPM predijo la MCC, la EC y la EC/IM/revascularización tardía tras una media de seguimiento de 9,3 años.
Katsikis et al. (55)	2017	629	81	IPM con SPECT de estrés con ejercicio (41%) y farmacológico (59%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La IPM predijo la MCC, la EC, la EC/IM y la EC/IM/revascularización tardía tras una media de seguimiento de 9,3 años.

Tan solo se incluyen estudios con ≥ 100 pacientes. El estrés farmacológico incluye vasodilatadores o dobutamina; los vasodilatadores son adenosina y dipiridamol.
EC = muerte cardíaca; IM = infarto de miocardio; IPM = exploraciones de imagen de perfusión miocárdica; MCC = muerte por cualquier causa; SPECT = tomografía computarizada de emisión monofotónica.

den no ser capaces de aguantar la respiración durante el tiempo necesario para realizar la exploración y tienen una mayor probabilidad de presentar fibrilación auricular, disfunción renal o calcificaciones coronarias densas que pueden hacer que el angio-TAC coronario sea menos apropiado que en los pacientes jóvenes (38, 64). La IPM y la reserva de flujo fraccional determinada mediante TAC permiten identificar una EC funcionalmente significativa (65). La IPM con tomografía de emisión de positrones ha mejorado la precisión diagnóstica en comparación con la IMP de SPECT y permite detectar una isquemia balanceada; los datos preliminares de una serie de 704 pacientes de edad ≥ 75 años sugieren que se mantiene su utilidad pronóstica (66).

Las guías de la *American College of Cardiology (ACC) Foundation* y la *AHA* recomiendan considerar la posible conveniencia de una coronariografía invasiva para la CPIE en determinadas circunstancias clínicas (por ejemplo, antecedentes de muerte súbita cardíaca, arritmias con peligro para la vida o insuficiencia cardíaca) (37, 67).

Sin embargo, la falta de estudios en pacientes de edad muy avanzada impidió realizar recomendaciones específicas en los pacientes ancianos (37, 67). Cuando se contempla la posible conveniencia de un cateterismo cardíaco, es preciso considerar los riesgos de complicaciones hemorrágicas, vasculares, metabólicas y neurológicas, y la lesión renal aguda inducida por el contraste, todo lo cual se da con mayor frecuencia en los pacientes ancianos (68). Pueden producirse complicaciones vasculares graves en un 3,6% de los pacientes ancianos a los que se practica una coronariografía diagnóstica (69). Además, los pacientes ancianos con comorbilidades traumáticas/ortopédicas o de otro tipo pueden tener dificultades para mantenerse en una posición de decúbito totalmente horizontal o para tolerar la sedación utilizada para la intervención. Así pues, es esencial un enfoque personalizado para cada paciente, en el que se ponderen los posibles riesgos y beneficios de una evaluación invasiva, antes de recomendar el cateterismo cardíaco en pacientes de edad avanzada.

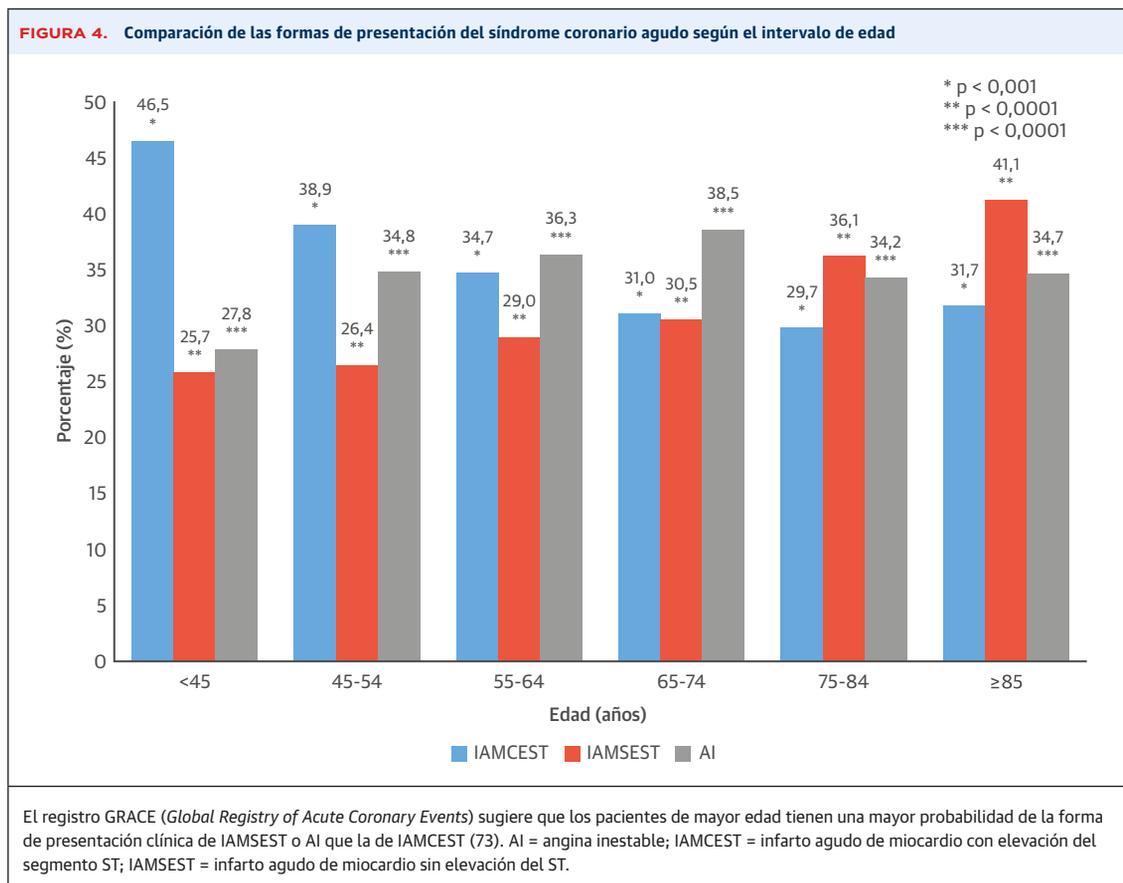
SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS EN PACIENTES ANCIANOS

FORMA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) incluyen los pacientes con una presentación de isquemia miocárdica aguda o infarto a causa de una ruptura de placa, trombosis o un desequilibrio entre el aporte y la demanda que den lugar a un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o una angina inestable (AI) (70-72). El IAMSEST y la AI se agrupan bajo la denominación de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST). Aunque algunos pacientes con AI con biomarcadores negativos tienen un riesgo inferior y pueden ser seleccionados para el tratamiento de manera similar al de la CPIE, la guía de la ACC y la AHA sugiere que los pacientes de edad > 70 años con AI deben considerarse pacientes de riesgo elevado simplemente como consecuencia de la edad (37, 72). La prevalencia del IM en los pacientes de ≥ 80 años de edad en la encuesta NHANES fue del 17,5% en los varones y del 11,0% en las mujeres (1); se observaron resultados similares en los estudios FHS y

CHS (33). En la **tabla 1** se presentan las tasas epidemiológicas de IM en los pacientes ancianos del estudio CHS, y se observaron tendencias comparables en los eventos de IM y de enfermedad coronaria mortal en el estudio FHS (33). El IAMCEST se observa con más frecuencia en los pacientes de menor edad, mientras que el IAMSEST es más común en las poblaciones de edad avanzada, como se ha demostrado en el estudio GRACE (*Global Registry of Coronary Events*) (**figura 4**) (73). Además, los infartos silentes o no detectados pueden constituir más de una tercera parte del total de IM en los pacientes de edad avanzada, en especial en los que presentan diabetes e hipertensión (10).

Los pacientes ancianos han estado infrarrepresentados en las investigaciones clínicas (5-7) y, a pesar de que recientemente ha habido algunas mejoras a este respecto, < 10% de los ensayos realizados en el SCA han reclutado a pacientes de edad ≥ 75 años (6). Aproximadamente un 28% de los pacientes con IAMCEST y un 38% de los pacientes con SCASEST fueron de edad ≥ 75 años en los registros NIMI (*National Registry of Myocardial Infarction*), CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress*



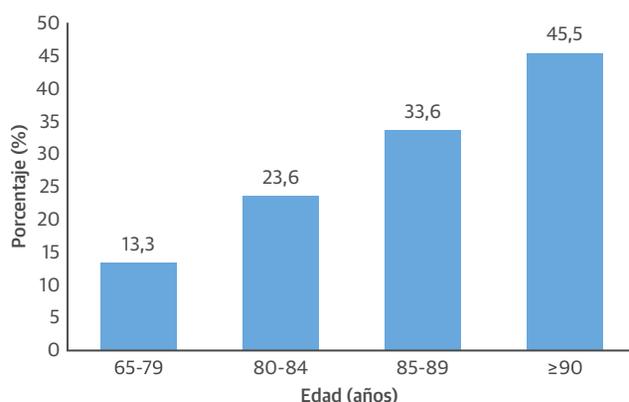
Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) y GRACE (5, 7, 70). La mortalidad del SCA aumenta con la edad (74). Las tasas de mortalidad en los pacientes con IAMCEST de edad más avanzada han oscilado entre el 13% y el 30% a los 30 días y han sido de hasta un 52% a los 3 años, según la mediana de edad, el contexto en el que se realizó el estudio, y el tipo y frecuencia de las intervenciones (7, 75, 76). Las complicaciones del IAMCEST, como la insuficiencia cardíaca, las arritmias y el bloqueo aurículo-ventricular, la ruptura miocárdica, el ictus (incluida la hemorragia intracraneal con el tratamiento fibrinolítico) y el shock cardiogénico, aumentan también de frecuencia con la edad (7, 77). En los pacientes de edad ≥ 80 años con SCASEST, las tasas de mortalidad a 30 días han oscilado entre el 12% y el 16%, y se han descrito tasas de mortalidad a 1 año del 25% (figura 5) (5, 78). Mientras que las tasas de prevalencia de la EC en los pacientes ancianos pueden estabilizarse en los individuos del grupo de edad más avanzada (figura 2), las tasas de mortalidad tras el IM continúan aumentando de manera acentuada con el envejecimiento.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN. Al igual que ocurre en la CPIE, los pacientes con SCA de mayor edad tienen una mayor probabilidad de mostrar una forma de presentación con síntomas atípicos (5). Así pues, el umbral utilizado para contemplar la posibilidad de un SCA debe ser más bajo en los pacientes ancianos con síntomas inespecíficos. La evaluación inicial debe incluir las constantes vitales, el estado respiratorio, la volemia, la perfusión de los órganos finales y el estado mental. Se recomienda en-

carecidamente la obtención de un ECG de manera temprana a la llegada al servicio de urgencias o bien a distancia en el primer contacto médico, y deben determinarse los biomarcadores cardíacos (si bien, la tasa de resultados falsamente positivos puede ser alta, como se comenta más adelante). La ecocardiografía puede servir de guía para el tratamiento en estos pacientes. Las guías actuales sobre el IAMCEST recomiendan el cateterismo cardíaco para una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para la reperfusión en un plazo de 12 horas tras el inicio de los síntomas en los pacientes ancianos sin contraindicaciones (7, 71). Debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento fibrinolítico en los pacientes en los que han transcurrido menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas si se prevé que transcurra un tiempo de > 120 minutos entre el primer contacto médico y la ICP, si bien la incidencia de la hemorragia intracraneal es más alta en los pacientes de edad avanzada (71). Se recomienda una estrategia invasiva temprana para los pacientes de edad ≥ 75 años que presentan un SCASEST, puesto que ello puede aportar una mayor reducción absoluta de la mortalidad o el IM a los 6 meses en comparación con los pacientes de menor edad (72, 79). Sin embargo, debe contemplarse la posibilidad de un enfoque conservador en los pacientes con SCASEST que no son candidatos adecuados a la revascularización debido a la evaluación de su estado funcional y cognitivo, las comorbilidades o las preferencias del paciente o la familia (5, 72).

Es necesaria una selección apropiada para optimizar los resultados en los pacientes ancianos con SCA. Las bases de datos de Medicare correspondientes al período inicial de la ICP indicaron que, en los pacientes ancianos, era significativamente menos probable la realización de un cateterismo cardíaco y una revascularización tras un IM; en comparación con lo observado en los pacientes de menor edad (74, 80, 81), y esta discrepancia persiste en la época moderna (78, 81, 82). Por ejemplo, en el estudio MINAP (*Myocardial Ischaemia National Audit Project*) se observó que, entre los años 2009 y 2010, en el 32,2% de los pacientes con IAMCEST de edad ≥ 85 años se realizó una ICP primaria, en comparación con el 52,1% de los pacientes de < 55 años (81). La estimación inadecuada del riesgo del paciente por parte del médico puede contribuir a producir un infratratamiento en los pacientes ancianos, lo que se denomina la “paradoja de riesgo-tratamiento” (83). Sin embargo, en publicaciones recientes se ha sugerido que el uso del tratamiento médico según las guías (TMSG), incluida la revascularización coronaria, está aumentando y que las diferencias de tratamiento en los pacientes ancianos con SCA están disminuyendo (81, 82, 84, 85). Serán necesarios nuevos estudios sobre la mejor forma de realizar la selección de los pacientes y mejorar el cumplimiento de las guías.

FIGURA 5. Incidencia de mortalidad en el plazo de 1 año tras el IAMSEST según la edad



El análisis del registro CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implantation of ACC/AHA Guidelines*) pone de manifiesto un aumento gradual de la tasa de mortalidad con la edad en el plazo de 1 año en los pacientes con IAMSEST de edad avanzada (78). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

IM DE TIPO 2 Y LESIÓN MIOCÁRDICA NO ISQUÉMICA EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Dada la elevada prevalencia de los síntomas inespecíficos y de las alteraciones del ECG en la situación inicial en los pacientes ancianos, la observación de unos biomarcadores cardíacos elevados puede conducir a un falso diagnóstico de SCA en circunstancias motivadas por otros procesos clínicos. Es de destacar que los pacientes de mayor edad tienen una mayor probabilidad de presentar elevaciones de la troponina a causa de un aumento de la demanda de oxígeno miocárdica o una reducción del flujo sanguíneo (IM de tipo 2), en comparación con los individuos de menor edad (86, 87). Entre las causas frecuentes de IM de tipo 2 en los pacientes ancianos se encuentran las infecciones, anemia, insuficiencia respiratoria y arritmias. La distinción entre un IM de tipo 2 y un SCA debido a una ruptura o erosión de una placa de aterosclerosis que cause una trombosis y obstrucción (IM de tipo 1) puede resultar difícil. Aunque en los pacientes ancianos el IM de tipo 2 es probable cuando hay un riesgo elevado de EC, tan solo el ~50% de estos pacientes presentan signos de una obstrucción coronaria significativa (87). Es improbable que la ICP aporte un beneficio en el IM debido a un desajuste del aporte-demanda, y ello puede explicar en parte el menor efecto beneficioso obtenido con el abordaje invasivo sistemático en los pacientes de los subgrupos de mayor edad (39). No obstante, los pacientes con IM de tipo 2 tienen un mal pronóstico, con una mortalidad de hasta un 63% en un seguimiento de 3 años (86), lo cual es atribuible probablemente a las comorbilidades subyacentes más que al grado de mionecrosis.

Además del IM de tipo 1 y de tipo 2, las etiologías de la elevación de la troponina incluyen causas no isquémicas de mionecrosis (por ejemplo, miocarditis, traumatismo, etc.) (87). Otro factor que dificulta la distinción de la lesión miocárdica no isquémica del IM verdadero es el hecho de que los pacientes ancianos que presentan un IM tienen una mayor probabilidad de sufrir enfermedades como neumonía, insuficiencia renal e hipotensión (74), que pueden desencadenar complicaciones como el IM (88). Así pues, es prudente contemplar un diagnóstico diferencial amplio en los pacientes ancianos que presentan unas troponinas elevadas, sobre todo teniendo en cuenta que el tratamiento difiere según cuál sea la etiología. Dado que los niveles de troponina están aumentados con frecuencia en los individuos ancianos no hospitalizados (y su detección está aumentando con el empleo de métodos de análisis de troponina más sensibles) (89), los profesionales de la salud deben interpretar esas elevaciones de biomarcadores en el contexto clínico y no de forma aislada. En última instancia, interpretar el signifi-

cado de los umbrales de troponina en los individuos ancianos y en los que tienen múltiples comorbilidades para establecer un diagnóstico apropiado continuará siendo un aspecto importante con el envejecimiento de la población.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA LA EC EN LOS PACIENTES ANCIANOS

CONSIDERACIONES GENERALES Y ESPECÍFICAS DE LOS PACIENTES. Es preciso tener presente varias consideraciones al determinar el enfoque de tratamiento óptimo en los pacientes de edad avanzada con EC. En primer lugar, dado que los pacientes son más propensos al ictus, la disfunción renal, el compromiso respiratorio, las complicaciones hemorrágicas y la infección, establecer la presencia y la gravedad de las comorbilidades no cardíacas es esencial para determinar el perfil de riesgo-beneficio de los diversos tratamientos alternativos posibles (5, 7, 38, 39, 70, 74, 90, 91). A este respecto, es de capital importancia apreciar la distinción entre edad cronológica y edad biológica. En el estudio MESA, tras introducir un control respecto a la edad cronológica y la edad vascular (con el empleo del CAC como indicador indirecto de la edad biológica), tan solo la edad vascular predijo de forma significativa la incidencia de eventos coronarios a corto plazo (92). Sin embargo, la capacidad de modelizar, evaluar e introducir un ajuste para la distinción entre edad cronológica y edad biológica en los pacientes ancianos es imperfecta.

En segundo lugar, es de la máxima importancia realizar una evaluación de la capacidad cognitiva y funcional del paciente. Estos factores influyen en la capacidad del paciente de comunicarse, en su nivel de independencia, en la probabilidad de recuperación y en la capacidad de cumplir las pautas de tratamiento prescritas (5, 7). Además de la capacidad cognitiva, las comorbilidades psiquiátricas, como la depresión y la ansiedad, pueden influir en las estrategias de tratamiento y en sus resultados. La evidencia obtenida en el ensayo STABILITY (*Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy*) sugiere que las mujeres de edad > 65 años con una enfermedad aterosclerótica tienen una mayor probabilidad de presentar estrés psicosocial y depresión, en comparación con los varones, y que muestran una asociación más intensa entre el estrés psicosocial, la depresión y los eventos adversos (93). La fragilidad es un parámetro que se evalúa de manera creciente y que puede orientar las decisiones de tratamiento en los pacientes ancianos. La fragilidad (definida de diversas maneras) predice la aparición de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes de edad avanzada (3, 5, 7, 94-96). Los pacientes con una capacidad cognitiva y funcional limitada pueden no alcanzar unos

objetivos relevantes con el tratamiento cuando se emplea una intervención cardíaca agresiva, y puede ser más apropiada el alivio de los síntomas y el planteamiento de la asistencia del final de la vida. De hecho, los objetivos de la asistencia y el planteamiento de la asistencia del final de la vida son cruciales en los pacientes de riesgo elevado de cualquier edad antes de tomar una decisión respecto a las medicaciones y las intervenciones. Una revisión sistemática ha resaltado la importancia de la colaboración en el establecimiento de los objetivos y de las intervenciones centradas en el paciente para los individuos de edad avanzada con una enfermedad crónica (97).

El tratamiento óptimo de la diabetes, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes de edad avanzada con EC es fundamental, aunque con frecuencia se ve dificultado por los efectos secundarios y las interacciones de la medicación. Un análisis de subgrupos del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) demostró que los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) presentaron una reducción de la variable principal de valoración consistente en IM, SCA, ictus, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con un control intensivo de la presión arterial (98). A la vista de estos resultados, la Guía sobre la Hipertensión de 2017 del ACC y la AHA recomienda actualmente tratar a los pacientes adultos que presentan factores de riesgo cardiovascular, incluidos los de edad avanzada, con un objetivo de $< 130/80$ mm Hg (99). Por lo que respecta al estilo de vida, existen evidencias concluyentes relativas a la importancia de la nutrición y el mantenimiento de un peso óptimo para prevenir los posteriores eventos cardiovasculares y la fragilidad. En un análisis de 1815 varones sanos de mediana edad se observó que el sobrepeso y la obesidad se asociaban de manera significativa a la aparición de fragilidad y eventos cardiovasculares en una fase posterior de la vida, lo cual resalta la importancia de la reducción de peso durante la mediana edad (100). En el estudio 3C, una dieta saludable para el corazón y la modificación del estilo de vida se asociaron a una reducción de la mortalidad por cualquier causa en las personas de edad > 70 años (45). En los pacientes adultos en los que se produce un deterioro de la capacidad física, una dieta con suplementos de proteínas en combinación con los ejercicios de resistencia refuerza el mantenimiento de la masa muscular (101). Por consiguiente, las recomendaciones alimentarias específicas para los pacientes de edad avanzada son, en gran parte, las mismas que para los pacientes más jóvenes, con la excepción de que debe prestarse atención al contenido de sodio y debe considerarse la posible conveniencia de administrar proteínas para fortalecer la masa muscular. La Declaración Científica sobre la Prevención Secundaria a la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica en Adultos Ancianos de la AHA señaló que el entrenamiento de ejercicio se asocia a

una prevención de las caídas, un mantenimiento de la deambulación y una mejora de la fuerza y la función muscular (102). En el estudio 3C se evaluaron también los efectos beneficiosos de la actividad física (basado en la definición de la AHA de ≥ 75 min/semana de actividad enérgica o ≥ 150 min/semana de actividad moderada) en los individuos ancianos, y se observó una asociación significativa entre el aumento de la actividad física y la reducción de la mortalidad a lo largo del tiempo (45).

Aunque la dieta, el ejercicio, la reducción de peso y el abandono del tabaco son modificaciones del estilo de vida relevantes que constituyen componentes importantes del tratamiento de la EC (38, 70), la aplicación de estas intervenciones es menos probable en los pacientes ancianos que en los de menor edad (103). En un programa sistemático en el que se resaltó el cumplimiento de la medicación, la educación sanitaria y el conocimiento básico de la asistencia sanitaria, la actividad física, el apoyo psicosocial, la modificación del estilo de vida y la rehabilitación cardíaca se observó que con ello se puede alcanzar una mejora sintomática sustancial y pueden reducirse los episodios isquémicos repetidos (104, 105). La rehabilitación cardíaca puede proporcionar efectos beneficiosos cardiovasculares importantes (mejora del índice de masa corporal y de la composición de grasa del cuerpo, los niveles de lípidos y la capacidad de ejercicio y reducción de la carga de síntomas) y también efectos favorables no cardiovasculares (cumplimiento de la dieta y el tratamiento, autocuidado, apoyo social, fuerza, estado de forma física, función cognitiva y estado de ánimo); además, en algunos estudios se ha asociado a una reducción de la mortalidad en los pacientes ancianos (106). Los pacientes de edad avanzada pueden obtener un beneficio con la rehabilitación cardíaca con independencia de la presencia de comorbilidades (107). Lamentablemente, la participación de los pacientes ancianos con EC en estos programas es deficiente (82, 104, 105). Una mayor formación de los médicos, la discusión con los pacientes y sus familiares y la programación de actividades domiciliarias personalizadas para los individuos de edad avanzada pueden aumentar la participación de los ancianos en los programas de rehabilitación cardíaca.

TRATAMIENTOS MÉDICOS PARA LA EC EN LOS PACIENTES ANCIANOS

Un uso óptimo del TMSG puede aportar un efecto beneficioso sustancial en los pacientes ancianos con EC, tanto si se les trata de forma conservadora como si se practica una revascularización (tabla 3). Los cambios que se producen con la edad en la función renal, la perfusión hepática, la composición de la masa muscular y la grasa corporal, y la reserva corporal total de agua pueden dar lugar a alteraciones de la absorción, biodisponibilidad,

TABLA 3. Tratamiento médico de la enfermedad coronaria

Clase farmacológica	Mecanismo	Indicaciones	Riesgos y beneficios
Antiagregantes plaquetarios	Inhibición de la ciclooxigenasa (ácido acetilsalicílico) y del receptor P2Y ₁₂ plaquetario (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor)	Ácido acetilsalicílico en la mayor parte de los pacientes con EC, segundo fármaco antiagregante plaquetario para el SCA y después de una ICP	Prevención de nuevos eventos isquémicos. Riesgo de hemorragia mayor.
Anticoagulantes	Inhibición de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, factor Xa o factor IIa (trombina)	Fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica, válvulas mecánicas, otras	Reduce el riesgo de recidiva de eventos isquémicos tromboembólicos. Aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos, en especial con un tratamiento antiagregante plaquetario concomitante.
Fármacos antianginosos	Reduce la demanda miocárdica a través de la vasodilatación o los efectos inotrópicos o cronotrópicos negativos	EC sintomática	Efecto beneficioso en la mortalidad (betabloqueadores, posiblemente nitratos) después de un IM, y mejoría sintomática. Los riesgos incluyen hipotensión, ortostatismo, síncope y bradiarritmias.
Tratamiento hipolipemiente	HMG-CoA-reductasa (estatinas) para la prevención primaria y secundaria. Estabilización de la lesión aterosclerótica/placa	Hipercolesterolemia, C PIE y SCA	Reducción de los eventos isquémicos y potencialmente de la mortalidad. Los riesgos incluyen la diabetes, el ictus hemorrágico y la miopatía.
Inhibidores de la ECA y ARA	Inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina y del receptor de angiotensina	Hipertensión, pos-SCA, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica	Reducción de las recidivas de eventos cardiovasculares. Los riesgos incluyen la elevación de la creatinina (excepcionalmente, daño renal agudo), la hiperpotasemia y la hipotensión.
Antagonistas de aldosterona	Antagonismo del receptor de aldosterona	Insuficiencia cardíaca congestiva isquémica, hipertensión arterial, aumento de las presiones venosas pulmonares	Efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad y alivio sintomático. Hipotensión, anomalías electrolíticas y disfunción renal.
Diuréticos	Asa de Henle ascendente (diuréticos del asa)	Hipertensión, insuficiencia cardíaca con aumento de las presiones venosas pulmonares	Alivio sintomático de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión. Hipotensión, anomalías electrolíticas y disfunción renal.

ARA = antagonista de receptores de angiotensina; C PIE = cardiopatía isquémica estable; EC = enfermedad coronaria; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; SCA = síndrome coronario agudo.

volumen de distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos (108-110). En los pacientes de edad avanzada hay una mayor probabilidad de un bajo conocimiento de los temas de salud, demencia y falta de apoyo social, lo cual conduce a un mayor potencial de errores en la adherencia a la medicación y su administración. Además, la frecuente necesidad de numerosos medicamentos aumenta el riesgo de interacciones adversas entre fármacos y entre éstos y la propia enfermedad, así como la falta de cumplimiento del tratamiento (110, 111). Así pues, aunque asegurar el uso de un TMSG efectivo puede resultar difícil, los datos disponibles de registros y de análisis retrospectivos sugieren que su uso puede aportar un mejor resultado en los pacientes de edad avanzada (tabla 4) (81, 82, 84, 85, 112). Sin embargo, se ha identificado que una evaluación más detallada de los beneficios, riesgos y posologías de los tratamientos médicos en los individuos ancianos son áreas de investigación importantes (3).

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y ANTICOAGULANTES. Los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes se prescriben para la prevención primaria y secundaria de los eventos adversos cardiovasculares. Las comorbilidades, la fragilidad y las caídas frecuentes, los errores de administración de la medicación, y el uso concomitante de múltiples fármacos antitrombóticos pue-

den aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes adultos de edad avanzada.

Tratamiento antiagregante plaquetario. Aunque los estudios iniciales sugirieron efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria en pacientes ancianos, un reciente metanálisis de 6 ensayos clínicos, en los que se incluyó a pacientes de bajo riesgo de entre 65 y 94 años de edad, no mostró una reducción significativa de los eventos adversos cardiovasculares (IM, ictus o muerte de causa vascular) durante el seguimiento a largo plazo (3,7 a 10,0 años) (*hazard ratio* [HR]: 0,88, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,77 a 1,01) (109, 113). El empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en pacientes de edad ≥ 80 años puede causar más daño que beneficio, como consecuencia del aumento de las hemorragias extracraneales (114). En el *Japanese Primary Prevention Project* se observó una reducción de los IM no mortales con ácido acetilsalicílico (0,30% frente a 0,58%; p = 0,02) en 14.464 pacientes ancianos (media de edad de 70,5 años) con factores de riesgo para la EC (109, 115). Sin embargo, la profilaxis con ácido acetilsalicílico aumentó la tasa de hemorragias extracraneales que requirieron transfusión u hospitalización (0,86% frente a 0,51%; p = 0,004). Otros análisis han demostrado un aumento de las hemorragias gastrointestinales y la disfunción renal con el tratamiento de ácido acetilsalicílico en

TABLA 4. Utilización del tratamiento médico según las guías y su efecto en los resultados en pacientes ancianos

Primer autor (número de la referencia)	Año	n	Forma de presentación	Intervención	Resultados
Skolnick et al. (84)	2007	51 827 (5557 pacientes de ≥ 90 años de edad y 46 270 pacientes de 75-89 años de edad)	SCASEST	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, betabloqueadores, inhibidores de la ECA/ARA, estatinas, cateterismo/revascularización	Los pacientes de ≥ 90 años de edad tenían con más frecuencia contraindicaciones para los tratamientos médicos agudos, y por lo tanto tenían una probabilidad significativamente inferior de recibir estos tratamientos o intervenciones. Al administrar el TMSG, los dos grupos de edad presentaron reducciones de la mortalidad intrahospitalaria, pero hubo un aumento de los eventos hemorrágicos.
Teo et al. (112)	2009	2285 (904 pacientes edad ≥ 65 años)	EC estable	Objetivos de tratamiento de PA, colesterol, modificación del estilo de vida y control de la angina en pacientes asignados aleatoriamente a TMSG o a TMSG/ICP	No hubo diferencias significativas en los objetivos terapéuticos alcanzados entre los grupos de TMSG y de TMSG/ICP en la cohorte de pacientes ancianos.
Gale et al. (81)	2012	616 011 (72 721 pacientes de edad ≥ 85 años)	SCA	Antiagregantes plaquetarios, betabloqueadores, inhibidores de la ECA/ARA, estatinas, revascularización	Todos los pacientes (incluidos los ancianos) presentaron una mejora de la mortalidad intrahospitalaria entre 2003 y 2010. Los pacientes ancianos tenían una menor probabilidad que los más jóvenes de recibir un TMSG, pero esta diferencia se reducía en el transcurso del tiempo.
Bucholz et al. (85)	2016	147 429 (media de edad 76,6 años)	SCA	Ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, revascularización (y parámetros temporales)	El tratamiento según las guías se asoció a una mejora de la supervivencia inmediata y tardía.
Schoenenberger et al. (82)	2016	13 662 pacientes de edad ≥ 70 años	SCA	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, betabloqueadores, inhibidores de la ECA/ARA, revascularización	Las mejoras en la adherencia al TMSG se asociaron a una reducción de la mortalidad intrahospitalaria entre 2001 y 2012.

PA = presión arterial; TMSG = tratamiento médico según las guías; SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; otras abreviaturas como en la **tabla 3**.

los pacientes de edad avanzada (109, 116). Así pues, los beneficios aportados por el ácido acetilsalicílico en la profilaxis primaria no compensan los riesgos que ésta tiene en los pacientes de mayor edad sin una EC confirmada.

En la prevención secundaria, se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de muerte cardiovascular, IM no mortal e ictus en los pacientes de 65 a 74 años de edad con una enfermedad cardiovascular establecida (109, 113, 117). Sin embargo, hay pocos datos en pacientes de edad ≥ 80 años. Las guías actuales de ACC/AHA sugieren el empleo de un tratamiento de carga con 81 a 325 mg de ácido acetilsalicílico, seguido de 81 mg al día en los pacientes con SCA (71, 72), y 75 a 162 mg al día en los pacientes con CPE que no tienen contraindicaciones (37), de manera independiente de la edad. En el ensayo a gran escala CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*) se presentaron unas tasas combinadas de muerte de causa cardiovascular, IM o ictus a 30 días similares en los pacientes asignados aleatoriamente a la administración de 300 a 325 mg y en los asignados a 75 a 100 mg de ácido acetilsalicílico al día (HR: 0,97; IC del 95%: 0,86 a 1,09; $p = 0,61$); los resultados observados en los subgrupos fueron coherentes en los pacientes de

edad >65 años (118). Hubo un ligero aumento de la incidencia de hemorragias menores (pero no de la de hemorragias mayores) con el empleo de la dosis superior de ácido acetilsalicílico. No se sabe si el empleo de una administración crónica de dosis de ácido acetilsalicílico aún más baja puede tener una eficacia similar, con una mejora del perfil de seguridad en los pacientes ancianos.

Los eventos vasculares recurrentes en pacientes ancianos tratados con ácido acetilsalicílico (a lo que se denomina “fracasos del ácido acetilsalicílico”) pueden deberse a una reducción de la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico o a una resistencia a este fármaco (119). Los antagonistas de receptores plaquetarios P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) se prescriben también con frecuencia en pacientes con EC. El clopidogrel aporta una profilaxis primaria eficaz en los pacientes con factores de riesgo para la EC, y una CPE conocida que no toleran el ácido acetilsalicílico (119). Cuando se añadió el clopidogrel al ácido acetilsalicílico en pacientes de edad > 65 años con un SCASEST en el ensayo CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*), este fármaco redujo la tasa combinada de muerte de causa cardiovascular, IM e ictus a 1 año, en comparación con el empleo de ácido acetilsalicílico en monoterapia, aunque a costa de un aumento de las hemorragias (120). En análisis posteriores de estu-

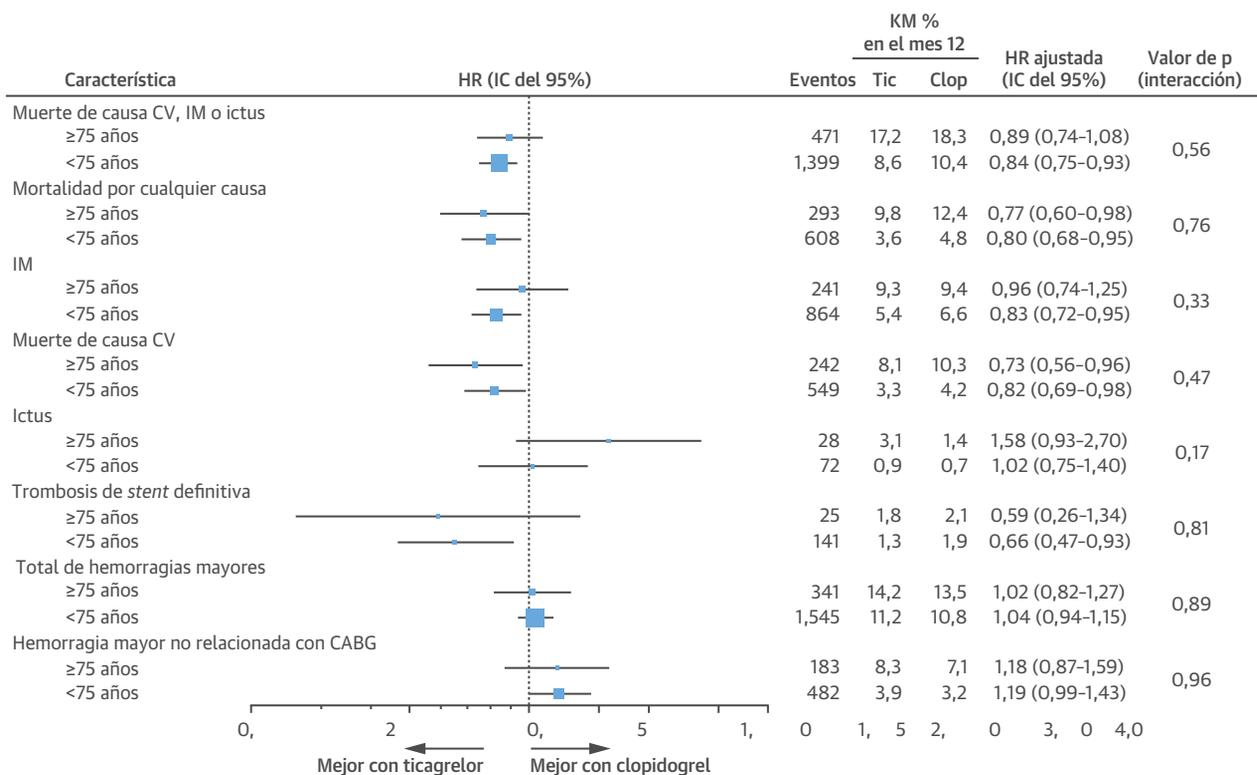
dios de menor tamaño se ha sugerido que los pacientes de edad >75 años que reciben un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD) con clopidogrel y ácido acetilsalicílico presentan unas tasas de episodios de hemorragia mayor significativamente superiores que las de los pacientes de menor edad (121), si bien el empleo de dosis de carga de ≥ 300 mg (en comparación con las de < 300 mg) no se asoció a un aumento de las hemorragias en los pacientes de edad ≥ 75 con IM (122).

Un fármaco más potente como prasugrel no mostró un beneficio clínico neto (muerte, IM, ictus o hemorragia mayor según criterios TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*] asociado a la cirugía de bypass arterial coronario [CABG]) en los pacientes de edad ≥ 75 años tratados con ácido acetilsalicílico que tenían un SCA y habían sido tratados con una ICP en el ensayo TRITON-TIMI 38 (HR: 0,99; IC del 95%: 0,81 a 1,21; $p = 0,92$) en comparación con clopidogrel (123). Con prasugrel hubo un aumento de las hemorragias mortales o con peligro para la vida. Así pues, no se recomienda el uso de prasugrel en

pacientes de edad ≥ 75 años, aunque puede contemplarse su empleo en pacientes seleccionados en los que el riesgo isquémico es especialmente elevado y no hay contraindicaciones absolutas (109). Se dispone de una dosis diaria reducida (5 mg, en vez de los 10 mg habituales) para el uso en pacientes ancianos o de peso corporal bajo. En el ensayo ANTARCTIC (*Assessment of a Normal versus Tailored Dose of Prasugrel after Stenting in Patients Aged >75 years to Reduce the Composite of Bleeding, Stent Thrombosis and Ischemic Complications*) se comparó el prasugrel con el clopidogrel en 877 pacientes de edad ≥ 75 años a los que se practicó una ICP por un SCA, con el empleo de una supervisión de la función plaquetaria para el ajuste de la posología del prasugrel (124). La variable de valoración combinada principal formada por la muerte de causa cardiovascular, el IM, el ictus, la trombosis del *stent*, la revascularización urgente o la hemorragia, a 1 año, no mostró diferencias significativas entre los grupos (124).

A diferencia del clopidogrel y el prasugrel, el ticagrelor es un fármaco potente que inhibe de forma reversible

FIGURA 6. Análisis de subgrupos de los resultados clínicos según la edad (< 75 y ≥ 75 años) y tratamiento antiagregante plaquetario (ticagrelor o clopidogrel) en el ensayo PLATO



Los efectos beneficiosos observados con el ticagrelor por lo que respecta a la variable de valoración principal combinada (mortalidad por cualquier causa, IM, muerte de causa CV y trombosis de *stent*) fueron uniformes en los pacientes de < 75 y ≥ 75 años de edad. CABG = cirugía de bypass arterial coronario; Clop = clopidogrel; CV = cardiovascular; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza; IM = infarto de miocardio; KM = valor estimado de Kaplan-Meier; PLATO = *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*; Tic = ticagrelor. Reproducido con permiso de Husted et al. (125)

el receptor P2Y₁₂ plaquetario (109). En el ensayo PLATO (*Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) se incluyó en la aleatorización a 18 624 pacientes con SCA (2878 [15,5%] de los cuales tenían ≥ 75 años de edad) a los que se asignó ticagrelor o clopidogrel, seguido de un tratamiento invasivo o conservador (125). El ticagrelor redujo los episodios observados a 1 año en la variable de valoración principal combinada formada por la muerte por cualquier causa, el IM y el ictus, y se observaron reducciones significativas de las muertes de causa cardiovascular y las muertes por cualquier causa con el ticagrelor, incluidas la del subgrupo de pacientes de edad avanzada (**figura 6**) (109, 125). No hubo un aumento significativo de las hemorragias mortales o con peligro para la vida con el empleo del ticagrelor en comparación con el del clopidogrel en los pacientes jóvenes o ancianos, si bien las hemorragias mayores no asociadas a CABG fueron más frecuentes. Así pues, en los pacientes ancianos sin contraindicaciones en los que es necesario un TAPD para la prevención secundaria tras un SCA, existen evidencias sólidas que respaldan que se contemple el uso de ticagrelor como inhibidor de P2Y₁₂ de elección.

La duración óptima del TAPD en los pacientes con un SCA y después de una ICP es una cuestión que ha sido ampliamente investigada (126, 127). En general, la edad avanzada es un factor de riesgo más importante para las complicaciones hemorrágicas que para la reaparición de eventos isquémicos tras la revascularización (128, 129). En consecuencia, después de la ICP, en los pacientes ancianos puede considerarse la posible conveniencia de un TAPD abreviado (por ejemplo, 3 a 6 meses tras la ICP en la CPIE, 6 a 12 meses en el SCA), en función de los demás factores de riesgo existentes (128, 129). Los *stents* metálicos sin recubrimiento y ciertos *stents* farmacoactivos (SFA) pueden permitir una retirada del TAPD al cabo de 1 mes (130), y por consiguiente puede ser preferible su uso en los pacientes ancianos con un riesgo hemorrágico alto. En el ensayo SENIOR recientemente presentado, se observó que, en los pacientes de edad ≥ 75 años tratados con *stents* liberadores de everolimus fabricados con un polímero reabsorbible, el empleo de un TAPD durante 1 y 6 meses en la CPIE y el SCA, respectivamente, era seguro, y producía una reducción del 29% en la variable de valoración formada por la mortalidad por cualquier causa, el IM, el ictus y la revascularización a 1 año, en comparación con lo que ocurría con los *stents* metálicos sin recubrimiento (131). Puede administrarse conjuntamente una profilaxis con un inhibidor de la bomba de protones para reducir el sangrado gastrointestinal en los pacientes de mayor edad tratados con un TAPD, sobre todo en los que tienen antecedentes de hemorragia gastrointestinal previa (129).

Tratamiento anticoagulante agudo y crónico. Se recomienda una anticoagulación terapéutica en la fase hospi-

talitaria inicial en los pacientes con un SCA (71, 72). La heparina no fraccionada (HNF) no se elimina por vía renal (lo cual constituye una característica favorable en los pacientes con enfermedad renal) y su efecto puede revertirse con protamina en caso de hemorragia o de empleo de una intervención. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina, se eliminan por vía renal y requieren un ajuste de la dosis en los pacientes de edad ≥ 75 años o que presentan una insuficiencia renal (109). En el ensayo A to Z (*Aggrastat to Zocor*) se observaron tendencias no significativas a una menor frecuencia de muertes, recurrencia del IM o isquemia refractaria, sin que hubiera un aumento del riesgo hemorrágico en los 7 días siguientes a la aparición de un SCA con el empleo de HBPM en comparación con el de HNF en pacientes de edad ≥ 65 años (132). El ensayo SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors*) mostró una eficacia similar pero con unas tasas de hemorragia superiores en los pacientes con SCA de mayor edad tratados con HBPM en comparación con los tratados con HNF (133). Otros ensayos en los que se han comparado las HBPM con la HNF tras la fibrinólisis para el IAMCEST han proporcionado también resultados contradictorios por lo que respecta a las características comparativas de seguridad y eficacia de la HNF y las HBPM en los pacientes de edad avanzada (109).

El fondaparinux es un inhibidor indirecto del factor Xa que es eliminado en gran parte por vía renal, y está contraindicado en los pacientes con una insuficiencia renal grave (109). En el ensayo OASIS-5 se demostró una eficacia similar y una reducción de las hemorragias con el empleo del fondaparinux en comparación con la enoxaparina, en pacientes de edad ≥ 65 años con un SCASEST tratados de forma conservadora (sin empleo sistemático de un cateterismo cardiaco) (134). El análisis de subgrupos del ensayo OASIS-6 sugirió un beneficio uniforme de reducción de las muertes o los IM con el fondaparinux en los individuos de edad ≥ 69 años en comparación con la heparina en pacientes con un IAMCEST no seleccionados para una ICP primaria (135). Sin embargo, este estudio no presentó de manera específica los resultados obtenidos en los pacientes de edad ≥ 80 años, y el fondaparinux no se emplea como anticoagulante en los pacientes a los que se practica una ICP primaria, debido al riesgo de trombosis del catéter.

En los pacientes ancianos hay con frecuencia otras indicaciones para la anticoagulación oral crónica, como la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica. En un total de 973 pacientes de edad ≥ 75 años incluidos en el ensayo BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*), el riesgo anual de la variable de valoración primaria combinada formada por ictus, hemorragia intracraneal o embolia clínicamente relevante, fue

inferior en los pacientes a los que se administró warfarina en comparación con los tratados con ácido acetilsalicílico (1,8% frente a 3,8%; riesgo relativo: 0,48; IC del 95%: 0,28 a 0,80; $p = 0,003$), y el riesgo anual de hemorragia extracraneal no mostró diferencias significativas entre los grupos (1,4% frente a 1,6%; RR: 0,87; IC del 95%: 0,43 a 1,73; $p = 0,67$) (116, 136). El ácido acetilsalicílico es considerablemente menos eficaz que la anticoagulación en la prevención del ictus en los pacientes con FA, y el beneficio aportado por la warfarina es uniforme en los pacientes de menor y de mayor edad (137). No obstante, la warfarina es difícil de utilizar de un modo seguro y está involucrada con frecuencia en eventos adversos en los adultos de edad avanzada (109).

Los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K, que inhiben de manera directa la trombina (factor IIa), como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa como el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, tienen menos interacciones farmacológicas y alimentarias, no requieren una monitorización y pueden mostrar un perfil de seguridad y efectividad más favorable en los pacientes ancianos, en comparación con la warfarina, incluido un mejor riesgo de hemorragia intracraneal (138). Los resultados de seguridad y eficacia de estos fármacos han sido, en general, uniformes en los adultos de mayor y de menor edad (109, 138).

Los pacientes de edad avanzada con indicaciones específicas para la anticoagulación oral crónica y signos de EC, en los que son necesarios también fármacos antiagregantes plaquetarios constituyen una cohorte que plantea un verdadero reto para aplicar un tratamiento de manera segura. En un total de 4959 pacientes de edad avanzada (media de edad ~77 años) con IM agudo y FA a los que se implantaron *stents* coronarios en el *National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry – GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines)*, el empleo de un tratamiento triple (anticoagulación oral crónica más TAPD) se asoció a un aumento de las tasas a 2 años de hemorragia intracraneal (3,4% frente a 1,5%; $p < 0,0001$) y de ingreso por hemorragia (17,6% frente a 11,0%; $p < 0,0001$), con unas tasas similares de eventos isquémicos (incluidos el ictus) en comparación con el tratamiento con el TAPD solo (139). De igual modo, el tratamiento triple fue el que se asoció al riesgo máximo de eventos hemorrágicos, sin una reducción significativa de los eventos isquémicos, en comparación con el TAPD en 7619 pacientes de edad avanzada (media de edad de 80 años) con FA e IAM-SEST en el registro CRUSADE (140). Los investigadores de los ensayos WOEST (*What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting*), PIONEER AF-PCI (*Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a*

Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) y RE-DUAL PCI (*Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) estudiaron nuevas estrategias para reducir al mínimo el riesgo hemorrágico en los pacientes tratados con anticoagulación crónica a los que se implantaron *stents* coronarios (eliminación del empleo de ácido acetilsalicílico en el WOEST, ajuste de la dosis de rivaroxabán con un tratamiento antiagregante plaquetario simple o doble en el PIONEER AF-PCI, y reducción al mínimo de la duración del empleo de ácido acetilsalicílico con 2 dosis de dabigatrán en el RE-DUAL PCI). En los 3 ensayos se demostraron reducciones significativas de los eventos hemorrágicos sin un aumento de las complicaciones isquémicas en cohortes de pacientes con una media de edad de 70 años (141-143). Aunque estos estudios no tuvieron la potencia estadística necesaria para descartar un aumento del número de eventos adversos isquémicos, considerados en conjunto respaldan que se contemple un uso abreviado del ácido acetilsalicílico después de la implantación de *stents* coronarios en los pacientes que necesitan una anticoagulación oral crónica.

Por último, en el ensayo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) se demostró que la combinación de dosis bajas de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo, para reducir la tasa de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el IM y el ictus, en pacientes con enfermedad coronaria estable o enfermedad vascular periférica, en todos los grupos de edad (144). Sin embargo, hubo un aumento significativo de los eventos hemorrágicos mayores con la adición de rivaroxabán en pacientes de edad ≥ 75 años (HR: 2,12; IC del 95%: 1,50 a 3,00) (144), lo cual resalta nuevamente la necesidad de evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de los tratamientos médicos en los adultos de edad avanzada. Concretamente, los pacientes ancianos tienen mayor propensión a la hemorragia y a la polifarmacia, y ello aumenta los riesgos, por lo que la simplificación de la anticoagulación en las pautas de medicación globales es una vía de futura investigación.

TRATAMIENTO CON ESTATINAS. Se ha realizado un número limitado de ensayos aleatorizados para evaluar el tratamiento con estatinas en pacientes de edad >75 años (145). En un metanálisis de 8 estudios con un total de 24 674 pacientes sin antecedentes de EC (media de edad de 73 años), el inicio de un tratamiento con estatinas (en comparación con placebo) redujo significativamente el

riesgo de IM en un 39,4% y el de ictus en un 23,8% tras una media de seguimiento de 3,5 años, sin que se redujera significativamente la mortalidad (146). La pravastatina mostró reducciones significativas de la muerte de causa cardiovascular, y el IM no mortal en un seguimiento de 3 años en 5804 pacientes de una media de edad de 75 años y una enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo para ella en el ensayo PROSPER (*Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease*) (147). Los pacientes de 75 a 80 años de edad (n = 1263) del *Heart Protection Study* presentaron unas tasas de MACE a 5 años significativamente inferiores con el empleo de estatinas para la profilaxis secundaria (148). Estos datos respaldan el beneficio aportado por el tratamiento con estatinas para la prevención primaria y secundaria de los eventos cardiovasculares en los pacientes de edad avanzada.

Las recomendaciones actuales de ACC/AHA para la prevención primaria consisten en iniciar el tratamiento con estatinas en los pacientes de edad ≥ 21 años con un colesterol de lipoproteínas de baja densidad ≥ 190 mg/dl (clase I, nivel de evidencia: B), y en considerar el posible uso del tratamiento en pacientes seleccionados de edad >75 años con un nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad <190 mg/dl (clase IIb, nivel de evidencia: C) (145). Sin embargo, los pacientes de edad >80 años han estado insuficientemente representados en los estudios previos, y es preciso tener en cuenta las comorbilidades de los pacientes, la seguridad, los objetivos de la asistencia y el riesgo de eventos clínicos, antes de iniciar la administración de estatinas para una prevención primaria en los individuos muy ancianos que tienen una esperanza de vida limitada (145). El estudio STAREE (*Statins for Reducing Events in the Elderly*) para el que se está reclutando actualmente a pacientes, evalúa la eficacia de 40 mg de atorvastatina en la prevención primaria en ~12 000 individuos de edad >70 años (149).

Las guías sugieren evaluar las contraprestaciones de la reducción del riesgo, las interacciones con otros fármacos y las preferencias del paciente antes de iniciar una prevención secundaria en pacientes de edad >75 años (clase IIa, nivel de evidencia: B) (145). Las recomendaciones señalan también que es razonable continuar el tratamiento para la prevención secundaria en pacientes ancianos que toleran bien las estatinas. A pesar de que las guías recomiendan una posología de intensidad moderada en los individuos ancianos, la evidencia reciente sugiere que el empleo de estatinas de alta intensidad para la prevención secundaria en pacientes ancianos (76 a 84 años de edad) se asocia a una reducción significativa de las tasas de mortalidad a 1 año (150).

Tanto los pacientes como quienes les prestan asistencia deben ser conscientes de los posibles efectos secundarios del tratamiento con estatinas, que incluye la diabetes,

el ictus hemorrágico y, excepcionalmente, la miopatía grave y la rabdomiólisis (151). La evidencia que sugiere que las estatinas tienen una influencia negativa en la función renal es limitada, y la aparición de lesiones hepáticas con el uso de estatinas es muy infrecuente (151). Se ha expresado también una preocupación respecto a la pérdida de memoria o el deterioro cognitivo en relación con el tratamiento de estatinas, pero en los estudios a gran escala no se observó una relación directa (151).

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS. El bloqueo β reduce la demanda miocárdica y los síntomas de EC. Los betabloqueadores tienen efectos beneficiosos en el remodelado ventricular (37) y reducen la mortalidad temprana después de un IM (110, 152), sobre todo en pacientes con una función ventricular izquierda reducida (110). Un amplio análisis retrospectivo ha sugerido que el beneficio de mortalidad obtenido con el uso de betabloqueadores después de un IM puede ampliarse a los pacientes de 75 a 84 años de edad (HR: 0,88; IC del 95%: 0,81 a 0,98) y a los de ≥ 85 años (HR: 0,88; IC del 95%: 0,78 a 0,99) (153). En un reciente estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, de individuos de menor edad con IM agudo, sin insuficiencia cardíaca ni disfunción del ventrículo izquierdo, se ha puesto en duda que los beneficios de supervivencia iniciales aportados por los betabloqueadores se mantengan en un seguimiento a más largo plazo (154). Sin embargo, la mayoría de los ensayos aleatorizados de los betabloqueadores han excluido a los pacientes de edad avanzada (110, 155). Debe tenerse precaución al administrar un tratamiento con betabloqueadores en pacientes ancianos con hipotensión, con insuficiencia cardíaca o alteraciones del sistema de conducción, o con comorbilidades como una enfermedad pulmonar crónica grave (110).

Los calcioantagonistas pueden usarse en pacientes que no toleran el bloqueo β para reducir la angina (37). A diferencia de lo que ocurre con el bloqueo β , no se ha observado un beneficio en cuanto a la mortalidad con el empleo de calcioantagonistas en pacientes de edad avanzada con EC (152), y debe evitarse el uso de estos fármacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (110). La disminución del flujo sanguíneo hepático y de la capacidad metabólica con la edad puede influir en los niveles séricos de los calcioantagonistas, lo cual obliga a realizar un ajuste cuidadoso de la dosis en los pacientes ancianos (110). Los posibles efectos secundarios consisten en hipotensión, arritmias, edema de extremidades inferiores, estreñimiento e interacción con otros medicamentos (37). El empleo concomitante de calcioantagonistas y betabloqueadores puede causar bradiarritmias, bloqueo aurículo-ventricular y asistolia, y el riesgo de estos trastornos es superior en los pacientes ancianos (110).

Los nitratos reducen los síntomas de angina y de congestión pulmonar. Aunque generalmente no se cree que aporten un beneficio en cuanto a la mortalidad, en 1 ensayo aleatorizado, el tratamiento con nitratos, conjuntamente con lisinopril (pero no por sí solos) redujo la variable de valoración combinada de muerte, insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción del ventrículo izquierdo a los 6 meses de un IM en un grupo de 2649 pacientes de edad >70 años (156). Es preciso tener precaución para evitar la hipotensión con los nitratos, en especial en pacientes con un SCA que pueden tener una depleción de volumen a causa de una ingesta baja, náuseas y vómitos.

La ranolazina, un inhibidor de la corriente tardía de entrada de sodio, reduce la angina de esfuerzo (37). Un análisis retrospectivo de 2 ensayos prospectivos aleatorizados sugirió la eficacia de tratar los síntomas de CPIE tanto en pacientes ancianos (≥ 70 años de edad) como en pacientes más jóvenes (< 70 años de edad); sin embargo, los efectos secundarios como el estreñimiento y las náuseas con las dosis altas de ranolazina fueron más frecuentes en los pacientes de edad avanzada (157). Más recientemente, el ensayo RIVER-ICP (*Ranolazine in Patients with Incomplete Revascularization after Percutaneous Coronary Intervention*) no mostró un beneficio con el empleo de ranolazina para reducir la revascularización motivada por isquemia o la hospitalización sin revascularización, en pacientes con antecedentes de angina y una revascularización incompleta tras la ICP, con independencia de la edad; no obstante, en los pacientes con una mayor carga de angina la ranolazina aportó de hecho un alivio superior al observado con el placebo (158). El fármaco puede ser una adición útil en los pacientes ancianos que presentan angina cada día o cada semana y no son candidatos a una revascularización.

La ivabradina puede reducir la angina al modular la frecuencia cardiaca a través del nodo sinusal, con lo que se reduce la demanda miocárdica (110). Un análisis retrospectivo de 382 octogenarios del estudio REDUCTION (*Reduction of Ischemic Events by Reduction of Heart Rate in the Treatment of Stable Angina with Ivabradine*) puso de manifiesto una mejora significativa de la frecuencia cardiaca, la necesidad de un tratamiento concomitante con nitratos y los síntomas anginosos con el empleo de ivabradina, y la tasa de eventos adversos fue baja (159).

OTRAS MEDICACIONES. Se ha estudiado el uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina en pacientes ancianos con EC. En el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), los pacientes de edad ≥ 70 años con enfermedad cardiovascular tratados con ramipril en comparación con los tratados con placebo presentaron unas tasas inferiores de IM, ictus y muerte a

los 5 años (160). Como se ha indicado antes, lisinopril administrado junto con nitratos en la situación posterior a un IM produjo una reducción de las tasas de eventos adversos a los 6 meses en los pacientes de edad >70 años (156).

Aunque el antagonismo de la aldosterona mostró una ventaja de mortalidad en el estudio EPHEsus (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) en pacientes que habían sufrido un infarto (155, 161), no se apreció una reducción significativa en una cohorte de pacientes de edad ≥ 65 años. Es probable que los diuréticos no prolonguen la esperanza de vida en los pacientes ancianos con cardiopatía isquémica, aunque sí permiten tratar de manera efectiva la hipertensión y los síntomas de insuficiencia cardiaca. Está justificada una supervisión estricta del bloqueo del sistema renina-angiotensina y el uso de diuréticos en los pacientes ancianos con un riesgo de insuficiencia renal, anomalías electrolíticas e hipotensión.

ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

REVASCULARIZACIÓN, REPERFUSIÓN Y TRATAMIENTO MÉDICO. En la **tabla 5** se presentan algunos de los estudios en los que se ha evaluado el tratamiento de la EC en pacientes de edad ≥ 80 años.

Cardiopatía isquémica estable. En el registro CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), un total de 1491 pacientes de edad ≥ 65 años con CPIE, no aleatorizados, fueron tratados con CABG o con tratamiento médico (162). La revascularización se asoció a una mejora de las tasas de alivio sintomático de la angina y a un beneficio de supervivencia en los pacientes de mayor riesgo. El único ensayo realizado en una población exclusivamente anciana fue el TIME (*Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary-Artery Disease*), en el que 305 pacientes de ≥ 75 años de edad (media de edad 80 años) con angina crónica refractaria a, como mínimo, 2 fármacos antianginosos fueron asignados aleatoriamente a la angiografía y revascularización invasiva (con ICP o CABG) o a un TMSG (163). Hubo una mejora de los índices de calidad de vida y los MACE (muerte, IM no mortal o reingreso por SCA) con la estrategia invasiva temprana, a los 6 meses (19% frente a 49%; $p < 0,0001$) (163). Sin embargo, a los 4 años, las tasas de MACE no mostraron diferencias significativas entre los grupos (164), debido en parte al elevado porcentaje de pacientes que pasaron al otro grupo de tratamiento. En el ensayo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), no se observaron diferencias en los

TABLA 5. Algunos estudios seleccionados en los que se han evaluado estrategias de tratamiento para la enfermedad coronaria en pacientes ancianos

Primer autor (número de la referencia)	Año	n	Media de edad (años)	Forma de presentación clínica	Intervención	Diseño del estudio	Resultados
Investigadores de TIME (163, 164)	2001	305	80	CPIE	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG en la CPIE	ECA multicéntrico	Mejoras significativas en la variable de valoración principal de la calidad de vida a los 6 meses y en los eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, IM no mortal u hospitalización por SCA) con indicios de un aumento temprano del riesgo de mortalidad en los pacientes asignados aleatoriamente a la estrategia invasiva temprana. Estas diferencias entre los grupos de tratamiento se difuminaron en la evaluación realizada a 1 año.
Graham et al. (165)	2002	21 573 (983 ≥ 80 años)	—	Pacientes no seleccionados (<i>all-comers</i>)	Tratamiento médico, ICP o CABG	Análisis observacional de registro prospectivo multicéntrico	El subgrupo de pacientes de edad ≥ 80 años tratado con revascularización con ICP y CABG presentó mejoras significativas de la supervivencia a 4 años en comparación con el tratamiento médico. Las tasas de supervivencia a 4 años ajustadas fueron numéricamente inferiores en los pacientes de edad ≥ 80 años tratados con ICP (71,6%) en comparación con los tratados con CABG (77,4%).
Skolnick et al. 84	2007	51 827	82,2	SCASEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	Análisis observacional de registro prospectivo multicéntrico	Los pacientes ancianos presentaron reducciones de la mortalidad con el cateterismo cardíaco y el TMSG. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los pacientes de edad ≥ 90 años, con un mayor número de tratamientos prescritos y un tratamiento invasivo.
Bueno et al. (173)	2011	266	81	IAMCEST	ICP primaria o fibrinólisis	ECA multicéntrico	La ICP primaria se asoció a unas tasas significativamente inferiores de recidiva isquémica en comparación con la fibrinólisis. Ausencia de diferencias significativas en la mortalidad, aunque fue numéricamente superior en el grupo de fibrinólisis.
Savonitto et al. (166)	2012	313	82	SCASEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o tratamiento conservador	ECA multicéntrico	Los pacientes con IAMSEST presentaron una mejora significativa en las tasas de eventos adversos con la estrategia invasiva temprana en comparación con el empleo inicial de una estrategia conservadora. Los pacientes con AI no obtuvieron un efecto beneficioso con el abordaje invasivo temprano.
Nicolini et al. (180)	2015	1388	—	CPIE o SCASEST	ICP o CABG	Análisis retrospectivo de registro prospectivo multicéntrico	Los pacientes tratados con CABG presentaron una reducción de las tasas de mortalidad por cualquier causa, IM y revascularización de vaso diana, en comparación con los pacientes que fueron tratados con ICP.
Yudi et al. (175)	2016	101	89	IAMCEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	Cohorte retrospectiva unicéntrica	Los pacientes ancianos presentaron una reducción de la mortalidad con el tratamiento invasivo para el IAMCEST en comparación con el tratamiento conservador.
Tegn et al. (39, 197)	2016	457	84,8	SCASEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	ECA multicéntrico	Los pacientes con SCASEST presentaron menos eventos adversos mayores (básicamente por las revascularizaciones urgentes) con el método invasivo. Estos resultados no se extendieron a los pacientes de edad ≥ 90 años, en los que se observó una tendencia a un efecto negativo. La CDV fue similar en ambos grupos
Cermakova et al. (176)	2017	525	89	IAMSEST e IAMCEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	Análisis retrospectivo de registro prospectivo multicéntrico	Los pacientes ancianos con demencia y un IM reciente presentaron una menor mortalidad con la revascularización.

Tan solo se incluyen estudios con ≥ 100 pacientes.

CABG = cirugía de bypass arterial coronario; CDV = calidad de vida; ECA = ensayo clínico aleatorizado; IA = angina inestable; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; TIME = *Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary-Artery Disease*; otras abreviaturas como en las tablas 3 y 4.

resultados clínicos (muerte, IM o ictus) en 904 pacientes con CPIE de ≥ 65 años de edad (media de edad 72 años) asignados aleatoriamente a un tratamiento de ICP más TMSG en comparación con los asignados al TMSG sólo, tras una mediana de 4,6 años de seguimiento (112). Sin embargo, hubo una proporción numéricamente superior de pacientes sin angina en el grupo de ICP (80% frente a 73%) a los 60 meses, a pesar del elevado porcentaje de cambio de grupo de tratamiento para pasar a la ICP después del TMSG inicial. En el registro APPROACH (*Alberta Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease*) se observó una mejora significativa de la supervivencia en 983 pacientes de edad ≥ 80 años con CPIE y SCA, en los que se realizó una revascularización coronaria mediante ICP o CABG, en comparación con los que recibieron un tratamiento médico (165). Es de destacar que la reducción del riesgo absoluto con la revascularización fue mayor en los pacientes ancianos que en los de menor edad, si bien no puede descartarse que hubiera factores de confusión no medidos en este estudio no aleatorizado (165). Así pues, no está claro si la revascularización en los pacientes ancianos con CPIE mejora el pronóstico, aunque este tratamiento pueda reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En el ensayo TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy—Thrombolysis In Myocardial Infarction 18*) se observó que los efectos beneficiosos de un tratamiento invasivo temprano fueron mayores en los pacientes ancianos que en los de menor edad (79). Savonitto et al. (166) incluyeron en la asignación aleatoria de su estudio a 313 pacientes (media de edad 82 años) con SCASEST a los que se asignó una estrategia invasiva temprana o un tratamiento conservador, y trataron con revascularización a un 55% y 23% de los pacientes de estos grupos, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en los resultados a 1 año, si bien la variable de valoración principal formada por la muerte, el IM, el ictus invalidante o la rehospitalización por causas cardiovasculares o por hemorragia grave, se redujo con el método invasivo en los pacientes con IAMSEST (pero no en los que tenían una AI) (166). En el ensayo *After Eighty* se incluyó a 457 pacientes de edad ≥ 80 años (media de edad 85 años) con SCASEST en la aleatorización a una estrategia invasiva temprana o a un tratamiento conservador (39). Los pacientes asignados al grupo de tratamiento invasivo presentaron unas tasas inferiores de muerte, IM, ictus o revascularización urgente, tras una mediana de 1,5 años de seguimiento (40,6% frente a 61,4%; $p < 0,0001$), a pesar del empleo de una revascularización electiva en un 50% de los pacientes asignados al grupo de la estrategia conservadora (39). Las complicaciones

hemorrágicas (2%) y el daño renal agudo inducido por el contraste (2%) fueron infrecuentes, si bien hubo indicios de un efecto nocivo en el pequeño grupo ($n = 34$) de pacientes de ≥ 90 años de edad (39). Es de destacar que el 89% de los 4187 pacientes examinados para su posible inclusión no fueron aleatorizados por razones como las siguientes: esperanza de vida breve, forma de presentación inestable, negativa a participar y problemas logísticos, lo cual dificulta la posibilidad de generalización de los resultados (167). En el registro CRUSADE, el TMSG y el cateterismo cardiaco se asociaron a una mejora de la supervivencia en los pacientes con SCASEST de 75 a 89 años de edad ($n = 46\ 270$) y de ≥ 90 años ($n = 5557$), si bien las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los nonagenarios (84). La intervención se asoció también a un mejor resultado clínico en los pacientes con SCASEST de todas las edades en el registro GRACE (168). Así pues, los pacientes ancianos con SCASEST pueden obtener un efecto beneficioso con la revascularización, pero es preciso considerar cuidadosamente los aspectos negativos de la relación riesgo-beneficio de los tratamientos agresivos.

IM con elevación del segmento ST. En un total de 5754 pacientes de ≥ 75 años de edad incluidos en 9 ensayos aleatorizados, la mortalidad a 35 días no se redujo con el tratamiento fibrinolítico en comparación con placebo (24,3% frente a 25,3%) (169). Además, la hipertensión mal controlada, la demencia, el ictus isquémico previo y el uso de un tratamiento anticoagulante oral activo (71), todos ellos frecuentes en los pacientes ancianos, son contraindicaciones relativas para un tratamiento fibrinolítico. No obstante, se continúa recomendando la fibrinólisis para los pacientes ancianos sin contraindicaciones, si no se dispone de un tratamiento de ICP primaria. En los pacientes que acuden en un plazo de 3 horas tras el inicio de los síntomas con un intervalo de > 1 hora hasta la ICP, el ensayo STREAM (*Strategic Reperfusion in Elderly Patients Early After Myocardial Infarction*) mostró una eficacia comparable por lo que respecta a la tasa combinada a los 30 días de muerte, shock, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarcto, con tenecteplasa (mitad de dosis en los pacientes muy ancianos) seguida de traslado a un hospital con capacidad de ICP para una revascularización tardía de rescate u ordinaria, en comparación con el empleo de una ICP primaria tardía, en pacientes de edad < 75 y ≥ 75 años (170). En el ensayo STREAM-2, actualmente en marcha, se compara la tenecteplasa a mitad de dosis con el ácido acetilsalicílico, clopidogrel y tratamiento antitrombina, seguidos de cateterismo para una ICP primaria y terapia antitrombótica estándar en ~ 600 pacientes de ≥ 70 años de edad (171).

A diferencia de lo observado con la fibrinólisis, los pacientes de mayor edad que presentan un IAMCEST obtie-

nen un beneficio con la ICP primaria inmediata (71, 116), si bien las tasas de isquemia y de hemorragia tras la reperfusión son superiores a las de los pacientes de menor edad (91). En un pequeño ensayo aleatorizado de 87 pacientes de >75 años de edad, la variable de valoración combinada formada por la muerte, el reinfarto y el ictus, fue inferior tras la ICP primaria en comparación con el tratamiento trombolítico a los 30 días (9% frente a 29%; $p = 0,01$) y a 1 año (13% frente a 44%; $p = 0,001$) (172). En el ensayo más reciente TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio En Ancianos) se incluyó a pacientes con IAMCEST de una media de edad de 81 años a los que se asignó aleatoriamente una ICP primaria o fibrinólisis (173). Tan solo se reclutaron 266 de los 570 pacientes previstos. La variable de valoración principal formada por la muerte, el reinfarto y el ictus invalidante a los 30 días se dio en un 18,9% de los pacientes del grupo de ICP frente al 25,4% de los del grupo de fibrinólisis (*odds ratio* [OR]: 0,69; IC del 95%: 0,38 a 1,23, $p = 0,21$). La recidiva isquémica fue menos frecuente tras

la ICP (0,8% frente a 9,7%; $p < 0,001$). En el registro GRACE, la ICP primaria, en comparación con el tratamiento trombolítico, se asoció a una reducción de la mortalidad (OR: 0,62; IC del 95%: 0,39 a 0,96) y el reinfarto (OR: 0,15; IC del 95%: 0,05 a 0,44) en 2975 pacientes ancianos con IAMCEST tras un ajuste respecto a las diferencias existentes en la situación inicial (174). Otros estudios en los que se ha comparado la ICP con el tratamiento conservador en pacientes ancianos con IAMCEST han sugerido también una menor mortalidad con la revascularización (175, 176). Un TMSG óptimo puede mejorar en mayor medida la supervivencia tras un IM en los pacientes ancianos, con independencia del tratamiento de reperfusión (177). Por último, la mortalidad es extremadamente elevada en los pacientes ancianos con IAMCEST y shock cardiogénico; no está claro si la revascularización temprana aporta o no un beneficio en estos pacientes (178, 179). Así pues, debe aplicarse un enfoque individualizado en los pacientes de edad avanzada con shock, teniendo en cuenta la capacidad funcional y cogni-

TABLA 6. Algunos estudios seleccionados en los que se comparan las estrategias de revascularización para la EC (ICP frente a CABG)

Ensayo (número de la referencia)	Año	n	Pacientes ancianos (n)	Media de edad (años)	Carga de EC	Tipo de stent	Variable de valoración principal	Resultados
PRECOMBAT (187)	2011	600	278 ≥ 65 años	62	Enfermedad de la coronaria principal izquierda o multivaso	SLS	Combinación de mortalidad por cualquier causa, IM; ictus o RVD a causa de isquemia	Ausencia de diferencias significativas en las tasas de la variable de valoración principal a los 5 años entre la ICP y la CABG. Resultados similares en el subgrupo de pacientes ancianos (18,8% frente a 15,8%; $p = 0,47$).
FREEDOM (191)	2012	1900	—	63	Enfermedad multivaso en diabéticos	SLS y SLP	Combinación de muerte por cualquier causa, IM no mortal o ictus no mortal	La variable de valoración principal fue más frecuente en el grupo de ICP que en el grupo de CABG a los 5 años (26,6% frente a 18,7%; $p = 0,005$).
SYNTAX (192)	2013	1800	—	65	Enfermedad multivaso o de la coronaria principal izquierda	SLP	Combinación de muerte por cualquier causa, ictus, IM o nueva revascularización	La CABG se asoció a una mejora de los resultados en los pacientes con una enfermedad compleja, a los 5 años. Resultados comparables en la ICP y la CABG en la enfermedad menos grave.
BEST (188)	2015	880	481 ≥ 65 años	64	Enfermedad multivaso en diabéticos	SLE	Combinación de muerte por cualquier causa, IM y RVD	Tras una mediana de 4,6 años, la variable de valoración principal fue más frecuente en el grupo de ICP. Diferencias no significativas en los resultados de la ICP y la CABG en el subgrupo de mayor edad (17,9% frente a 11,9%).
NOBLE (193)	2016	1201	—	66	Enfermedad de la coronaria principal izquierda	SLB*	Combinación de mortalidad por cualquier causa, IM fuera de la intervención, nueva revascularización o ictus	Tasa de la variable de valoración principal a los 5 años significativamente superior (28% frente a 18%; $p = 0,004$) con la ICP en comparación con la CABG.
EXCEL (189)	2016	1905	938 ≥ 67 años	66	Enfermedad de la coronaria principal izquierda	SLE	Combinación de mortalidad por cualquier causa, ictus o IM	Ausencia de diferencias significativas en las tasas de la variable de valoración principal a los 3 años entre la ICP y la CABG. Resultados similares en el subgrupo de pacientes ancianos (18,7% frente a 15,0%).

* 73 pacientes fueron tratados con SFA de primera generación.

BEST = Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; EXCEL = Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM = Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease; NOBLE = Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization study; SLP = stent liberador de paclitaxel; PRECOMBAT = Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; RVD = revascularización de vaso diana; SFA = stent farmacológico; SLB = stent liberador de biolimus; SLE = stent liberador de sirolimus; SYNTAX = Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; otras abreviaturas como en las tablas 3 y 4.

tiva en la situación inicial y la calidad de vida, al decidir aplicar o no una intervención invasiva.

COMPARACIÓN DE LA ICP CON LA CABG. Varios estudios han evaluado comparativamente los resultados de la ICP y la CABG en cohortes de pacientes ancianos, con resultados contradictorios (165, 180, 181). En el registro APPROACH, los pacientes de ≥ 80 años de edad tratados con CABG presentaron unas tasas de supervivencia ajustadas superiores y una mejor puntuación del *Seattle Angina Questionnaire* en comparación con los tratados con ICP (165, 182). En cambio, en un metanálisis sistemático de 66 estudios (la mayoría de los cuales fueron estudios observacionales) en los que se evaluaron los resultados tras la ICP y la CABG en pacientes octogenarios, la CABG fue un factor predictivo univariante de la mortalidad a 30 días y a 1 año (181). Las tasas de supervivencia fueron similares en los dos grupos a los 5 años, si bien continuaron siendo numéricamente superiores en el grupo de CABG en comparación con el de ICP (68% frente a 62%) (181). No puede descartarse la existencia de factores de confusión residuales en estos estudios.

En general, los pacientes de menor edad con una EC amplia (por ejemplo, puntuación SYNTAX ≥ 33) obtienen un beneficio superior con la CABG en comparación con

la ICP. No está claro si esto ocurre también en los pacientes ancianos. En el subgrupo de pacientes de ≥ 80 años de edad con enfermedad multivaso tratados con revascularización mediante CABG o ICP en el Estado de Nueva York entre 2003 y 2004, las tasas ajustadas de mortalidad o IM fueron significativamente menores tras la CABG (HR: 0,74; IC del 95%: 0,56 a 0,96; $p = 0,03$) (183). En una serie de datos contemporánea (2008 a 2010), en una cohorte emparejada mediante puntuación de propensión formada por 3864 pacientes de ≥ 75 años de edad, Hannan *et al.* (184) observaron también que no había diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa, el IM o el ictus a los 18 meses entre la revascularización con SFA y la CABG para la enfermedad multivaso, tras aplicar un ajuste respecto a las características iniciales; la necesidad de nuevas revascularizaciones fue mayor en el grupo de ICP. En una población de 1388 pacientes de ≥ 80 años de edad emparejados mediante puntuación de propensión, que fueron tratados con CABG o ICP (en su mayor parte con *stents* metálicos sin recubrimiento) por una enfermedad multivaso o del tronco común entre 2002 y 2008 en Italia, la ICP se asoció a un peor resultado clínico a largo plazo (180). En un metanálisis de 10 estudios, con un total de 2386 pacien-

TABLA 7. Campos de interés para la investigación futura y algunos estudios de interés en marcha

Área de estudio	Comentario
Factores de riesgo y biomarcadores	<ul style="list-style-type: none"> Es necesario el examen de nuevos factores de riesgo y biomarcadores para identificar la EC en fases más tempranas. Estudios de tratamientos dirigidos a nuevos factores de riesgo (por ejemplo, hipótesis de la inflamación con metotrexato o inhibidores de la vía de la interleucina) conjuntamente con los tratamientos ya existentes Troponinas de alta sensibilidad y valores de corte para el SCA específicos de los pacientes ancianos. Evaluación y tratamiento del IM de tipo 2 y la lesión miocárdica no isquémica Esclarecer el papel de la multimorbilidad y de las prioridades del paciente para determinar las opciones de tratamiento para la EC.
Métodos diagnósticos no invasivos	<ul style="list-style-type: none"> Datos de técnicas de imagen estructurales y funcionales no invasivas (por ejemplo, ecocardiografía, TAC con imagen, perfusión miocárdica y reserva de flujo fraccional, resonancia magnética) e integración de estas modalidades para mejorar la exactitud diagnóstica en los pacientes de edad avanzada. Según la declaración de consenso de ACC, AHA y <i>American Geriatrics Society</i>, la evaluación de las modalidades diagnósticas alternativas en los pacientes de edad avanzada es un campo de estudio importante (3).
Fármacos antitrombóticos	<ul style="list-style-type: none"> Posología y duración óptimas del tratamiento antitrombótico en pacientes ancianos a los que se administra un tratamiento médico o se aplica una intervención para la EC Los estudios actualmente en marcha, como el ensayo ASPREE (<i>Aspirin in Reducing Events in the Elderly</i>) y el ADAPTABLE (<i>Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits of Long-term Effectiveness</i>) pueden aportar información sobre la prevención primaria y secundaria en los pacientes ancianos (194, 195)
Tratamiento hipolipemiante	<ul style="list-style-type: none"> Estudios más amplios para evaluar la seguridad y la eficacia de los tratamientos hipolipemiantes en pacientes ancianos, tanto con los medicamentos ya establecidos (por ejemplo, estatinas) como con los más recientes (por ejemplo, inhibidores de PCSK9, antiinflamatorios) Métodos de estratificación del riesgo específicos para los pacientes ancianos (por ejemplo, ecuaciones de cohortes combinadas)
Otros tratamientos médicos	<ul style="list-style-type: none"> Más estudios sobre el uso, la seguridad y la eficacia de los componentes ordinarios del TMSG (por ejemplo betabloqueadores, calcioantagonistas, inhibidores de la ECA/ARA, antagonistas de aldosterona, entre otros) en los ancianos
Terapia de revascularización	<ul style="list-style-type: none"> La investigación sobre el tratamiento óptimo (tratamiento médico frente a revascularización) en los pacientes ancianos con CPIE es un campo importante. Se dispondrá de datos de varios años del ensayo aleatorizado ISCHEMIA (<i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</i>), en el que se está evaluando el papel de la revascularización en ~ 5000 pacientes jóvenes y ancianos con CPIE e isquemia moderada o grave, con síntomas controlados médicamente (196) Ensayos de comparación de las modalidades de revascularización (ICP frente a CABG) y métodos híbridos en adultos ancianos. Examen de los resultados de dispositivos específicos en los pacientes muy ancianos

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; TAC = tomografía computarizada; otras abreviaturas como en las tablas 3 y 4.

tes ancianos (media de edad 75 años) con una enfermedad del tronco común sin protección incluidos hasta 2013, no se observaron diferencias significativas entre la CABG y la ICP (en su mayor parte con SFA) en cuanto a la mortalidad por cualquier causa, el IM no mortal o los MACE a los 22 meses (185). En los pacientes tratados con ICP hubo una mayor probabilidad de estancias hospitalarias más breves y una tasa inferior de ictus, en comparación con los tratados con CABG, pero fue necesaria con más frecuencia una nueva revascularización (185). En el registro CUSTOMIZE (*Appraise a Customized Strategy for Left Main Revascularization*), la ICP y la CABG mostraron unos resultados clínicos a 1 año similares en 202 pacientes de ≥ 75 años de edad con una enfermedad del tronco común, mientras que las tasas de MACE y de necesidad de una nueva revascularización fueron más altas con la ICP en 692 pacientes de menor edad (186).

No se han realizado ensayos aleatorizados de la ICP frente a la CABG limitados a pacientes ancianos. Sin embargo, puede obtenerse una perspectiva al respecto mediante los análisis de subgrupos de ensayos aleatorizados recientes de gran tamaño. Tal como se muestra en la **tabla 6**, los efectos comparativos de la ICP y la CABG parecen ser, en general, comparables en los pacientes ancianos y los de menor edad (187-189). Aunque la CABG alcanza con más frecuencia que la ICP una revascularización completa, con una menor necesidad de nuevas revascularizaciones, el abordaje menos invasivo de la ICP puede ser apropiado para los pacientes ancianos, que con frecuencia muestran fragilidad y propensión a las complicaciones periintervención, como el ictus y el deterioro cognitivo. Los pacientes de mayor edad con un deterioro cognitivo leve en la situación inicial tienen un riesgo de sufrir un cuadro confusional y un mayor deterioro cuando son hospitalizados por una EC. Así pues, es esencial examinar cuidadosamente las características de los pacientes, los riesgos, las preferencias y los objetivos del tratamiento, utilizando un enfoque basado en un *heart team*, al elegir la estrategia de tratamiento apropiada para cada paciente concreto con EC.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal como pone de manifiesto esta revisión, el número de estudios en los que se ha evaluado el diagnóstico y el tratamiento de la EC de manera específica en pacientes de ≥ 80 años de edad es limitado. Los pacientes ancianos han sido excluidos con frecuencia de los ensayos realizados en la cardiopatía isquémica, y muchas de las recomendaciones existentes se han extrapolado a partir de la evidencia obtenida en cohortes de pacientes de menor edad. La variabilidad existente entre los diversos estudios por lo que respecta a los valores de corte de los in-

tervalos de edad, los criterios de inclusión y exclusión, las definiciones y los métodos de identificación de los pacientes hacen que las comparaciones de los estudios sean difíciles (5). Aunque el establecimiento de criterios de valoración estandarizados por parte del Grupo de Trabajo de Normas Clínicas de ACC/AHA es un paso en la buena dirección (190), será necesario considerar detenidamente la forma de diseñar estudios específicos para los pacientes de edad avanzada. La mejora en la caracterización de los déficits funcionales y cognitivos en la situación inicial, la presencia de fragilidad, el sexo y las diferencias demográficas, así como las variables de valoración que incluyan el estado de salud, la calidad de vida y la capacidad funcional, son fundamentales al estudiar a poblaciones de edad avanzada (3). La propia definición del IM plantea una especial dificultad en los pacientes con múltiples comorbilidades, puesto que las troponinas de alta sensibilidad están elevadas con frecuencia pero no son indicativas de un proceso trombotico coronario primario. En la **tabla 7** se resumen algunas cuestiones importantes para la futura investigación en este grupo de pacientes.

La comprensión de los procesos biológicos y patológicos específicos que se dan en los pacientes ancianos es crucial para prestar una asistencia óptima en la EC. Hay diversos procesos celulares y moleculares que contribuyen al desarrollo y la progresión de la EC en los pacientes de edad avanzada y que podrían constituir futuras dianas terapéuticas. No hay duda alguna de que los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos y complicaciones con casi todos los tratamientos farmacológicos y de intervención, y las terapias actuales deben administrarse teniendo en cuenta detalladamente los riesgos específicos que comportan. A menudo es necesario tiempo y paciencia para determinar la conducta clínica más apropiada para alcanzar los objetivos de la asistencia. Para el alivio de los síntomas, un ajuste del tratamiento antianginoso y una supervisión estricta pueden reducir la necesidad de terapias más invasivas. El conocimiento de las preferencias personales y familiares y de los objetivos de cada paciente por lo que respecta a la calidad de vida y la longevidad es esencial (4), y la consideración de su estado funcional debe formar parte de cualquier plan de tratamiento. Por último, la decisión de realizar intervenciones cada vez más invasivas debe personalizarse teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gregg W. Stone, Columbia University Medical Center, Cardiovascular Research Foundation, 1700 Broadway—8th Floor, New York, New York 10019, Estados Unidos. Correo electrónico: gs2184@columbia.edu.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
- 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.
- Forman DE, Rich MW, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults: time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1801-10.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
- Seki A, Fishbein MC. Chapter 2-age-related cardiovascular changes and diseases. In: Butany J, Buja ML, editors. *Cardiovascular Pathology* (Fourth Edition). San Diego: Academic Press, 2016:57-83.
- Roberts WC, Shirani J. Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *Am J Cardiol* 1998;82:627-31.
- Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:101-7.
- Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364-72.
- Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012;155:56-65.
- North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097-108.
- Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1952-67.
- Badimon L, Bugiardini R, Cubedo J. Pathophysiology of acute coronary syndromes in the elderly. *Int J Cardiol* 2016;222:1105-9.
- Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3175-81.
- Paneni F, Osto E, Costantino S, et al. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction. *Circulation* 2013; 127:1229-40. e1-21.
- Thompson AM, Wagner R, Rzcudlo EM. Age-related loss of SirT1 expression results in dysregulated human vascular smooth muscle cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307:H533-41.
- Oellerich MF, Potente M. FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging. *Circ Res* 2012;110:1238-51.
- Marín-García J, Goldenthal MJ, Moe GW. Profiling the Aging Cardiovascular System: Transcriptional, Proteomic, SNPs, Gene Mapping and Epigenetics Analysis. *Aging and the Heart: A Post-Genomic View*. Boston, MA: Springer US, 2008: 417-40.
- Baccarelli A, Rienstra M, Benjamin EJ. Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:567-73.
- Rizza S, Copetti M, Rossi C, et al. Metabolomics signature improves the prediction of cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2014;232:260-4.
- Cubedo J, Padro T, Pena E, et al. High levels of antifibrinolytic proteins are found in plasma of older octogenarians with cardiovascular disease and cognitive decline. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2667-9.
- Tivesten A, Vandenput L, Carlzon D, et al. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-year risk of coronary heart disease events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1801-10.
- Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:200-7.
- Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1101-9.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 2017;63:140-51.
- Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:397-408.
- Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009;53:317-33.
- Quaglia LA, Freitas W, Soares AA, et al. C-reactive protein is independently associated with coronary atherosclerosis burden among octogenarians. *Aging Clin Exp Res* 2014;26:19-23.
- Yamanaka F, Jeong MH, Saito S, et al. Comparison of clinical outcomes between octogenarians and non-octogenarians with acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era: analysis of the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *J Cardiol* 2013;62:210-6.
- Fowkes R, Byrne M, Sinclair H, Tang E, Kunadian V. Coronary artery disease in patients with dementia. *Coron Artery Dis* 2016;27:511-20.
- Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006.
- Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2006;166:71-8.
- Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80+ years. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1013-22.
- McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-7.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164.
- Dai X, Busby-Whitehead J, Forman DE, Alexander KP. Stable ischemic heart disease in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:109-14.
- Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057-65.
- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:1483-92.
- Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1703-14.
- Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.

43. Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1407-14.
44. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* 2017;389:1730-9.
45. Gaye B, Canonico M, Perier MC, et al. Ideal cardiovascular health, mortality, and vascular events in elderly subjects: the Three-City Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3015-26.
46. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA* 2012;307:1497-505.
47. Fleischmann KE. Noninvasive cardiac testing in the geriatric patient. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:28-32.
48. Innocenti F, Totti A, Baroncini C, Fattiroli F, Burgisser C, Pini R. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in octogenarians. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:65-74.
49. Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1475-81.
50. Katsikis A, Theodorakos A, Kouzoumi A, Papaioannou S, Drosatos A, Koutelou M. Prognostic value of the Duke treadmill score in octogenarians undergoing myocardial perfusion imaging. *Atherosclerosis* 2014;236:373-80.
51. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009;120:2197-206.
52. O'Driscoll JM, Marciniak A, Ray KK, Schmid K, Smith R, Sharma R. The safety and clinical usefulness of dobutamine stress echocardiography among octogenarians. *Heart* 2014;100:1001-7.
53. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, et al. Long-term prognostic value of myocardial perfusion imaging in octogenarians able to undergo treadmill exercise stress testing. *J Nucl Cardiol* 2014;21:1213-22.
54. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, et al. Adenosine stress myocardial perfusion imaging in octogenarians: Safety, tolerability, and long-term prognostic implications of hemodynamic response and SPECT-related variables. *J Nucl Cardiol* 2017 Apr 26 [E-pub ahead of print].
55. Katsikis A, Theodorakos A, Manira V, et al. Long-term prognostic implications of myocardial perfusion imaging in octogenarians: an all-comer, cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1547-58.
56. Gurunathan S, Ahmed A, Pabla J, et al. The clinical efficacy and long-term prognostic value of stress echocardiography in octogenarians. *Heart* 2017;103:517-23.
57. Curtis JP, Ko DT, Wang Y, Wackers FJ, Foody JM. The prognostic value of vasodilator myocardial perfusion imaging in octogenarians. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:239-45. quiz 246-7.
58. Zafrir N, Mats I, Solodky A, Ben-Gal T, Sulkes J, Battler A. Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in octogenarian population. *J Nucl Cardiol* 2005;12:671-5.
59. Chaudhry FA, Qureshi EA, Yao SS, Bangalore S. Risk stratification and prognosis in octogenarians undergoing stress echocardiographic study. *Echocardiography* 2007;24:851-9.
60. Nair SU, Ahlberg AW, Mathur S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. The clinical value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in cardiac risk stratification of very elderly patients (≥ 80 years) with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2012;19:244-55.
61. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol* 2012;110:1092-9.
62. Dilsizian V, Gewirtz H, Paivanas N, et al. Serious and potentially life threatening complications of cardiac stress testing: physiological mechanisms and management strategies. *J Nucl Cardiol* 2015;22:1198-213. quiz 1195-7.
63. Ashrafpoor G, Prat-Gonzalez S, Fassa A-A, Magliano Y, Naimi A, Sztajzel J. Stress cardiac magnetic resonance imaging in elderly patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:P102.
64. Stefanini GG, Windecker S. Can coronary computed tomography angiography replace invasive angiography? Coronary computed tomography angiography cannot replace invasive angiography. *Circulation* 2015;131:418-25; discussion 426.
65. Coenen A, Rossi A, Lubbers MM, et al. Integrating CT myocardial perfusion and CT-FFR in the work-up of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:760-70.
66. Joseph TA, Lehrich J, Chan PS, et al. Use of fractional flow reserve in elderly patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: does prior stress testing matter? *J Am Coll Cardiol* 2017;10:419-20.
67. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-49.
68. Gersh BJ, Kronmal RA, Frye RL, et al. Coronary arteriography and coronary artery bypass surgery: morbidity and mortality in patients ages 65 years or older. A report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1983;67:483-91.
69. Niebauer J, Sixt S, Zhang F, et al. Contemporary outcome of cardiac catheterizations in 1085 consecutive octogenarians. *Int J Cardiol* 2004;93:225-30.
70. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:101-8.
71. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
72. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.
73. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;149:67-73.
74. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:736-41.
75. Caretta G, Passamonti E, Pedroni PN, Fadin BM, Galeazzi GL, Pirelli S. Outcomes and predictors of mortality among octogenarians and older with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2014;37:523-9.
76. Bromage DI, Jones DA, Rathod KS, et al. Outcome of 1051 octogenarian patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: observational cohort from the London Heart Attack Group. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
77. Rich MW. Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:7-11. quiz 12.
78. Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, et al. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI. *Am J Med* 2015;128:582-90.
79. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-95.
80. Alexander KP, Galanos AN, Jollis JG, Stafford JA, Peterson ED. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients. *Am Heart J* 2001;142:37-42.
81. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J* 2012;33:630-9.
82. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Windecker S, et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:1304-11.
83. Yan AT, Yan RT, Huynh T, et al. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med* 2009;169:372-8.
84. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age $>$ or $=90$ years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1790-7.
85. Buchholz EM, Butala NM, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. Association of guideline-based

- admission treatments and life expectancy after myocardial infarction in elderly Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2378-91.
86. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and non-elevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446.e5-21.
87. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med* 2014;127:105-8.
88. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125:773-81.
89. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494-502.
90. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbauer LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients ≥80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:731-8.
91. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004;110:1598-604.
92. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009;103:59-63.
93. Guimaraes PO, Granger CB, Stebbins A, et al. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006695.
94. Sujino Y, Tanno J, Nakano S, et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2015; 66:263-8.
95. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
96. Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1964-72.
97. Vermunt N, Harmsen M, Westert GP, Olde Rikkert MGM, Faber MJ. Collaborative goal setting with elderly patients with chronic disease or multimorbidity: a systematic review. *BMC Geriatr* 2017;17:167.
98. Group SR, Wright JT Jr., Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373: 2103-16.
99. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7 [E-pub ahead of print].
100. Strandberg TE, Sirola J, Pitkala KH, Tilvis RS, Strandberg AY, Stenholm S. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1153-7.
101. Liao CD, Tsao JY, Wu YT, et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1078-91.
102. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128:2422-46.
103. Alexander KP, Peterson ED. Treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: current practice and future opportunities. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:42-9.
104. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002; 105:1735-43.
105. Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 988-96.
106. Schopfer DW, Forman DE. Cardiac rehabilitation in older adults. *Can J Cardiol* 2016;32: 1088-96.
107. Listerman J, Bittner V, Sanderson BK, Brown TM. Cardiac rehabilitation outcomes: impact of comorbidities and age. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:342-8.
108. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2: 274-302.
109. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015; 36:3238-49.
110. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:13-28.
111. 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.
112. Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1303-8.
113. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al., for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
114. Selak V, Elley CR, Wells S, Rodgers A, Sharpe N. Aspirin for primary prevention: yes or no? *J Prim Health Care* 2010;2:92-9.
115. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312: 2510-20.
116. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 1683-92.
117. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
118. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al., for the CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363: 930-42.
119. Lopes RD, Alexander KP. Antiplatelet therapy in older adults with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: considering risks and benefits. *Am J Cardiol* 2009;104:16C-21C.
120. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
121. Cay S, Cagirci G, Aydogdu S, et al. Safety of clopidogrel in older patients: a nonrandomized, parallel-group, controlled, two-centre study. *Drugs Aging* 2011;28:119-29.
122. Puymirat E, Aissaoui N, Coste P, et al. Comparison of efficacy and safety of a standard versus a loading dose of clopidogrel for acute myocardial infarction in patients ≥75 years of age (from the FAST-MI registry). *Am J Cardiol* 2011;108:755-9.
123. Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001-15.
124. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;388:2015-22.
125. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680-8.
126. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis

- of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034-43.
- 127.** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371: 2155-66.
- 128.** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
- 129.** Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
- 130.** Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373: 2038-47.
- 131.** Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.
- 132.** Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55-64.
- 133.** Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827-33.
- 134.** Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al., for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464-76.
- 135.** van Rees Vellinga TE, Peters RJ, Yusuf S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with ST-segment elevation myocardial infarction across the age spectrum. Results from the Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS-6) trial. *Am Heart J* 2010;160:1049-55.
- 136.** Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- 137.** van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
- 138.** 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.
- 139.** Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:616-27.
- 140.** Fosbol EL, Wang TY, Li S, et al. Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2012; 163:720-8.
- 141.** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
- 142.** Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375: 2423-34.
- 143.** Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
- 144.** 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.
- 145.** Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
- 146.** Savarese G, Gotto AM Jr., Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
- 147.** 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.
- 148.** Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 149.** ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of STATin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>. Accessed September 5, 2017.
- 150.** Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:47-54.
- 151.** 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.
- 152.** Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:115-21.
- 153.** Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;280:623-9.
- 154.** Puymirat E, Riant E, Aissouli N, et al. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
- 155.** Shanmugasundaram M, Alpert JS. Acute coronary syndrome in the elderly. *Clin Cardiol* 2009; 32:608-13.
- 156.** Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:337-44.
- 157.** Rich MW, Crager M, McKay CR. Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years or older with chronic stable angina pectoris. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16:216-21.
- 158.** Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387: 136-45.
- 159.** Koester R, Kaehler J, Meinertz T. Ivabradine for the treatment of stable angina pectoris in octogenarians. *Clin Res Cardiol* 2011;100:121-8.
- 160.** Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007;28: 1382-8.
- 161.** 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.
- 162.** Gersh BJ, Kronmal RA, Schaff HV, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *N Engl J Med* 1985;313:217-24.
- 163.** TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-7.
- 164.** Pfisterer M, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.
- 165.** Graham MM, Ghali WA, Faris PD, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002;105:2378-84.
- 166.** Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:906-16.
- 167.** Alexander KP. Putting the acute coronary syndrome in context after 80 years of age. *Circulation* 2017;135:5-6.

168. Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;29:1275-82.
169. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
170. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
171. ClinicalTrials.gov. STRategic Reperfusion in Elderly Patients Early After Myocardial Infarction (STREAM-2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777580>. Accessed September 5, 2017.
172. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723-8.
173. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32:51-60.
174. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:253-9.
175. Yudi MB, Jones N, Fernando D, et al. Management of Patients Aged ≥ 85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2016;118:44-8.
176. Cermakova P, Szummer K, Johnell K, et al. Management of Acute Myocardial Infarction in Patients With Dementia: Data From SveDem, the Swedish Dementia Registry. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:19-23.
177. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1247-54.
178. Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH Jr. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:471-8.
179. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al., SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
180. Nicolini F, Contini GA, Fortuna D, et al. Coronary artery surgery versus percutaneous coronary intervention in octogenarians: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2015;99:567-74.
181. McKellar SH, Brown ML, Frye RL, Schaff HV, Sundt TM 3rd. Comparison of coronary revascularization procedures in octogenarians: a systematic review and meta-analysis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:738-46.
182. Graham MM, Norris CM, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, for the APPROACH Investigators. Quality of life after coronary revascularization in the elderly. *Eur Heart J* 2006;27:1690-8.
183. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.
184. Hannan EL, Zhong Y, Berger PB, et al. Comparison of intermediate-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents for patients ≥ 75 years of age. *Am J Cardiol* 2014;113:803-8.
185. Alam M, Virani SS, Shahzad SA, et al. Comparison by meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with a mean age of ≥ 70 years. *Am J Cardiol* 2013;112:615-22.
186. Capodanno D, Caggegi A, Capranzano P, et al. Comparative one-year effectiveness of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients < 75 versus ≥ 75 years with unprotected left main disease (from the CUSTOMIZE Registry). *Am J Cardiol* 2012;110:1452-8.
187. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2198-206.
188. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
189. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
190. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/ AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:403-69.
191. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
192. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014;35:2821-30.
193. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743-52.
194. ASPREE Investigator Group. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): a randomized, controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2013;36:555-64.
195. Johnston A, Jones WS, Hernandez AF. The ADAPTABLE trial and aspirin dosing in secondary prevention for patients with coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:81.
196. ClinicalTrials.gov. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>. Accessed September 16, 2017.
197. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L. Health-related quality of life in older patients with acute coronary syndrome randomised to an invasive or conservative strategy: the After Eighty randomized controlled trial. *Age Ageing* 2018;47:42-7.

PALABRAS CLAVE enfermedad coronaria, cardiología geriátrica, octogenarios

COMENTARIO EDITORIAL

Ancianos con enfermedad coronaria: ¿Qué debo hacer?

Fernando Lanas Zanetti, MD, PhD, FACC, FESC

Se estima que a nivel mundial el número de personas de ≥ 80 años se triplicará entre 2017 y 2050, de 137 millones a 425 millones, como consecuencia del desarrollo económico y las mejores intervenciones en salud, en ellos la principal causa de muerte será cardiovascular (1). Desde 1965-1970 a 2010-15 la expectativa de vida en América Latina ha aumentado de 58.9 a 74.7 años y se estima que llegará a 81.8 años el 2050 (2). Como se señala en la revisión de Madhavan y cols. (3) en las personas con ≥ 80 años se ha reportado una prevalencia de enfermedad coronaria significativa en 60% de las autopsias y enfermedad subclínica al ser evaluados por métodos no invasivos entre 60% a más de 90% (3), por lo que la enfermedad coronaria en el anciano se ha convertido en un tema de primera importancia. Los ancianos constituyen un grupo altamente heterogéneo, con grados variables de estado de salud, cambios fisiológicos cardiovasculares y comorbilidad (4). El envejecimiento normal se asocia a una disminución de la distensibilidad arterial, con menor dilatación dependiente de óxido nítrico y a un aumento de la fibrosis cardíaca y menor distensibilidad del ventrículo izquierdo. A esto se suma una alta prevalencia de sedentarismo, hipertensión arterial, deterioro de la función renal, con reducción de la capacidad de excreción de sodio y mayor sensibilidad a los cambios de volumen intravascular.

La toma de decisiones diagnósticas y terapéutica en este grupo de pacientes resulta más difícil dada la escasa representación de personas de ≥ 80 años incluidas en ensayos clínicos y porque los eventos de mayor interés para estos pacientes pueden ser la mantención de la independencia y el control de los síntomas más que longevidad. A esto se agrega el deterioro cognitivo, comorbilidades y la fragilidad como condicionantes mayores del pronóstico y la calidad de vida del paciente. Como los pacientes de ≥ 80 años tienen un alto riesgo es esperable que las intervenciones logren una mayor reducción de absoluta de eventos, pero con una mayor frecuencia de eventos adversos. Por eso en cada decisión debe tenerse en consideración el estado de salud del paciente, su capacidad

funcional, las comorbilidades, el estado cognitivo, las prioridades del paciente y la efectividad y seguridad de la intervención para cada paciente en particular. En este complejo escenario la revisión de Madhavan (3) hace un aporte valioso que sintetizaremos en 4 situaciones clínicas frecuentes: el diagnóstico de enfermedad coronaria estable, la decisión de indicar procedimientos de revascularización en pacientes estables, el manejo del síndrome coronario agudo y la prevención secundaria.

EL DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE.

En el paciente de ≥ 80 años son más frecuentes condiciones de peor pronóstico de la enfermedad coronaria, como la enfermedad de tronco y de tres vasos y la insuficiencia cardíaca, pero el diagnóstico clínico es más difícil. Aunque el malestar o dolor torácico sigue siendo la manifestación más frecuente, suele ser atípico, localizarse en epigastrio, o la enfermedad puede presentarse con síntomas menos específicos como disnea, fatiga o náuseas. A esto se suma el sedentarismo o condiciones que dificultan la actividad física, como enfermedades articulares o neurológicas, que hacen que no se produzca un desbalance entre oferta y demanda de oxígeno en el miocardio pese a la existencia de lesiones coronarias importantes (5). La probabilidad de obstrucción coronaria mayor al 50% con angina típica es de 93% en hombres y 76% en mujeres; aun en presencia de angina atípica o dolor torácico sin carácter anginoso la probabilidad de lesiones significativas en hombres son 78% y 65% y en mujeres 47 y 32%, respectivamente (6).

Considerando la elevada probabilidad pre test de la angina típica en hombres no se requieren exámenes confirmatorios para el diagnóstico de cardiopatía isquémica. En la decisión de realizar métodos diagnósticos funcionales para identificar isquemia o de imágenes para establecer la anatomía de las lesiones coronarias en las mujeres y en hombres con angina no típica debe considerarse cuidadosamente la capacidad física y cognitiva del paciente, la presencia de comorbilidades y los objetivos terapéuticos para cada sujeto. Un resultado negativo de

un test de esfuerzo tiene altas posibilidades de ser un falso negativo dada la baja sensibilidad del examen y la alta prevalencia de lesiones coronarias significativas en esta población. Aun así un test negativo se asocia a una baja probabilidad de eventos a un año y ayuda a decidir una terapia no invasiva (7). En quienes no pueden ejercitarse puede considerarse métodos alternativos como ecocardiografía o estudios de radioisótopos con estrés farmacológico, o angiografía coronaria por tomografía computada. En los pacientes de edad > a 80 años la decisión de hacer una angiografía coronaria invasiva debe tenerse en consideración el mayor riesgo de complicaciones vasculares, de sangramiento y de deterioro de la función renal por el uso de medio de contraste.

INDICACIÓN DE REVASCULARIZACIÓN EN EL PACIENTE ESTABLE. El tratamiento del paciente de ≥ 80 años con enfermedad coronaria estable está orientado a reducir los síntomas, el infarto no fatal y la muerte. El único ensayo clínico aleatorizado en población de mayor edad, el estudio TIME (Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary-Artery Disease) (8), en 305 pacientes con edad promedio de 80 años, con angina persistente pese al uso de 2 tipos de fármacos antianginosos. Hubo una reducción de eventos cardiovasculares mayores y mejoría de calidad de vida a los 6 meses en quienes fueron aleatorizados a revascularización, con angioplastia o cirugía, en comparación a terapia médica según guías clínicas, pero el beneficio desapareció al año. Esta falta de beneficio también se observó en pacientes de 65 o más años en el estudio COURAGE (9) aunque hubo una leve disminución de angina. Los resultados de ambos estudios están sesgados por una alta tasa de cross over (46% de la rama tratamiento médico recibieron revascularización en el primer año en el estudio TIME) y limitados por un tamaño de muestra pequeño. Entonces, como concluye la revisión de Madhavan (3) no hay certeza si la revascularización mejora el pronóstico en el paciente de ≥ 80 años, pero hay estudios observacionales que reportan una reducción de los síntomas y mejoría de calidad de vida. Se recomienda entonces que la revascularización se realice solo en quienes tienen una angina refractaria a tratamiento médico óptimo y en quienes es probable la mejoría del pronóstico con la revascularización.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO. Los pacientes ancianos con síndrome coronario agudo consultan en forma más tardía, se presentan con una frecuencia similar en hombres y mujeres, tienen con menos frecuencia dolor precordial, ausencia de supradesnivel del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda, la elevación de troponinas es menos específica y tienen mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad. Al tener una mayor mortalidad es esperable que las intervenciones provo-

quen una disminución de eventos mayor que en sujetos más jóvenes, con reducción de riesgo absoluto, sin embargo reciben menos terapia basada en evidencia, son menos considerados para una terapia invasiva precoz y reciben menos intervenciones de reperfusión (10) en gran medida por temor a efectos adversos de la terapia. En los de ≥ 80 años hay que considerar el uso de tratamiento farmacológico, incluyendo trombolisis y revascularización sea por medio de angioplastia o cirugía coronaria, al igual que en las personas de menor edad.

La recomendación actual en el infarto con supradesnivel de ST con menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas es preferir el uso de angioplastia primaria sobre trombolisis si está disponible antes de 3 horas (11). Esto es particularmente importante en las personas de ≥ 80 años en que el riesgo de sangrado con la trombolisis está aumentado, en especial si hay deterioro de la función renal (12). Sin embargo, si la angioplastia no está disponible, el tratamiento trombolítico provoca una reducción absoluta de riesgo mayor en sujetos de edad avanzada que en los más jóvenes y debe ser usado en la forma más precoz posible. Se considera que no hay límite de edad para la reperfusión, especialmente si se trata de angioplastia primaria, usando de preferencia el acceso por arterial radial.

Existe evidencia observacional del uso de dosis superiores a lo recomendado de antiplaquetarios y antitrombóticos en ancianos como un factor que aumenta el riesgo de sangramiento, por eso es importante el uso de esta terapia de acuerdo a las recomendaciones internacionales. Hay precauciones importantes de tener en consideración en el uso de en personas sobre 75 años. El uso de prasugrel en general no es recomendado, no se recomienda dosis de carga de clopidogrel y la dosis de mantención es de 75 mg/día. Para enoxiheparina se debe eliminar el uso de un bolo inicial iv y se usan dosis más bajas dependiendo de la edad y función renal (13,14).

PREVENCIÓN SECUNDARIA. La prevención secundaria incluye cambios de estilo de vida como cesación de tabaco, control de peso, dieta sana y promover la actividad física y tratamiento farmacológico en el que debe tenerse presente el efecto de la edad y la función renal en las concentraciones de fármacos. Los pacientes pueden requerir el inicio de algunos fármacos en dosis más bajas y una titulación cautelosa de ellos. Los pacientes ancianos reciben con frecuencia múltiples medicamentos, cuyas posibles interacciones es preciso examinar cuidadosamente. Es muy importante considerar estrategias para mejorar el cumplimiento ya que la edad avanzada se asocia a deterioro cognitivo, menos soporte familiar y peor adherencia.

En terapia antiplaquetaria el estudio OASIS 7 (15) demostró que una dosis baja de aspirina tiene efectividad similar a dosis más elevadas y tiene menor riesgo de san-

gramiento. En el estudio PLATO el ticagrelor no fue superior a clopidogrel en pacientes mayores de 75 años y se asoció mayor tasa de sangramiento (16), por esto la terapia antiplaquetaria dual recomendada del anciano es aspirina en dosis bajas y clopidogrel. En el mismo sentido se ha recomendado un periodo más corto de doble terapia antiplaquetaria luego de la angioplastia con stent en el anciano, 3 a 6 meses en el paciente con cardiopatía isquémica estable, 6 a 12 meses luego de un síndrome coronario agudo. El uso de stents no medicados y algunos con droga permiten la suspensión de la doble terapia al mes y pueden ser considerados en pacientes con alto riesgo de sangrado (17)

Los bloqueadores beta adrenérgicos deben utilizarse con precaución en los pacientes ancianos, sobre todo en los que presentan una enfermedad del nódulo sinusal o del sistema de conducción conocida, o se sospecha su presencia, ya que pueden desencadenar una bradicardia significativa o un bloqueo auriculoventricular de un grado superior.

La prevalencia de hipertensión en individuos de ≥ 80 años es muy elevada. Estos pacientes si además son portadores de cardiopatía coronaria tienen un muy alto riesgo de eventos cardiovasculares. Las Guías del ACC/AHA recomiendan una meta de presión arterial $\leq 130/80$ mmHg, pero señalan que en pacientes ancianos con caídas frecuentes, alteraciones cognitivas avanzadas, o múltiples comorbilidades pueden tener efectos adversos con la terapia hipotensora y recomiendan el uso del juicio clínico para establecer metas (18). Las Guías sobre infarto del miocardio de la Sociedad Europea de cardiología 2017 recomiendan una meta de presión sistólica < 140 mmHg en población general, que puede ser menos estricta en ancianos (11): la mayor discrepancia surge de la valoración de

la representatividad de los mayores de 75 años en el estudio SPRINT, en que se comparó el beneficio de una meta de presión arterial < 140 mmHg vs. < 120 mmHg (20).

El efecto de estatinas en ancianos se evaluó en el estudio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), participaron 5.804 pacientes de 72 a 82 años de edad con historia o factores de riesgo de enfermedad vascular. Se observó una reducción significativa del riesgo (HR 0.85, IC 95% 0.74-0.97) para el objetivo combinado de muerte de causa coronaria, infarto no fatal y accidente vascular cerebral fatal o no fatal. El análisis de subgrupos mostró que el mayor efecto beneficioso se producía en los sujetos que ya tenían enfermedad vascular (20). Un meta-análisis que incluyó 170.000 participantes de 26 ensayos clínicos demostró que el uso de estatinas reduce los eventos vasculares mayores en pacientes sobre 75 años de 5.4% a 4.8% por año de tratamiento (21). Las guías de prevención de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de estatinas como terapia inicial y metas de colesterol LDL < 70 mg/dL o reducir a $\geq 50\%$ los niveles iniciales si el colesterol LDL basal está entre 70 y 135 mg/dL (22). Las Guías de la ACC/AHA en ancianos con alto riesgo recomiendan el uso de estatinas en dosis moderadas, por el mayor riesgo de toxicidad de las estatinas en este grupo de edad, independientes de la meta de colesterol LDL (23). Estas discrepancias en las recomendaciones del tratamiento en el anciano ilustran la insuficiente información sólida en este grupo de edad y enfatizan la importancia del juicio clínico informado en la toma de decisiones.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Fernando Lanas. Universidad de La Frontera. Francisco Salazar 1145. Temuco. Chile.

BIBLIOGRAFÍA

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Ageing 2017 - Highlights (ST/ESA/SER.A/397)
- United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division. *World Population Prospects: The 2012 Revision, Volume II: Demographic Profiles* <http://esa.un.org/wpp/Demographic-Profiles/pdfs/904.pdf>. Accessed March 16 2, 2014
- Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 8;71(18):2015-2040.
- Lowsky, DJ, Jay Olshansky, J, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in Healthy Aging. *Cite journal as: J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 June;69(6):640-649.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):e44-e164
- Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhri H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32:1316-1330.
- Jeger RV, Zellweger MJ, Kaiser C, Grize L, Osswald S, Buser PT, et al ; TIME Investigators. Prognostic value of stress testing in patients over 75 years of age with chronic angina. *Chest*. 2004 Mar;125 (3):1124-31
- Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, et als P; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1117-23
- Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing

- Revascularization and Aggressive drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1303-8.
10. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularization in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2012;2(1):e000540.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39, 119-177
12. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, Garcia EJ, et al. TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs.fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32(1):51-60
13. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294(24):3108-3116
14. Capodanno D, Dominick MD, Angiolillo J. Antithrombotic Therapy in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1683-92
15. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):930-42
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-5717. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248.
19. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
20. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et als. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;376:1670-1681.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381
23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63:2889-934.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Algoritmo de un reloj inteligente (*smartwatch*) para la detección automática de la fibrilación auricular



Joseph M. Bumgarner, MD,^a Cameron T. Lambert, MD,^a Ayman A. Hussein, MD,^a Daniel J. Cantillon, MD,^a Bryan Baranowski, MD,^a Kathy Wolski, MPH,^b Bruce D. Lindsay, MD,^a Oussama M. Wazni, MD, MBA,^a Khaldoun G. Tarakji, MD, MPH^a

RESUMEN

ANTECEDENTES La pulsera Kardia Band (KB) es una nueva tecnología que permite a los pacientes registrar una tira de ritmo con el empleo de un reloj inteligente Apple Watch (Apple, Cupertino, California, Estados Unidos). La pulsera se conecta con una aplicación que proporciona una detección automática de la fibrilación auricular (FA).

OBJETIVOS La finalidad de este estudio fue examinar si la KB podía diferenciar con precisión el ritmo sinusal (RS) de la FA, en comparación con los electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones interpretados por un médico y los registros de KB.

MÉTODOS Se incluyeron en el estudio pacientes con FA consecutivos que acudieron para una cardioversión (CV). Se realizó un ECG previo a la CV, junto con un registro de KB. Si se realizaba una CV, se obtenía un ECG pos-CV junto con un registro de KB. Se compararon las interpretaciones de la KB con los ECG examinados por un médico. Los registros de KB fueron examinados por electrofisiólogos con un enmascaramiento y se compararon con las interpretaciones del ECG. Se determinó la sensibilidad, la especificidad y el coeficiente κ .

RESULTADOS Se incluyó en el estudio a un total de 100 pacientes (edad, 68 ± 11 años). En ocho pacientes no se realizó la CV al comprobarse que estaban ya en RS. Se dispuso de 169 registros simultáneos de ECG y de KB. Cincuenta y siete no fueron interpretables por la KB. En comparación con el ECG, la KB interpretó la FA con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 84% y un coeficiente κ de 0,77. La interpretación de los registros de la KB por parte del médico mostró una sensibilidad del 99%, una especificidad del 83% y un coeficiente κ de 0,83. En los 57 registros de KB no interpretables, los electrofisiólogos que realizaron la interpretación diagnosticaron la FA con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 80% y un coeficiente κ de 0,74. En los 113 casos en los que la lectura de la KB y la del médico fueron interpretables, la coincidencia fue excelente (coeficiente $\kappa = 0,88$).

CONCLUSIONES El algoritmo de la KB para la detección de la FA, respaldado por el examen del médico, permite diferenciarla con precisión del RS. Esta tecnología puede ser útil para facilitar la selección de los pacientes antes de una CV electiva y evitar intervenciones innecesarias. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2381-8) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



^aDepartment of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio; y ^bCleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5Research), Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. AliveCor proporcionó los dispositivos Kardia Band que se conectaron a un Apple Watch y vía Bluetooth con un teléfono inteligente (*smartphone*) para su uso en el estudio. AliveCor no intervino en el diseño del estudio, la realización de este, el análisis de los datos ni en la elaboración del manuscrito. El Dr. Hussein ha sido consultor de Abbott y Biosense Webster. El Dr. Cantillon ha sido consultor de Abbott, Boston Scientific, Stryker Sustainability y LifeWatch. El Dr. Wazni ha recibido honorarios por conferencias de Spectranetics. El Dr. Tarakji ha formado parte del consejo asesor médico de Medtronic y AliveCor. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia que se observa con más frecuencia en la práctica clínica y los estudios de base poblacional prevén que al llegar al año 2050 habrá más de 6 millones de individuos que tengan este diagnóstico (1, 2). Se trata de un trastorno crónico, cuya prevalencia aumenta con la edad y que comporta un costo económico creciente para nuestro sistema de asistencia sanitaria (3, 4). Aunque el viaje de la FA empieza con un diagnóstico inicial, su tratamiento es a largo plazo, tiene muchos matices y a menudo implica intervenciones hospitalarias a lo largo del camino, incluida la cardioversión eléctrica (CV).

Recientemente se han desarrollado dispositivos de registro del ritmo cardíaco portátiles que permiten registrar una tira de ritmo con el empleo de la tecnología de los teléfonos inteligentes (*smartphones*) (5). En noviembre de 2017, se presentó la Kardia Band (KB) (AliveCor, Mountain View, California, Estados Unidos), el primer accesorio del teléfono inteligente Apple Watch (Apple, Cupertino, California, Estados Unidos), aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, que permite a un paciente registrar una tira de ritmo equivalente a la derivación I durante 30 segundos. La KB va acoplada a una aplicación que dispone de un algoritmo de interpretación instantánea y automática del ritmo para el diagnóstico de la FA. Dicha aplicación puede informar al paciente cuando detecta una FA y puede transmitir esos resultados de manera inmediata al médico que tiene a su cargo al paciente.

El objetivo principal de nuestro estudio fue examinar si la KB y el algoritmo de detección de la FA podían diferenciar de manera exacta y fiable el ritmo sinusal (RS) de la FA en comparación con los ECG de 12 derivaciones y los registros de KB interpretados por un médico en los pacientes con una FA conocida que acudían a un servicio de electrofisiología de un hospital de gran volumen para una CV eléctrica programada.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se trata de un estudio prospectivo, no aleatorizado y con enmascaramiento del evaluador, que se llevó a cabo en un laboratorio de CV eléctrica de un hospital terciario, con la finalidad de evaluar la exactitud del algoritmo automático de la KB para la detección de la FA. AliveCor proporcionó los dispositivos KB que se conectaron a un Apple Watch y a través de Bluetooth con un teléfono inteligente (*smartphone* Apple) para su empleo en el estudio (figura 1). El estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional de la Cleveland Clinic.

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO. Se examinó para su posible inclusión en el estudio a pacientes consecutivos con un diagnóstico de FA que acudieron para una CV elec-

tiva programada, en los que se había programado o no una ecocardiografía transesofágica. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos de entre 18 y 90 años de edad, capaces de dar su consentimiento informado y que estuvieran dispuestos a llevar la KB antes y después de la CV. Excluimos a todos los pacientes con un marcapasos o un desfibrilador automático implantable.

Una vez incluidos los pacientes en el estudio, se realizó un ECG pre-CV, seguido de inmediato de un registro de la KB. Estos registros emparejados se consideraron simultáneos. Si se aplicaba una CV, se obtenía luego un ECG pos-CV junto con otro registro de la KB. El trazado de la KB fue analizado automáticamente con el empleo del algoritmo de la KB. Este algoritmo mide la irregularidad del ritmo y la ausencia de onda P en tiempo real, para clasificar la tira de ritmo como “posible FA”. Si no se cumplen los criterios de FA, el algoritmo de la KB clasifica los ritmos regulares con ondas P como “normales” si la frecuencia es de entre 50 y 100 latidos/minuto o como “inclasificable” cuando el ritmo tiene una frecuencia < 50 o > 100 latidos/minuto o si el registro presenta artefactos o es de menos de 30 segundos de duración. Las tiras de ritmo de la KB se transfirieron automáticamente al servidor seguro de AliveCor, se descargaron y se imprimieron para su examen.

Todas las tiras de ritmo de KB automáticas y los ECG se anonimizaron y se distribuyeron, aplicando un enmascaramiento, a 2 electrofisiólogos (BB y DC) que interpretaron de manera independiente cada registro y asignaron un diagnóstico de RS, FA o flutter auricular, o inclasificable. Si los 2 electrofisiólogos no coincidían en el diagnóstico, un tercer electrofisiólogo (AH) examinaba el registro y asignaba un diagnóstico final. Para evaluar la exactitud del algoritmo de la KB en la identificación apropiada de la FA, se compararon las interpretaciones automáticas de la KB con las tiras de ritmo de KB interpretadas por los médicos y con los registros de ECG simultáneos interpretados por los médicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se calculó la sensibilidad y la especificidad de la interpretación automática de la KB en comparación con el ECG de 12 derivaciones interpretado por los médicos, así como las de la tira de ritmo de la KB interpretada por los médicos en comparación con el ECG de 12 derivaciones interpretado por los médicos, y las de la interpretación automática de la KB en comparación con el registro de la KB interpretado por los médicos. Se determinaron los coeficientes kappa (κ) para la coincidencia interobservador. Se consideró que un coeficiente $\kappa > 0,80$ indicaba una coincidencia excelente. La FA y el flutter auricular se consideraron un mismo estado patológico para todas las interpretaciones.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CV, cardioversión

ECG, electrocardiograma

FA, fibrilación auricular

ILR, monitor cardíaco de bucle continuo implantable

KB, Kardia Band

RS, ritmo sinusal



RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 100 pacientes entre marzo de 2017 y junio de 2017. En la **tabla 1** se resumen las características demográficas y clínicas. Se realizó una CV en el 85% de los participantes en el estudio. De los 15 pacientes a los que no se practicó una CV, en 8 se canceló debido a la presencia de un RS. Se dispuso de 169 registros simultáneos de ECG de 12 derivaciones y de KB obtenidos en los participantes en el estudio, y 57 de los registros de KB fueron considerados inclasificables por el algoritmo de la KB. De los 57 registros de KB inclasificables, 16 (28%) se debieron a la presencia de artefactos en la línea de base y a una baja amplitud del registro, 12 (21%) se debieron a una duración del registro de < 30 segundos, 6 (10%) se debieron a una frecuencia cardíaca < 50 latidos/minuto, 5 (9%) se debieron a una frecuencia cardíaca > 100 latidos/minuto y los 18 (32%) restantes se consideraron inclasificables por razones no aclaradas. La totalidad de los ECG de 12 derivaciones evaluados por los electrofisiólogos fueron interpretables.

Para analizar la capacidad del algoritmo de la KB de detectar la FA, se compararon las interpretaciones automáticas del ritmo de la KB con los ECG de 12 derivaciones interpretados por el electrofisiólogo. En los registros en los que la KB proporcionó un diagnóstico, hubo un diag-

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y de la intervención en los pacientes incluidos (N = 100)

Edad, años	68,2 ± 10,86
Mujeres	17 (17,0)
Anticoagulante	
Warfarina	32 (32,0)
Dabigatrán	2 (2,0)
Rivaroxabán	19 (19,0)
Apixabán	47 (47,0)
Realización de ETE	
Sí, programada	21 (21,0)
Sí, añadida	2 (2,0)
Resultados de la ETE	
Ausencia de trombo	20 (20,2)
Trombo en formación	1 (1,0)
Trombo	2 (2,0)
Realización de CV	
Sí	85 (85,0)
No	15 (15,0)
Razón si no se ha realizado CV	
INR subterapéutico	4 (26,7)
Observación de presencia de RSN	8 (53,3)
Trombo en la ETE	2 (13,3)
Hipotensión durante la ETE	1 (6,7)
Resultados de la CV	
Éxito	78 (91,7)
Transitorio	3 (3,5)
Fracaso	4 (4,7)

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

CV = cardioversión; ETE = ecocardiografía transesofágica; INR = ratio normalizada internacional; RSN = ritmo sinusal normal.

nóstico de FA correcto con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 84% y un coeficiente κ de 0,77 (intervalo de confianza del 95%: 0,65 a 0,89) en comparación con el ECG de 12 derivaciones interpretado por el electrofisiólogo (**tabla 2**). Dado que en nuestro análisis se utilizaron múltiples observaciones de un mismo individuo,

TABLA 2. Lectura del algoritmo de KB en comparación con el ECG de 12 derivaciones interpretado por electrofisiólogo

Interpretación del algoritmo de KB	ECG de 12 derivaciones interpretado por electrofisiólogo			Total
	Fibrilación/flutter auricular (aleteo) auricular	RS	No interpretable	
Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	63	7	0	42
RS	5	37	0	70
No disponible/inclasificable	23	34	0	57
Total	91	78	0	169

La sensibilidad, la especificidad y el coeficiente κ se calculan tan solo para la transmisión simultánea con la interpretación (en **negrita**). Sensibilidad del 93% (63 de 68; intervalo de confianza del 95%: 86% a 99%), especificidad del 84% (37 de 44; intervalo de confianza del 95%: 73% a 95%) y coeficiente κ de 0,77 (intervalo de confianza del 95% 0,65 a 0,89) para las cifras en **negrita**.

ECG = electrocardiograma; FA = fibrilación auricular; KB = Kardia Band; RS = ritmo sinusal.

TABLA 3. Lecturas de KB inclasificables interpretadas por un electrofisiólogo en comparación con el ECG de 12 derivaciones interpretado por un electrofisiólogo

Lectura de KB interpretada por electrofisiólogo	ECG de 12 derivaciones interpretado por electrofisiólogo			Total
	Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	RS	No interpretable	
Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	14	5	0	19
RS	0	20	0	20
No disponible/no interpretable	9	9	0	18
Total	23	34	0	57

La sensibilidad, la especificidad y el coeficiente κ se calculan tan solo para la transmisión simultánea con la interpretación (en **negrita**). Sensibilidad del 100% (14 de 14; intervalo de confianza del 95%: 77% a 100%), especificidad del 80% (20 de 25; intervalo de confianza del 95%: 64% a 96%) y coeficiente κ de 0,74 (intervalo de confianza del 95% 0,54 a 0,95) para las cifras en **negrita**.

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

evaluamos las posibles correlaciones intraindividuales comparando tan solo los registros de KB pre-CV con los ECG de 12 derivaciones interpretados por el electrofisiólogo y observamos que el rendimiento diagnóstico del algoritmo de KB no se modificaba (**tabla 1 online**).

Para determinar si la lectura automática de los registros de la KB definidos como “inclasificables” por el algoritmo continuaba teniendo utilidad clínica, estos registros fueron interpretados por nuestros electrofisiólogos con enmascaramiento, y se compararon con los ECG de 12 derivaciones interpretados por ellos. En los 57 registros de la KB no clasificados por el algoritmo automático, los electrofisiólogos encargados de la interpretación pudieron establecer un diagnóstico correcto de FA con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 80% y un coeficiente κ de 0,74 (**tabla 3**).

Para evaluar la fidelidad y la calidad global de los registros de KB producidos por el reloj inteligente, se com-

TABLA 4. Lecturas de KB interpretadas por un electrofisiólogo en comparación con el ECG de 12 derivaciones interpretado por un electrofisiólogo

Lectura de KB interpretada por electrofisiólogo	ECG de 12 derivaciones interpretado por electrofisiólogo			Total
	Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	RS	No interpretable	
Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	80	11	0	91
RS	1	55	0	56
No disponible/no interpretable	10	12	0	22
Total	91	78	0	169

La sensibilidad, la especificidad y el coeficiente κ se calculan tan solo para la transmisión simultánea con la interpretación (en **negrita**). Sensibilidad del 99% (80 de 81; intervalo de confianza del 95%: 96% a 100%), especificidad del 83% (55 de 66; intervalo de confianza del 95%: 74% a 92%) y coeficiente κ de 0,83 (intervalo de confianza del 95% 0,74 a 0,92) para las cifras en **negrita**.

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

TABLA 5. Lecturas de KB automáticas en comparación con los registros de KB interpretados por un electrofisiólogo

Lectura de KB automática	Registro de KB interpretado por electrofisiólogo			Total
	Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	RS	No disponible/no interpretable	
Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	71	1	2	74
RS	5	36	2	43
No disponible/inclasificable	20	21	18	59
Total	96	58	22	176

La sensibilidad, la especificidad y el coeficiente κ se calculan tan solo para la transmisión simultánea con la interpretación (en **negrita**). Sensibilidad del 93% (71 de 76; intervalo de confianza del 95%: 88% a 99%), especificidad del 97% (36 de 37; intervalo de confianza del 95%: 92% a 100%) y coeficiente κ de 0,88 (intervalo de confianza del 95% 0,79 a 0,97) para las cifras en **negrita**.

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

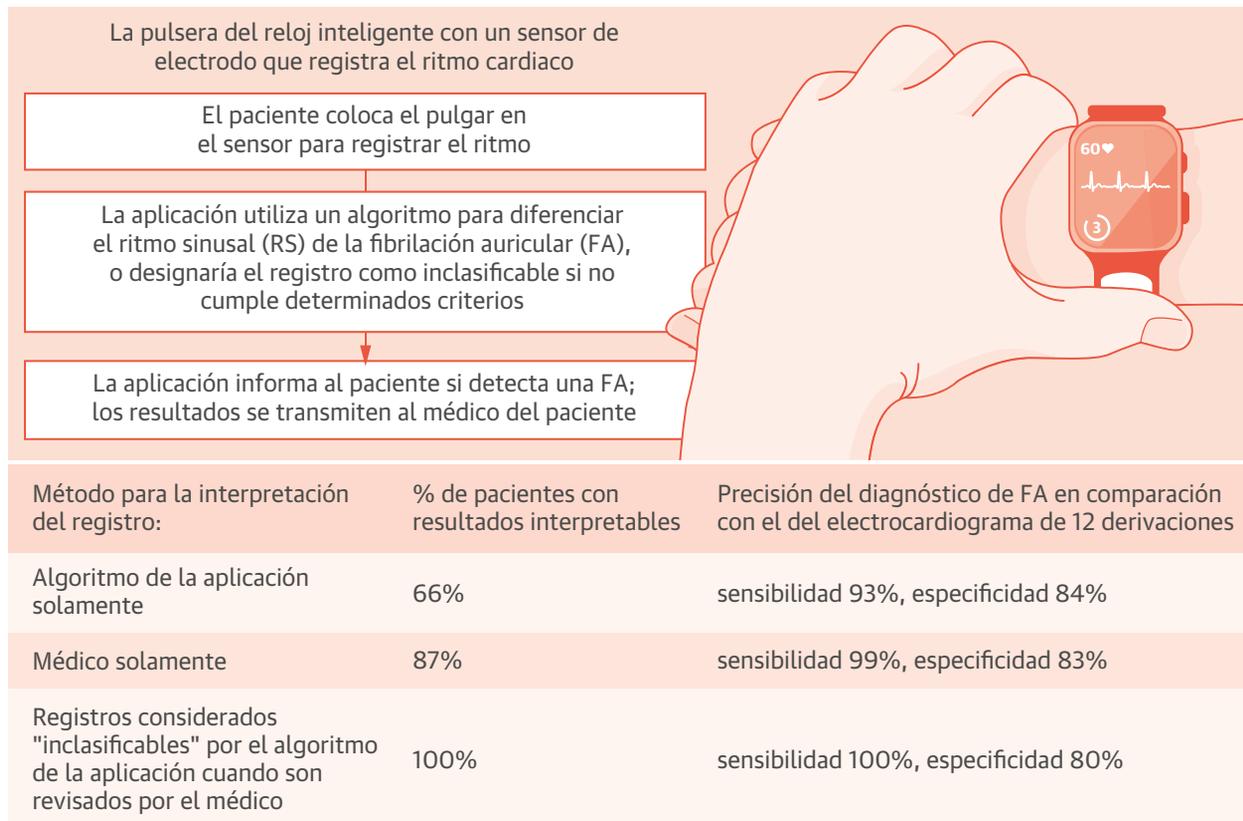
pararon los registros de la KB interpretados por el electrofisiólogo con los correspondientes registros de ECG de 12 derivaciones. Se determinó que un total de 22 registros no eran interpretables por el electrofisiólogo que los evaluaba, y ello se debió predominantemente a artefactos en la línea de base. En los 147 registros simultáneos de los ECG de 12 derivaciones interpretados por el electrofisiólogo y los registros de la KB interpretados por el electrofisiólogo, la interpretación del médico para el registro de la KB tuvo una sensibilidad del 99%, una especificidad del 83% y un coeficiente κ de 0,83 (**tabla 4**).

Además, para medir la calidad de los registros de la KB, comparamos la interpretación automática del algoritmo de la KB con la interpretación del médico del mismo registro. En los casos en los que ambos métodos fueron interpretables, el algoritmo automático de la KB tuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97% para la detección de la FA, con un coeficiente κ de 0,88 (**tabla 5**).

DISCUSIÓN

Durante la última década ha proliferado la tecnología móvil para la asistencia sanitaria. Ahora, los consumidores de la población general tienen un acceso directo a dispositivos y aplicaciones que proporcionan medidas en tiempo real de la fisiología cardiovascular, y algunas de estas tecnologías extrapolan estos datos para proporcionar información diagnóstica (6). Se calcula que las ventas anuales de estos dispositivos alcanzarán los 50 000 millones de dólares en todo el mundo en 2019 (7). Sin embargo, la capacidad de algunos de estos dispositivos de medir con exactitud parámetros biométricos ha sido puesta en duda, y algunas de las tecnologías móviles para la salud se distribuyen sin una verificación mediante estudios clínicos rigurosos (8).

En paralelo con el crecimiento de la tecnología móvil para la asistencia sanitaria, ha aumentado el interés de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Algoritmo de detección automática de la fibrilación auricular con el empleo de una nueva tecnología para relojes inteligentes

Bumgarner, J.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2381-8.

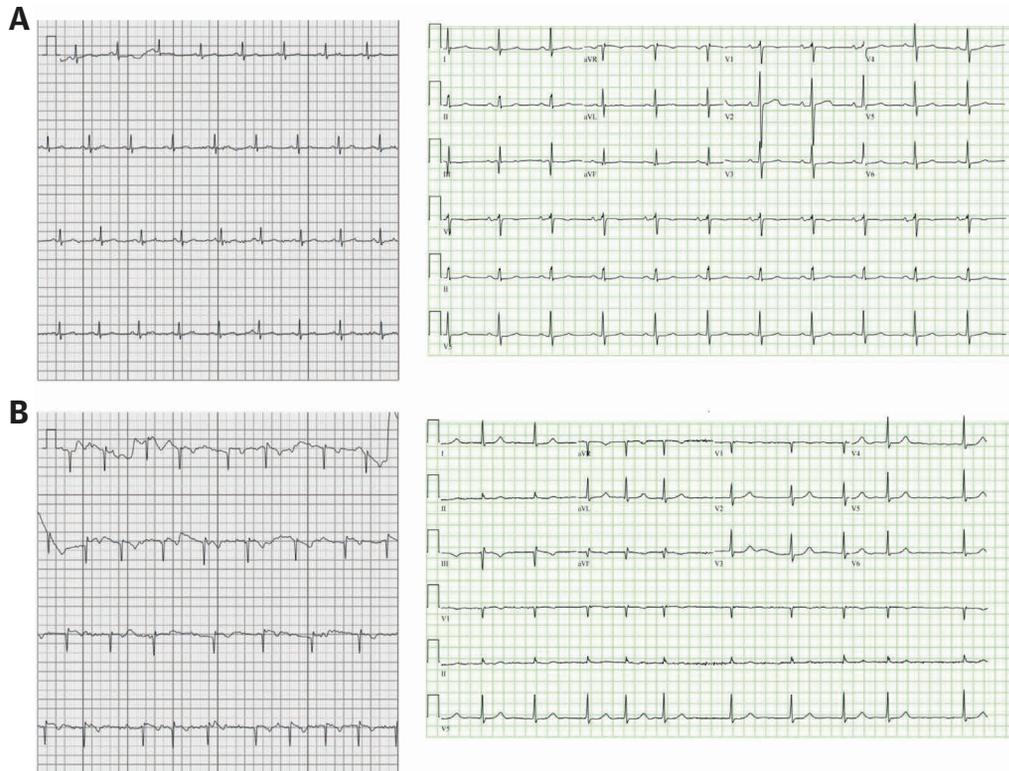
Evaluación de la precisión del algoritmo del reloj inteligente de KB (Kardia Band) para la detección de la FA en comparación con el ECG (electrocardiograma) de 12 derivaciones en pacientes a los que se practica una cardioversión. Se compara el registro automático de la KB con los ECG de 12 derivaciones interpretados por el médico y la detección de la FA tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 84%. Se compara el registro de la KB interpretado por el médico con los ECG de 12 derivaciones interpretados por el médico y la detección de la FA tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 83%. Se compara el registro automático de la KB revisado por el médico con los ECG de 12 derivaciones interpretados por el médico y la detección de la FA tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80%. Hubo un total de 22 registros de KB evaluados por los médicos que se consideraron no interpretables.

muchos médicos y pacientes de realizar un seguimiento estrecho de parámetros medibles relativos a enfermedades crónicas en el contexto ambulatorio. La FA constituye un buen ejemplo de trastorno recurrente que requiere un seguimiento frecuente de parámetros clínicos para evaluar la eficacia de las opciones de tratamiento elegidas y para planificar las intervenciones futuras. La KB es el primer accesorio de reloj inteligente que ha sido autorizado por la FDA y que está a disposición de la población general sin necesidad de prescripción, y se afirma de él que permite detectar de manera instantánea la FA y transmitir esa información al médico responsable del paciente.

El objetivo de este estudio fue determinar si la KB y su algoritmo de detección de la FA permitían diferenciar de manera exacta y fiable el RS de la FA en pacientes con una FA conocida que acudían a una CV eléctrica programada

(**ilustración central**). Comparamos las interpretaciones automáticas de la KB con los ECG registrados de forma simultánea e interpretados por electrofisiólogos, con un enmascaramiento, y observamos una muy buena coincidencia entre ambos. Cuando fue posible obtener una interpretación, las lecturas automáticas de la KB identificaron de manera correcta la FA con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 84% (**figura 2**). Del total de 169 registros de KB, 57 (33,7%) se interpretaron como inclasificables según el algoritmo automático de la KB. Las razones por las que estos registros se consideraron no interpretables incluyen un registro de duración corta < 30 segundos, ondas P de baja amplitud y artefactos en la línea de base. En los registros que no fueron interpretables de manera automática por la KB, se pudo usar la interpretación directa del médico para identificar correctamente

FIGURA 2. Interpretaciones de la KB correctas en comparación con el ECG simultáneo



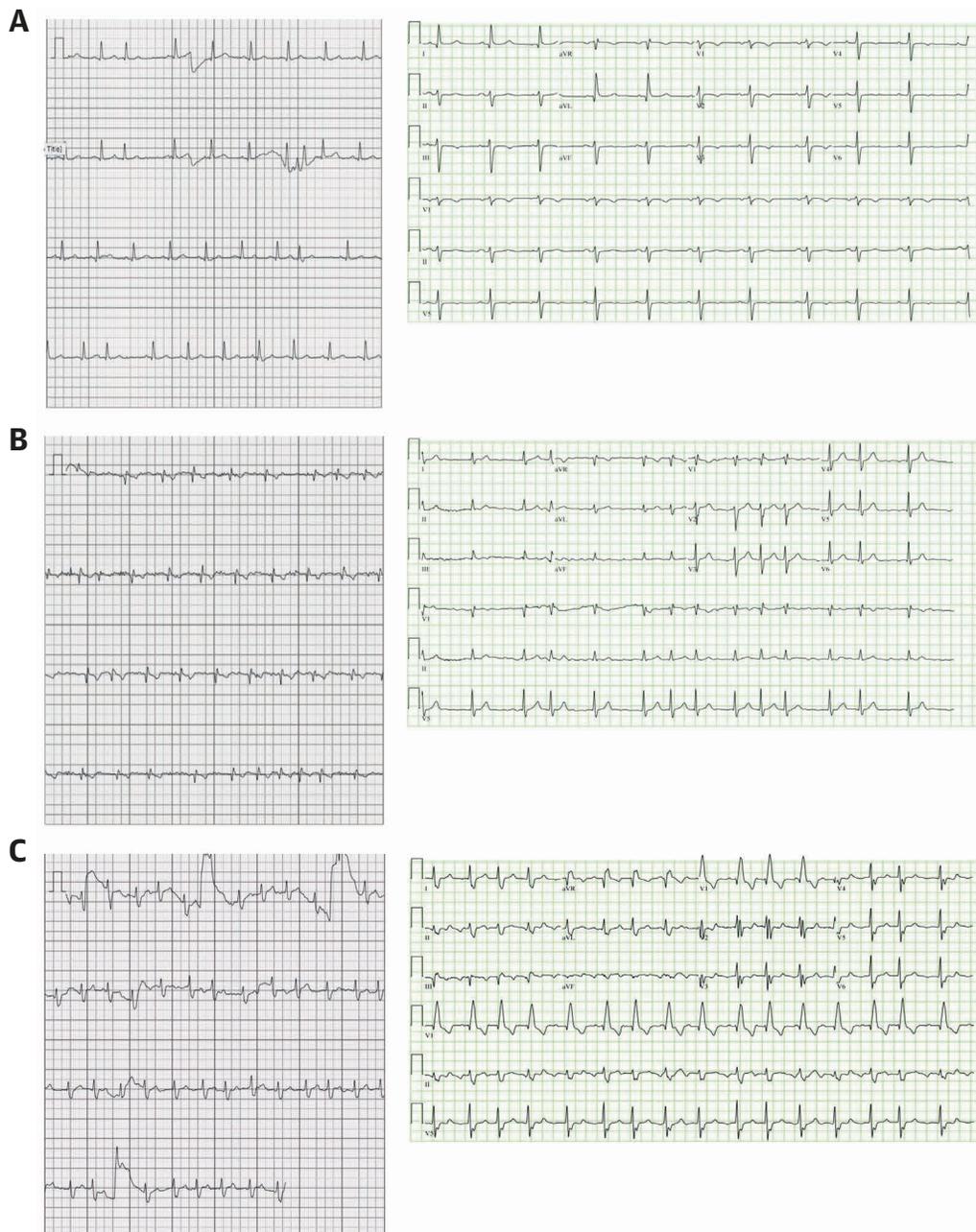
(A) Registro simultáneo de RS con el empleo de la KB (**izquierda**) y el ECG de 12 derivaciones (**derecha**). El algoritmo automático de la KB identifica un RS en esta muestra. **(B)** Registro simultáneo de FA con el empleo de la KB (**izquierda**) y el ECG de 12 derivaciones (**derecha**). El algoritmo automático de la KB identifica una FA en esta muestra. ECG = electrocardiograma; FA = fibrilación auricular; KB = Kardia Band; RS = ritmo sinusal.

la FA con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80% (figura 3). En general, los registros de KB interpretados por los médicos mostraron una coincidencia excelente con la interpretación del ECG de 12 derivaciones simultáneo, con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 83%.

Antes del desarrollo del algoritmo automático KB para relojes inteligentes, se validaron varios algoritmos para la detección de la FA empleados por monitores cardíacos de bucle continuo implantables (ILR, del inglés *implantable loop recorders*). Los ILR actualmente disponibles detectan la FA mediante diversos algoritmos que detectan las ondas R y su regularidad. El Confirm DM2101 (Abbott, Chicago, Illinois, Estados Unidos) detecta la regularidad del intervalo RR y determina si el inicio y el final del ritmo irregular son súbitos para diagnosticar la FA con el empleo de 2 modelos de puntuación probabilísticos. El BioMonitor (Biotronik, Berlín, Alemania) mide también la variabilidad de la onda R y permite al clínico ajustar el número de longitudes de ciclo utilizadas y el tiempo de confirmación necesario para detectar

la FA. El más estudiado de los ILR es el sistema Reveal LINQ (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) cuyo algoritmo para la detección de la FA utiliza tanto la irregularidad de la onda R como una herramienta programable de discriminación de onda P que puede ajustarse según las necesidades individuales de cada paciente (9-11). El sistema Reveal LINQ se evaluó en el estudio XPECT (*Reveal XT Performance Trial*). En ese estudio, la sensibilidad y especificidad en la identificación de los pacientes con una FA fueron del 96,1% y 85,4%, respectivamente (12). En nuestro estudio, la precisión del algoritmo de la KB para la detección de la FA fue comparable a la de esos resultados.

Los dispositivos portátiles, como la KB, requieren una plataforma segura y duradera en la que los registros puedan examinarse y almacenarse. Se ha desarrollado una plataforma segura en la nube para visualizar y descargar los registros de la KB. La aplicabilidad de esta plataforma en el manejo de los pacientes ambulatorios con FA deberá evaluarse y estudiarse en futuros ensayos. Nuestro estudio también puso de manifiesto que un subgrupo de pa-

FIGURA 3. Interpretaciones de la KB incorrectas en comparación con el ECG simultáneo

(A) Registro de ritmo cardíaco definido por la KB (**izquierda**) como indefinible, con un ECG de 12 derivaciones simultáneo (**derecha**) interpretado como RS. (B) Registro del ritmo cardíaco definido por la KB (**izquierda**) como indefinible, con el ECG de 12 derivaciones simultáneo (**derecha**) interpretado como FA. (C) Registro del ritmo cardíaco definido por la KB (**izquierda**) como demasiado corto para el análisis, con el ECG de 12 derivaciones simultáneo (**derecha**) interpretado como FA. Abreviaturas como en la **figura 2**.

cientes (8%) que acudieron a una CV programada estaban ya en RS. En cada uno de estos pacientes, se observó que el algoritmo automático de la KB no identificó de forma errónea FA, y la interpretación del registro de la KB por parte del médico confirmó correctamente la presencia de RS en

todos los casos. Aunque el estudio no tuvo la potencia necesaria para evaluar las consecuencias económicas de las CV canceladas, parece razonable concluir que se perdieron un número apreciable de recursos tanto para el paciente como para el sistema sanitario en previsión de un

procedimiento que finalmente resultó innecesario una vez confirmado el RS. Dado que los datos de la KB pueden ser examinados a distancia, se hubieran podido ahorrar los recursos utilizados en la preparación de las CV canceladas de estos pacientes. Anteriormente se ha demostrado que el sistema de la KB tiene una relación coste-efectividad favorable en la detección de la FA. Nuestro estudio sugiere el posible uso de estos productos para prestar una asistencia sanitaria más eficiente (13).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio fue unicéntrico, realizado en un centro de referencia terciario, y con un tamaño de muestra pequeño. La población analizada en este estudio tenía antecedentes conocidos de FA y presentaba una carga de la misma suficiente para motivar una CV eléctrica. Por lo tanto, el rendimiento del algoritmo del reloj inteligente KB podría ser más variable en una población con una carga de FA inferior. En nuestro estudio, no evaluamos la posición socioeconómica y tan solo un 17% de los pacientes incluidos fueron mujeres. Además, ninguno de los pacientes que participaron en nuestro estudio había utilizado anteriormente la KB. Estos hechos pueden limitar la posibilidad de generalización de nuestros resultados a la población general, y en futuros estudios debería considerarse medir esas variables. Los pacientes con dispositivos electrónicos implantables fueron excluidos de este estudio, y será necesaria una evaluación del algoritmo de la KB en esa población específica. Se enseñó a los participantes la forma de utilizar la pulsera KB estando sentados en una cama del hospital inmediatamente antes de la obtención de cada registro. Se realizó una observación directa de su capacidad de realizar cada registro. En consecuencia, el rendimiento del algoritmo de la KB y la calidad de los registros obtenidos puede ser menor en una población de pacientes ambulatorios. Por la misma razón, algunos de los registros inclasificables podrían haberse evitado con una mayor práctica del paciente sobre el uso apropiado del dispositivo KB. Además, el prototipo de KB utilizado en nuestro estudio no mostraba un registro de ECG en tiempo real en la pantalla del reloj en el momento del registro.

Tras la autorización de la FDA, ahora se permite que la aplicación de la KB muestre esa información. Prevemos que la presentación en tiempo real del registro del ECG mejorará la calidad de los registros obtenidos por los usuarios del dispositivo.

CONCLUSIONES

El algoritmo automático del reloj inteligente KB para la detección de la FA, respaldado por el examen de esos registros por parte del médico, permite diferenciar de manera fiable la FA del RS. Evitar una CV eléctrica programada innecesaria es un ejemplo de la aplicación clínica del sistema KB. Hay muchas otras posibles aplicaciones que será necesario investigar y que podrían transformar nuestra asistencia en los pacientes con FA.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Khaldoun G. Tarakji, Section of Cardiac Pacing and Electrophysiology, Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, J2-2, Cleveland, Ohio 44195. Correo electrónico: tarakjk@ccf.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS

PACIENTES: En los pacientes con FA candidatos a una cardioversión eléctrica, un algoritmo automático de un reloj inteligente, con supervisión del médico, permite diferenciar con exactitud la FA del RS.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: A medida que la prevalencia de la FA aumente en la época de expansión de la tecnología móvil para la asistencia sanitaria, serán necesarios ensayos aleatorizados para validar aún más los riesgos y beneficios clínicos y económicos de los dispositivos de atención médica móviles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, et al. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006;9:348-56.
2. 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.
3. Becker C. Cost-of-illness studies of atrial fibrillation: methodological considerations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:661-84.
4. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, et al. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health* 2012;15:240-8.
5. Tarakji KG, Wazni OM, Callahan T, et al. Using a novel wireless system for monitoring patients after the atrial fibrillation ablation procedure: the iTransmit study. *Heart Rhythm* 2015;12:554-9.
6. Freedman B. Screening for atrial fibrillation using a smartphone: is there an app for that? *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004000.
7. Piwek L, Ellis DA, Andrews S, et al. The rise of consumer health wearables: promises and barriers. *PLoS Med* 2016;13:e1001953.
8. Gillinov S, Etiwy M, Wang R, et al. Variable accuracy of wearable heart rate monitors during aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:1697-703.

9. Lee R, Mittal S. Utility and limitations of long-term monitoring of atrial fibrillation using an implantable loop recorder. *Heart Rhythm* 2018;15: 287-95.

10. Passman RS, Rogers JD, Sarkar S, et al. Development and validation of a dual sensing scheme to improve accuracy of bradycardia and pause detection in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm* 2017;14:1016-23.

11. Mittal S, Rogers J, Sarkar S, et al. Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation

detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm* 2016;13:1624-30.

12. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141-7.

13. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation

using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014;111: 1167-76.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, cardioversión, salud digital, ECG monitorización, reloj inteligente (*smartwatch*)

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

COMENTARIO EDITORIAL

Monitoreo cardíaco para la detección de fibrilación auricular en la era de las comunicaciones ambulatorias a distancia

Adrian Baranchuk MD, FACC, FRCPC, FCCS

La detección de fibrilación auricular (FA) se transformó en una de las directrices más importantes en medicina cardiovascular; ya que al momento, los criterios clínicos para la iniciación de anticoagulación dependen de la detección inequívoca de la FA (1).

Si bien los esfuerzos también se dirigen al hallazgo de factores de riesgo no clínicos (electrocardiográficos) para el desarrollo de FA y accidente cerebrovascular (ACV), en la actualidad, la “puerta” que abre la posibilidad de considerar la reducción del ACV mediante el uso de anticoagulantes orales, continúa siendo la adecuada detección de FA (2).

En la última década, asistimos a un incremento considerable de las alternativas tecnológicas para la detección automática de FA, desde el mejoramiento en la detección de señales mediante registros de monitoreo Holter, que además incrementaron su longevidad de detección de 24 horas a 1 semana, y su capacidad de detección de 1 a 3 canales, y a 12 canales en la actualidad; a los conocidos registros externos de eventos, que si bien no permiten *cuantificar* la presencia de alteraciones del ritmo, permiten el registro continuo por varias semanas (1). Estos dispositivos todavía utilizan electrodos adheridos a la superficie corporal; y la gran mayoría usan cables conectados a un monitor portátil que generalmente se adosa al cinto; y el paciente puede realizar sus actividades diarias incluyendo actividad deportiva; para visualizar el comportamiento cardíaco durante el ejercicio (1).

Este tipo de dispositivos contiene dos formas de registro: (i) algoritmos de detección automáticos: la mayoría utiliza “líneas de corte” basados en frecuencia cardíaca para su activación (para bradicardias, por ejemplo, menos de 40 lpm y para taquicardias, por ejemplo, más de 120 lpm); mientras que otros han sumado la desaparición de la onda P y la irregularidad de los intervalos R-R para la detección automática de FA (1); (ii) sistemas de activación basados en síntomas; en este caso, un activador externo, o un botón en el receptor del registro, per-

mite al paciente iniciar el registro una vez percibidos los síntomas (palpitaciones, mareos, etc) (1).

En ambos casos, en la mayoría de los sistemas, la información debe ser volcada desde el registrador a una PC mediante la utilización de un software específico, para la ulterior lectura por parte de los técnicos y los especialistas. Algunos modelos permiten la transmisión telefónica a una terminal para su volcado y ulterior interpretación (1).

En un volumen reciente del *Journal of the American College of Cardiology*; Bumgarner y colaboradores (3), publicaron un interesante artículo sobre un algoritmo de detección automático para FA inserto es un “*smartwatch*” (Kardia Band; Apple Watch). Este dispositivo tiene la forma de un reloj de pulsera, y contiene un sensor. Uno apoya el dedo pulgar sobre el sensor; y se produce una detección de 30 segundos que permite el análisis del ritmo cardíaco. Esta detección puede ser salvada (“*cloud*”) para su ulterior interpretación por parte del especialista, sin embargo, un algoritmo automático dará una primera impresión sobre si se trata de ritmo sinusal o FA; en cuyo caso, se podría realizar la transmisión inmediata al médico tratante.

Este interesante estudio que incluyó 100 pacientes derivados para cardioversión eléctrica de FA persistente, incluyó un registro previo a la cardioversión (en FA) y un registro posterior a la misma, si el procedimiento fue exitoso (en ritmo sinusal). Al mismo tiempo, se recogieron ECG de superficie (pre-post cardioversión), para realizar una validación del diagnóstico automático del dispositivo, por parte de electrofisiólogos expertos que permanecieron “ciegos” a la información recogida por el “*smartwatch*”.

Los resultados fueron muy alentadores, ya que la sensibilidad, especificidad y coeficiente K de la detección automática (Kardia Band) fue del 93%, 84% y K=0.77, respectivamente. Sin embargo, no pudo superar a la interpretación “humana” (especialista) que demostró una sensibilidad, especificidad y coeficiente K del 99%, 83% y K=0.83, respectivamente.

Sobre 169 registros (en 92 pacientes ya que 8 finalmente NO requirieron cardioversión por encontrarse en ritmo sinusal) hubo 59 registros que no fueron "interpretables" por Kardia Band (registro automático). Los mismos fueron revisados por electrofisiólogos, y la sensibilidad, especificidad y coeficiente K fueron del 100%, 80% y $K = 0,74$; indicando que la detección de ruido, puede influir en la capacidad del dispositivo para la correcta detección, necesitando del médico tratante para arribar a un diagnóstico de certeza final.

Asimismo, debe notarse que los datos recogidos en este estudio, no son necesariamente extrapolables a la población general, ya que los registros fueron realizados pre-post cardioversión, con el paciente en óptimas condiciones para el registro; mientras que en la vida real, uno espera que el paciente esté en movimiento o realizando actividades que pudieran interferir el tipo de detección (ruido).

El dato recogido por Kardia Band en esta población de pacientes referidos a cardioversión eléctrica, donde 8 pacientes fueron identificados de encontrarse en ritmo sinusal *previo* a la cardioversión, no debe pasar inadvertido. En centros de alto volumen, esta tecnología permitiría obtener un registro el mismo día del procedimiento, evitando que los pacientes que han cardiovertido espontá-

neamente (o bajo el efecto de drogas antiarrítmicas) no asistan a los centros de salud, evitándose admisiones innecesarias, y reduciendo costes; ya que esta situación se presenta con cierta frecuencia. Sin embargo, los autores de este trabajo no realizaron un análisis de costes, para determinar si el Kardia Band, ayuda a proveer un servicio de manera costo-efectiva. Definitivamente, esta es un área de interés para investigaciones futuras.

En resumen, con este nuevo dispositivo (Kardia Band), cuando los resultados de su detección automática se suman al análisis del especialista, presentan una muy alta capacidad para distinguir FA de ritmo sinusal. Se abre una interesante puerta entonces, a una nueva manera de pesquisar FA; y su utilidad en la práctica clínica, fuera del contexto que rodea una cardioversión, aún tiene que ser demostrada por estudios que incluyan un significativo número de pacientes. El objetivo último, es la adecuada detección de FA asintomática, que ayude a los agentes de la salud a orientar el tratamiento anticoagulante en pacientes, que de otra manera, no serían candidatos para la prevención de ACV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Adrian Baranchuk. Division of Cardiology. Queen's University. 94 Stuart Street, Kingston, ON, Canada, K7L 3N6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, Cantillon DJ, Dilaveris P, Dubner SJ, El-Sherif N, Krol J, Kurpesa M, La Rovere MT, Lobodzinski SS, Locati ET, Mittal S, Olshansky B, Piotrowicz E, Saxon L, Stone PH, Tereshchenko L, Turitto G, Wimmer NJ, Verrier RL, Zareba W, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Non-inv Electrocardiol* 2017; 22(3): e12447
2. Bayes de Luna A, Martinez-Selles M, Bayes-Genis A, Elosua R, Baranchuk A. Surface ECG interatrial block-guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Dis* 2017; 17(1): 211
3. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2381-8

PRESENTE Y FUTURO

JACC TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

Anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía



Arman Qamar, MD,^a Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^b Norton J. Greenberger, MD,^c Robert P. Giugliano, MD, SM^a

RESUMEN

Los pacientes con hepatopatía presentan un aumento del riesgo de complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas. Muchos de ellos presentan fibrilación auricular (FA) o tromboembolismo venoso (TEV) que requieren el empleo de anticoagulantes orales (ACO). La evidencia reciente ha contradicho el supuesto de que los pacientes con hepatopatía están "auto-anticoagulados" y, por lo tanto, protegidos frente a los eventos trombóticos. Se ha demostrado que la warfarina y los ACO no antagonistas de la vitamina K reducen los eventos trombóticos de manera segura en los pacientes con FA o TEV. Sin embargo, los pacientes con hepatopatía han sido en gran parte excluidos de los ensayos clínicos de los ACO. Dado que todos los ACO actualmente autorizados sufren un metabolismo en el hígado, la disfunción hepática puede causar un aumento de las hemorragias. Esto hace que la estrategia de anticoagulación óptima en los pacientes con FA o TEV que presentan una hepatopatía continúe sin estar clara. En esta revisión se analizan los estudios farmacocinéticos y clínicos en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad de los ACO en pacientes con hepatopatía y se presenta un enfoque práctico y de orientación clínica para el manejo del tratamiento con ACO en esa población. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2162-75) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

Las enfermedades hepáticas comportan una carga de enfermedad importante a nivel mundial y suponen >1 millón de muertes cada año (1). Entre las causas de enfermedad hepática, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) constituye la causa principal de hepatopatía en todo el mundo (2). Tan solo en Estados Unidos hay aproximadamente 60 millones de personas con esta enfermedad (3), y se prevé que su prevalencia aumente aún más. La elevada prevalencia de la EHGNA se atribuye a la epidemia y concentración de factores de riesgo cardiometabólicos, como la obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico y dislipidemia en la población general. La EHGNA no sólo se asocia a un aumento del

riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, sino también a una elevación del riesgo de eventos cardiovasculares (4, 5). Dado que la fibrilación auricular (FA) y la hepatopatía, y en particular la EHGNA, tienen factores de riesgo comunes, es frecuente la presencia de FA en estos pacientes (6-9). Además, dada la inflamación sistémica persistente, la edad avanzada, la inmovilidad prolongada, los niveles de estrógenos elevados y la reducción de la síntesis de anticoagulantes endógenos que se dan en la hepatopatía, los pacientes que la sufren presentan también un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (10, 11).

La presencia de FA (junto con otros factores de riesgo adicionales para el ictus) y de TEV en los pacientes con he-



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



^aTIMI Study Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^bHeart & Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y ^cGastroenterology, Hepatology, and Endoscopy Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Los Drs. Qamar y Vaduganathan cuentan con el apoyo del National Heart, Lung, and Blood Institute mediante la beca de formación posdoctoral T32 (T32HL007604). El Dr. Greenberger ha formado parte del comité de valoración clínicas hepáticas del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 financiado por Daiichi-Sankyo. El centro del Dr. Giugliano ha recibido subvenciones de investigación de Daiichi-Sankyo para respaldar el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48; honorarios por programas de formación médica continuada de Daiichi-Sankyo y el American College of Cardiology; y es consultor remunerado de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Merck, Portola y Pfizer.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

- FA**, fibrilación auricular
EMA, Agencia Europea de Medicamentos
FDA, Food and Drug Administration
INR, ratio normalizada internacional
EHGNA, enfermedad de hígado graso no alcohólico
NACO, anticoagulante oral no antagonista de vitamina K
ACO, anticoagulante oral
PCC, concentrado de complejo de protrombina
TP, tiempo de protrombina
TVPo, trombosis de vena porta
TEV, tromboembolismo venoso

patopatía requiere el empleo de anticoagulantes orales (ACO) para la prevención de los eventos trombóticos (12). Sin embargo, el uso de los ACO en la hepatopatía se complica como consecuencia del desequilibrio existente entre los factores procoagulantes y anticoagulantes endógenos. En las 2 últimas décadas ha habido un avance extraordinario en el conocimiento de la coagulopatía presente en la hepatopatía. Inicialmente se pensó que los pacientes con una hepatopatía avanzada, y en especial con una elevación de la ratio normalizada internacional (INR) en la situación inicial, tenían un mayor riesgo de hemorragia y un riesgo bajo de trombosis. Sin embargo, los datos recientes han contradicho el dogma de la "auto-anticoagulación" cirrótica y han identificado un aumento de la prevalencia de las complicaciones trombóticas en estos pacientes (13).

Se ha demostrado que la warfarina y los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) reducen el ictus y el tromboembolismo de manera segura en los grupos generales de pacientes con FA o TEV. Sin embargo, los pacientes con hepatopatía han sido excluidos mayoritariamente de los ensayos clínicos aleatorizados de los ACO para la prevención del ictus y el TEV. Además, dado que todos los NACO actualmente utilizados sufren un considerable metabolismo hepático, el deterioro de la función hepática puede conducir a un aumento de los niveles de los fármacos, una disminución de los factores de la coagulación y el consiguiente riesgo de hemorragia. Por otra parte, algunos NACO dependen de las enzimas del citocromo P450 para su metabolismo (14), y la actividad de dichas enzimas puede estar alterada en la hepatopatía. Así pues, la estrategia óptima de anticoagulación en los pacientes con FA o TEV que sufren una hepatopatía concomitante es compleja y no está bien definida. De hecho, existen diferencias considerables en la práctica clínica por lo que respecta al manejo de los tratamientos anti-trombóticos en este grupo de alto riesgo (15). En esta revisión, analizamos el perfil de riesgo-beneficio y los datos de estudios farmacocinéticos, estudios observacionales y ensayos clínicos sobre el tratamiento de anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía, con especial referencia a la prevención y el tratamiento de los eventos trombóticos en los pacientes con FA o TEV. Presentamos un enfoque práctico para la selección de los pacientes, la elección de los ACO y las estrategias de reducción de las hemorragias en los pacientes con hepatopatía que requieren ACO.

CARGA DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍA

En varios estudios observacionales realizados en la población general se ha descrito que los pacientes con he-

patopatía afrontan un mayor riesgo de ictus isquémico y de TEV, en comparación con los pacientes sin hepatopatía (16-18). En un análisis retrospectivo de 289 559 pacientes con FA de la base de datos *National Health Insurance Research Database* de Taiwán, la presencia de cirrosis hepática se asoció de manera independiente a un mayor riesgo de ictus isquémico, en comparación con lo observado en los pacientes sin cirrosis (17). De igual modo, en un metanálisis de 9 estudios observacionales se observó un aumento de 2,5 veces en el riesgo de ictus isquémico en los pacientes con hepatopatía en comparación con los pacientes que no presentaban enfermedad hepática (18). En los pacientes con hepatopatía el ictus isquémico es un indicador de mal pronóstico y se asocia de manera independiente a unas tasas más elevadas de muerte hospitalaria (19).

Varios estudios han descrito un aumento del riesgo de TEV en los pacientes con un deterioro de la función hepática (10, 11, 20). Por ejemplo, en un estudio danés de ~100 000 pacientes con TEV, la presencia de hepatopatía mostró una asociación independiente con un riesgo de TEV casi 2 veces superior al de los pacientes sin hepatopatía (10). Es importante señalar que la aparición de un TEV en los pacientes con cirrosis hepática se asocia a una tasa de mortalidad a 30 días 2 veces superior a la de los pacientes sin hepatopatía (21). Además del riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar, los pacientes con hepatopatía presentan un mayor riesgo de trombosis venosa portal (TVPo) secundaria a un flujo lento en los vasos esplácnicos, infecciones intraabdominales, inflamación y compresión por esplenomegalia y ascitis. En los estudios realizados se ha descrito una incidencia de TVPo de un 8% a un 18% en los pacientes con cirrosis, lo cual hace que la TVPo sea la manifestación trombótica más frecuente en los pacientes con hepatopatía (22). La aparición de una TVPo es un indicador de mal pronóstico en los pacientes con hepatopatía. En un estudio observacional prospectivo de 1243 pacientes con cirrosis, se produjo una TVPo en un 11% de los pacientes en un plazo de 5 años y ello se asoció de manera independiente a la presencia de manifestaciones graves de hepatopatía, como varices esofágicas y coagulopatía hepática (23). Considerados en conjunto, estos datos indican que los pacientes con hepatopatía afrontan un mayor riesgo de eventos trombóticos, y la prevención de dichas complicaciones debe ser un objetivo importante del tratamiento.

MECANISMOS QUE CONDUCEN A LA HEMORRAGIA Y LA TROMBOSIS EN LA HEPATOPATÍA

La presencia de una función hepática normal es crucial para mantener el equilibrio entre hemostasia y prevención de la trombosis. Sin embargo, la relación entre la he-

FIGURA 1. Mecanismos que conducen al aumento de la trombosis y la hemorragia en la hepatopatía



↑ Trombosis	↑ Hemorragia
Aumento de la interacción entre plaquetas y pared vascular	Disminución de la interacción entre plaquetas y pared vascular
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Factor von Willebrand • ↑ ADAMTS 13 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Recuento de plaquetas • ↓ Función plaquetaria
Generación de trombina alta	Generación de trombina baja
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Factor VIII • ↓ Proteína C, proteína S • ↓ Antitrombina • ↓ TFPI 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Fibrinógeno • ↓ Factor II, V, VII, IX, X, XI
Fibrinólisis baja	Fibrinólisis alta
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Plasminógeno • ↑ IPA 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Activador de plasminógeno tisular • ↓ Inhibidor de plasmina • ↓ TAFI

ADAMTS 13 = una disintegrina y metaloproteasa con el motivo 13 de la trombospondina tipo 1; PAI = activador de plasminógeno inhibidor; TAFI = inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TFPI = inhibidor de la vía del factor tisular

patopatía y las vías de la coagulación es compleja, debido a sus efectos diversos sobre las plaquetas, los factores de la coagulación, los inhibidores naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) y la fibrinólisis (24) (**figura 1**). La hepatopatía se asocia a un aumento del riesgo de trombosis como consecuencia de la disminución de los anticoagulantes endógenos y los niveles elevados de procoagulantes circulantes. La disminución de la producción de proteína C y de antitrombina parece ser el factor que explica el riesgo trombótico en los pacientes con hepatopatía. Además, los pacientes con hepatopatía muestran también una predisposición a la trombosis secundaria al aumento de la agregación plaquetaria asociada a la alta actividad del factor

von Willebrand y los niveles bajos de ADAMTS13 (una disintegrina y metaloproteasa con el motivo 13 de trombospondina de tipo 1), un modificador de la actividad del factor von Willebrand (25, 26). Los niveles bajos de plasminógeno causan una hipofibrinólisis que predispone en mayor medida a los pacientes a la trombosis. La prolongación del tiempo de protrombina (TP) es una observación frecuente en la hepatopatía avanzada. Anteriormente se pensó que la elevación de la INR a > 2,0 tenía un efecto protector frente al TEV; sin embargo, observaciones más recientes han refutado este concepto y han mostrado riesgos elevados de TEV incluso en pacientes con una INR aumentada (27, 28).

Además, es bien sabido que la hepatopatía se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia, ya que todos los factores de la coagulación (excepto el factor VIII y el factor von Willebrand) se sintetizan en el hígado; por consiguiente, los niveles de los factores se reducen en la hepatopatía. La reducción de los niveles de fibrinógeno y de los factores II, V, VII y X se manifiesta por una prolongación del TP, mientras que la disminución de la actividad del fibrinógeno y de los factores de la coagulación II, V, IX, X, XI y XII da lugar a una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado. El riesgo de hemorragia se incrementa en mayor medida como consecuencia de la trombocitopenia asociada a la disminución de la producción de trombopoyetina. Por otra parte, la hepatopatía se ha asociado a un aumento de la fibrinólisis secundario a los niveles elevados de activador de plasminógeno tisular y los niveles reducidos de inhibidor de plasmina y de inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (29).

WARFARINA EN LA HEPATOPATÍA

La warfarina ha sido tradicionalmente el ACO de elección para el tratamiento y la prevención de las complicaciones trombóticas en la hepatopatía. Inhibe la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X que se produce en el hígado de manera dependiente de la vitamina K. También reduce la producción de proteínas anticoagulantes, las proteínas C y S. Tiene una biodisponibilidad por vía oral casi completa y alcanza la concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 6 horas. Su volumen de distribución es bajo (0,14 l/kg) y muestra una unión significativa a las proteínas plasmáticas (~99%). La semivida de la warfarina es de 20 a 60 h. Es eliminada predominantemente por el hígado, en donde es convertida en un metabolito inactivo a través de un metabolismo dependiente del citocromo P450 y no depende de la función renal para su eliminación (30).

El uso de la warfarina en la práctica clínica habitual resulta difícil debido a su margen terapéutico estrecho, en especial en los pacientes con hepatopatía. Lamentablemente, la warfarina es propensa a presentar interacciones importantes con otros fármacos, debido a su metabolismo a través del sistema del citocromo P450, y ello hace que se produzcan niveles de INR supra o infraterapéuticos. Esta característica puede tener efectos negativos en los pacientes con hepatopatía, en los que hay un mayor riesgo tanto de hemorragia como de trombosis. Según las guías existentes para la FA y el TEV en la población general, una INR de entre 2,0 y 3,0 se considera óptima para la prevención de los eventos trombóticos. Sin embargo, no hay guías específicas para el uso de la warfarina en pacientes con un deterioro de la función hepática. Los pacientes con hepatopatía pueden tener ya una INR elevada en la situación inicial. Por consiguiente, la dosis de warfarina y el

objetivo de INR no están bien definidos en esa población. Una posología insuficiente utilizada en respuesta a una INR elevada en la situación inicial puede conducir a un aumento del riesgo de eventos trombóticos, y el ajuste a una INR supraterapéutica podría comportar complicaciones hemorrágicas (31). En los pacientes con hepatopatía el período de tiempo medio de permanencia en el intervalo terapéutico es inferior, y ello se ha asociado a un aumento al doble de la incidencia de hemorragias en comparación con los pacientes sin hepatopatía (32). Este riesgo puede verse influido de manera notable por otros factores como la albúmina sérica y la función renal en los pacientes con hepatopatía (32).

Hasta la fecha, no disponemos de ningún ensayo clínico prospectivo en el que se haya examinado la seguridad y la eficacia de la warfarina en la reducción de los eventos trombóticos en pacientes con hepatopatía, y la mayor parte de los datos relativos al uso de warfarina se han obtenido en estudios de observación retrospectivos. La mayor parte de estos estudios de observación han sugerido una reducción del riesgo de tromboembolismo con la warfarina en comparación con la ausencia de tratamiento anticoagulante. En un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión de 10 336 pacientes con cirrosis y una puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previo, enfermedad vascular, edad 65 a 74 años, sexo [mujeres]) ≥ 2 de Taiwán, la warfarina se asoció a un riesgo de ictus isquémico un 24% inferior al existente sin tratamiento antitrombótico (17). Además, la warfarina puede ser eficaz en el tratamiento de la TVPo en pacientes con hepatopatía. En un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyó a 28 pacientes con TVPo, el tratamiento anticoagulante con warfarina que mantuvo una INR de 2,0 a 3,0 se asoció a unas tasas más elevadas de recanalización de la vena porta y a una menor incidencia de recurrencia trombótica, en comparación con lo observado sin anticoagulación (33). De igual modo, en una serie de casos formada por 55 pacientes con cirrosis y TVPo, la instauración temprana de un tratamiento con warfarina se asoció de manera significativa a la recanalización de la vena porta (34). Sin embargo, la anticoagulación con warfarina se asoció a hemorragias digestivas en 5 pacientes (9%), en los que se atribuyó a la presencia de varices esofágicas de alto grado.

Como ocurre en cualquier estudio observacional, estos análisis tienen varias limitaciones relacionadas con factores de confusión residuales y con el potencial de sesgo; así pues, las asociaciones descritas podrían no ser reales. Aunque la warfarina puede reducir los riesgos de tromboembolismo en los pacientes con un deterioro de la función hepática, en la práctica clínica tiene varias limitaciones, como la necesidad de un seguimiento frecuente de la INR,

la interacción con los alimentos y con los medicamentos, la variabilidad interindividual de la respuesta y las tasas elevadas de hemorragia intracraneal y muerte en comparación con los NACO, tal como han evidenciado los ensayos aleatorizados de pacientes con FA o TEV.

USO DE LOS NACO EN LA HEPATOPATÍA

En la última década, los NACO han surgido como una alternativa prometedora a la warfarina para la prevención y el tratamiento del TEV y para la prevención del ictus en los pacientes con FA (tabla 1). En varios ensayos aleatorizados de apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán se ha puesto de manifiesto un perfil de eficacia y seguridad de los NACO comparable o superior al de la warfarina en los pacientes con FA o TEV. En consecuencia, los NACO se recomiendan actualmente como tratamiento de primera línea (35, 36) o como alternativas a la warfarina (12, 37) en el tratamiento de la FA y la TEV en las guías de Norteamérica y Europa.

Aunque se ha prestado mucha atención a la seguridad de los NACO en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no se ha estudiado bien la eficacia y la seguridad de estos fármacos en presencia de una hepatopatía (38-43). A diferencia de lo que ocurre con la disfunción renal, que puede detectarse y seguirse con facilidad mediante la determinación del aclaramiento de creatinina como guía para la posología, la hepatopatía puede pasar desapercibida hasta que progresa a estadios avanzados y causa una elevación de la INR u otras anomalías analíticas. A diferencia de las orientaciones para el uso de los

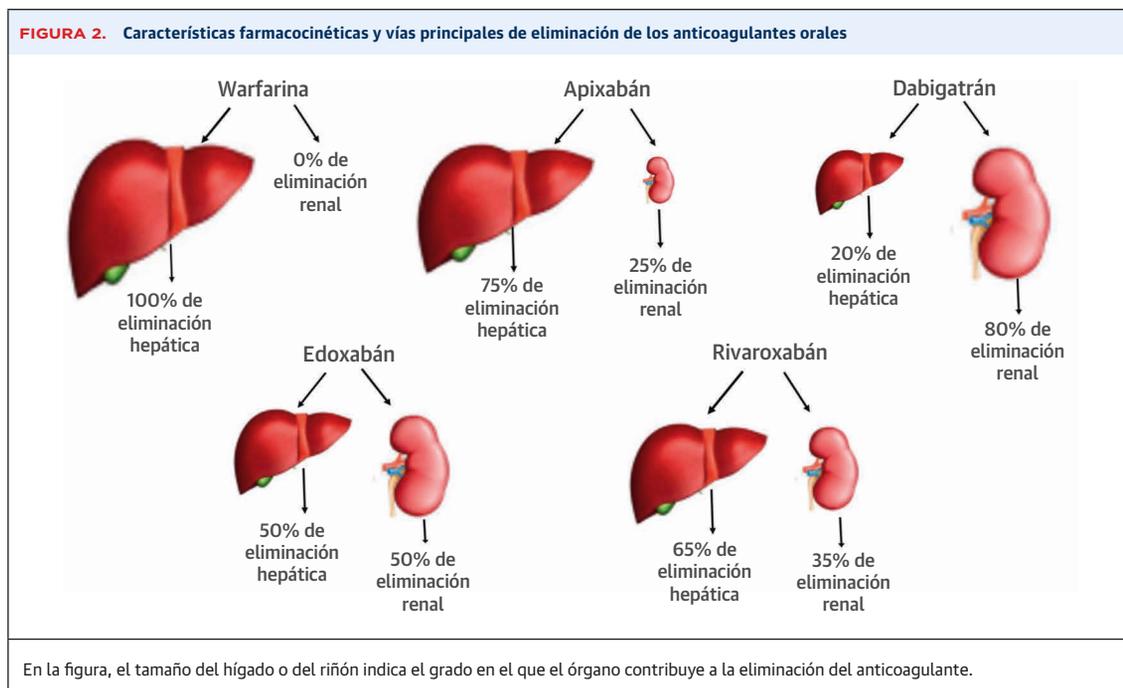
TABLA 1. Características farmacológicas de los anticoagulantes orales autorizados para el uso en pacientes con hepatopatía seleccionados

	Warfarina	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Diana	VKORC1	Factor Xa	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Semivida, h	20-60	~12	12-17	10-14	7-13
Profármaco	No	No	Sí	No	No
Biodisponibilidad oral, %	100	50	3-7	60	66
Eliminación renal, %	Ninguna	25	80	50	35
Eliminación hepática, %	100	75	20	50	65
Requiere CYP450	Sí	Sí	No	Mínimo	Sí
Unión a proteínas plasmáticas, %	99	87	35	55	95
Substrato para la P-gp	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Requiere vigilancia de la coagulación	Sí, INR	No	No	No	No
Prueba de la coagulación	INR	Actividad anti-Xa*	TT, TEC	Actividad anti-Xa*	Actividad anti-Xa*
Producto para revertir el efecto	4F-PCC + vit K	4F-PCC	Idarucizumab	4F-PCC	4F-PCC

* Ensayo de actividad anti-factor Xa calibrado para el fármaco anticoagulante específico.
CYP = citocromo P; TEC = tiempo de coagulación de ecarina; INR = ratio normalizada internacional; P-gp = glucoproteína P; PUP = unión a las proteínas plasmáticas; TT = tiempo de trombina; vit = vitamina; VKORC1 = subunidad 1 del complejo de vitamina K epoxi reductasa; 4F-PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores.

NACO en la enfermedad renal, ninguna de las guías de práctica clínica proporciona una orientación respecto al uso de esos fármacos en pacientes con hepatopatía.

Todos los NACO sufren un cierto grado de metabolismo hepático; por consiguiente, cualquier disminución de la función hepática podría influir en el efecto de estos medicamentos (figura 2). Además, la presencia de una coagulopatía hepática amplificaría el riesgo de hemorra-



gia en los pacientes tratados con NACO. En los ensayos aleatorizados de los NACO en pacientes con FA o TEV se ha excluido sistemáticamente a los pacientes con hepatopatía. Por consiguiente, la base de la evidencia relativa a la seguridad y la eficacia de los NACO en pacientes con un deterioro de la función hepática consiste predominantemente en estudios de farmacocinética, presentaciones de casos y estudios observacionales pequeños (44).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA HEPÁTICAS DE LOS NACO

La hepatopatía podría influir en varios aspectos de la farmacocinética de los NACO, como la eliminación pre-sistémica tras la absorción oral, la unión a proteínas plasmáticas, el metabolismo a través del citocromo P450, la excreción biliar y el efecto sobre la función renal. De entre los NACO, el apixabán es el que sufre una mayor eliminación hepática (~75%), seguido del rivaroxabán (65%) y el edoxabán (50%). De los diversos NACO, tan solo el exilato de dabigatrán es un profármaco; la biotransformación del etexilato de dabigatrán en el fármaco activo se produce por el efecto de esterasas ubicuas; por lo tanto, el metabolismo no se limita al hígado. Dado que la síntesis de albúmina está reducida en la hepatopatía, los niveles de la fracción de fármaco libre pueden aumentar en los pacientes con una unión elevada a las proteínas plasmáticas. La unión del rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán a las proteínas plasmáticas es de alrededor de un 95%, 85%, 55% y 35%, respectivamente. Además, la actividad de las enzimas del citocromo P450 y la excreción biliar se reducen en la hepatopatía, con lo que se produce una reducción de la eliminación de los fármacos que depende de esas vías. Ninguno de los NACO depende por entero de las enzimas del citocromo P450 para su metabolismo; sin embargo, el apixabán y el rivaroxabán son metabolizados predominantemente por el citocromo P450, mientras que el edoxabán y el dabigatrán tienen un metabolismo mínimo o nulo a través del citocromo P450. Cuando la hepatopatía se asocia a un síndrome hepatorenal o a otras formas de comorbilidad renal, puede verse alterado el perfil farmacocinético de los NACO que tienen una eliminación renal importante (por ejemplo, el dabigatrán).

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos recomienda un estudio farmacocinético durante el desarrollo de los fármacos en pacientes con una disfunción hepática si el metabolismo o la eliminación a través del hígado afecta a >20% del fármaco absorbido (como ocurre en el caso del apixabán y el rivaroxabán) o si hay datos publicados que sugieren un margen terapéutico estrecho del fármaco, independientemente de su grado de eliminación hepática (45). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda un estudio farma-

cocinético en sujetos con disfunción hepática si es probable que el fármaco vaya a usarse en pacientes con hepatopatía o si es posible que la disfunción hepática pueda afectar al metabolismo y la excreción biliar del fármaco (46). Las guías de las autoridades reguladoras recomiendan utilizar las categorías de Child-Pugh para clasificar el grado de deterioro de la función hepática para orientar la posología en los pacientes con hepatopatía (45, 46). La puntuación de Child-Pugh utiliza la presencia de anomalías clínicas (encefalopatía y ascitis) y bioquímicas (albúmina sérica, bilirrubina sérica y TP o INR) para evaluar la gravedad (A, B y C que corresponden a leve, moderada y grave, respectivamente) y el pronóstico de la hepatopatía. Se han realizado estudios farmacocinéticos en la disfunción hepática con todos los NACO actualmente autorizados.

El apixabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral. Su biodisponibilidad es ~50%, y alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 3 a 4 h tras la administración. La semivida del apixabán es de ~12 h. En el hígado, es metabolizado predominantemente a través de un mecanismo dependiente del citocromo P450 y es también un sustrato del sistema de transportador de glucoproteína P. De entre los diversos NACO, el apixabán es el que sufre un menor grado de eliminación renal (25%) (tabla 1). Basándose en lo indicado por los estudios farmacocinéticos (47), la información del medicamento aprobada actualmente por la FDA recomienda no utilizar ajustes de la dosis de apixabán en los pacientes con un deterioro leve de la función hepática (Child-Pugh A) (tabla 2) (48). Dado que los datos son limitados y puesto que preocupa la posibilidad de hemorragia en los pacientes con una disfunción hepática moderada (Child-Pugh B), se recomienda precaución con el empleo del apixabán, y no se presentan recomendaciones posológicas al respecto. No se recomienda el empleo de apixabán en pacientes con una disfunción hepática grave (Child-Pugh C). La EMA no recomienda el uso del apixabán en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y un riesgo hemorrágico clínicamente relevante (49) (tabla 2). La EMA recomienda también realizar pruebas funcionales hepáticas antes de iniciar un tratamiento con apixabán.

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, de administración oral. Su biodisponibilidad es del 3% al 7%, y alcanza su concentración plasmática máxima en el plazo de 1 a 2 h tras la administración oral. La semivida del dabigatrán es de 12 a 17 h. Una pequeña fracción del dabigatrán absorbido es metabolizada en el hígado para producir glucurónidos; sin embargo, esta conjugación no modifica la actividad del dabigatrán. Por consiguiente, no se prevé que una reducción de la función hepática afecte de manera significativa a la actividad del dabigatrán. Además, el dabigatrán es eliminado predominantemente

(80%) a través del riñón (tabla 1). Basándose en la evaluación de la farmacocinética y la farmacodinámica del dabigatrán, la FDA no recomienda ajustes de dosis del dabigatrán en los pacientes con una disfunción hepática leve o moderada (tabla 2) (50, 51). Sin embargo, la EMA no recomienda el empleo del dabigatrán en pacientes con niveles de enzimas hepáticas elevados por encima del doble del límite superior de la normalidad ni en pacientes con una hepatopatía que se prevea que vaya a tener alguna repercusión en la supervivencia (52) (tabla 2).

El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral. Su biodisponibilidad es de aproximadamente un 60%, y alcanza la concentración máxima en un plazo de 1 a 2 h. La semivida del edoxabán es de 10 a 14 h. El metabolismo y la eliminación del edoxabán se producen por igual en el hígado (50%) y en el riñón (50%). En el hígado, el edoxabán sufre un metabolismo mínimo (<10%) por hidrólisis, conjugación y oxidación por parte de la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (tabla 1). Basándose en los datos de la fase inicial (53), la FDA no recomienda un ajuste de dosis del edoxabán en los pacientes con una disfunción hepática leve (Child-Pugh A) (tabla 2) (54). No se recomienda el uso del edoxabán en pacientes con una disfunción hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (54). La EMA no recomienda un ajuste de la dosis del edoxabán en los pacientes con una disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) y no recomienda el uso de este fármaco en pacientes con una disfunción hepática grave (Child-Pugh C) (tabla 2). Además, la información del medicamento aprobada por la EMA recomienda no utilizar el edoxabán en pacientes con una hepatopatía asociada a coagulopatía y un riesgo hemorrágico clínicamente relevante (55).

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral. Su biodisponibilidad depende de la dosis: para la dosis de 10 mg, es de ~80% a 100% y no se modifica con el alimento; para la dosis de 20 mg, la biodisponibilidad es ~66% y aumenta con la toma de alimento. El rivaroxabán alcanza una concentración máxima en un plazo de 2 a 4 h, y su semivida de eliminación es de 7 a 13 h. Una tercera parte del rivaroxabán se elimina a través del riñón, y dos terceras partes sufren un metabolismo hepatobiliar (tabla 1). Basándose en los datos de farmacocinética y farmacodinámica (56), la FDA y la EMA no recomiendan el uso del rivaroxabán en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) ni en los pacientes con cualquier hepatopatía asociada a coagulopatía (tabla 2) (57, 58).

Aunque los NACO se están utilizando ampliamente en grupos generales de pacientes con FA o TEV, los datos existentes sobre su uso clínico, seguridad y eficacia en los pacientes con hepatopatía son muy limitados. Hasta el momento, los clínicos han presentado su experiencia en el uso de los NACO en pacientes con hepatopatía en forma

TABLA 2. Resumen de las recomendaciones de la FDA de Estados Unidos y de la EMA para el uso de la warfarina y los NACO en pacientes con FA o TEV, en función de la gravedad de la hepatopatía subyacente.

Anticoagulante oral	Clase de Child-Pugh	Recomendaciones de la FDA	Recomendaciones de la EMA
Warfarina	A	INR terapéutica	INR terapéutica
	B		
	C		
Apixabán	A	Sin ajuste de la dosis	Uso con precaución
	B	Uso con precaución	Sin ajuste de la dosis
	C	No se recomienda	No se recomienda
Dabigatrán	A	Sin ajuste de la dosis	No se recomienda si AST/ALT > 2x LSN o se prevé que la hepatopatía afecte a la supervivencia
	B	Uso con precaución	
	C	No se recomienda	
Edoxabán	A	Sin ajuste de la dosis	Sin ajuste de la dosis
	B	No se recomienda	Uso con precaución, sobre todo si AST/ALT > 2x LSN o bilirrubina total > 1,5x LSN
	C	No se recomienda	No se recomienda
Rivaroxabán	A	Sin ajuste de la dosis	Sin ajuste de la dosis
	B	No se recomienda	No se recomienda
	C	No se recomienda	No se recomienda

FA = fibrilación auricular; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EMA = Agencia Europea de Medicamentos; FDA = Food and Drug Administration; INR = ratio normalizada internacional; NACO = anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; LSN = límite superior de la normalidad; TEV = tromboembolismo venoso.

de presentaciones de casos, series de casos y estudios observacionales. En un análisis retrospectivo de 39 pacientes con hepatopatía de un solo centro, Intagliata et al. (59) compararon los pacientes tratados con NACO con los pacientes tratados con una anticoagulación estándar y no observaron diferencias significativas en el riesgo de hemorragia mayor entre los 2 grupos en el plazo de 1 año. Hubo 1 muerte en el grupo de warfarina, debida a una hemorragia intracraneal.

En una serie de casos de 94 pacientes con disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) a los que se prescribieron NACO (83% rivaroxabán, 11% dabigatrán y 6% apixabán) para el tratamiento del TEV (75% TVPo y 5% TVP) o de la FA (14%), se produjeron hemorragias que obligaron a retirar la anticoagulación en un 5% de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 21 meses (60). No se observó ninguna hemorragia mortal ni intracraneal, ni hubo ninguna lesión hepática inducida por los NACO. En un reciente estudio de cohorte retrospectivo de 45 pacientes con cirrosis tratados con un ACO (rivaroxabán, n = 17; apixabán, n = 10; warfarina, n = 15; enoxaparina, n = 3) por un TEV o para la prevención del ictus en la FA, se observaron unas tasas de hemorragia mayor inferiores en los pacientes tratados con NACO en comparación con los tratados con warfarina o enoxaparina a lo largo de 3 años (4% frente a 28%) (61). No hubo diferencias entre los 2 grupos en el riesgo de eventos trombóticos. En un estudio observacional de 50 pacientes con cirrosis y TVPo, los investigadores observaron una mayor

TABLA 3. Eventos adversos hepáticos en diversos ensayos aleatorizados de los NACO en comparación con la warfarina en pacientes con FA o TEV*

Ensayo	NACO	NACO	Warfarina	Odds ratio (IC del 95%)*
Ensayos en la FA				
RE-LY†	Dabigatrán	13/6076 (0,2)	21/6022 (0,3)	0,61 (0,30-1,22)
ROCKET-AF	Rivaroxabán	33/7111 (0,5)	35/7125 (0,5)	0,94 (0,58-1,52)
ARISTOTLE	Apixabán	30/8788 (0,3)	31/8756 (0,4)	0,96 (0,58-1,59)
ENGAGE AF-TIMI 48‡	Edoxabán	15/7012 (0,2)	10/7012 (0,1)	1,50 (0,67-3,34)
Ensayos en el TEV				
RE-COVER	Dabigatrán	2/1055 (0,2)	4/1106 (0,4)	0,52 (0,09-2,86)
RE-MEDY	Dabigatrán	2/1430 (0,1)	1/1426 (0,1)	1,99 (0,18-22,03)
EINSTEIN DVT	Rivaroxabán	2/1682 (0,1)	4/1648 (0,2)	0,48 (0,08-2,67)
HOKUSAI-VTE	Edoxabán	0/3878	2/3865 (0,05)	0,19 (0,009-4,15)

Los valores corresponden a n/N (%) salvo que se indique lo contrario. *Los eventos adversos hepáticos se definieron como un valor de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad y una bilirrubina total >2 veces el límite superior de la normalidad. En todos los casos, p > 0,20. † Estos datos son aplicables al dabigatrán a dosis de 150 mg dos veces al día. ‡ Estos datos son aplicables a la pauta de edoxabán a dosis más altas.

ARISTOTLE = Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation; EINSTEIN DVT = Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis; ENGAGE AF-TIMI 48 = Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction Study 48; HOKUSAI-VTE = Comparative Investigation of Low Molecular Weight (LMW) Heparin/Edoxaban Tosylate (DUI76b) Versus (LMW) Heparin/Warfarin in the Treatment of Symptomatic Deep-Vein Blood Clots and/or Lung Blood Clots; RE-COVER = Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism; RE-LY = Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy; ROCKET-AF = Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la tabla 2.

resolución de la TVPo a los 6 meses en los pacientes tratados con dosis terapéuticas de edoxabán en comparación con los tratados con warfarina (objetivo de INR 1,5 a 2,0) (70% frente a 20%). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la incidencia de hemorragias (62). Las tasas inferiores de resolución del trombo en los pacientes tratados con warfarina se atribuyeron a una posología subterapéutica.

Estos resultados de estudios observacionales deben interpretarse con precaución. El tamaño muestral fue demasiado pequeño para proporcionar una potencia estadística suficiente para detectar los eventos adversos; los análisis se realizaron sin un ajuste respecto a las características de los pacientes de los distintos grupos de tratamiento; y dado el diseño de estudios observacionales, no puede descartarse la existencia de factores de confusión residuales y de un sesgo. Estas limitaciones subrayan la existencia de una necesidad insatisfecha de datos de ensayos clínicos aleatorizados en este grupo de pacientes de alto riesgo.

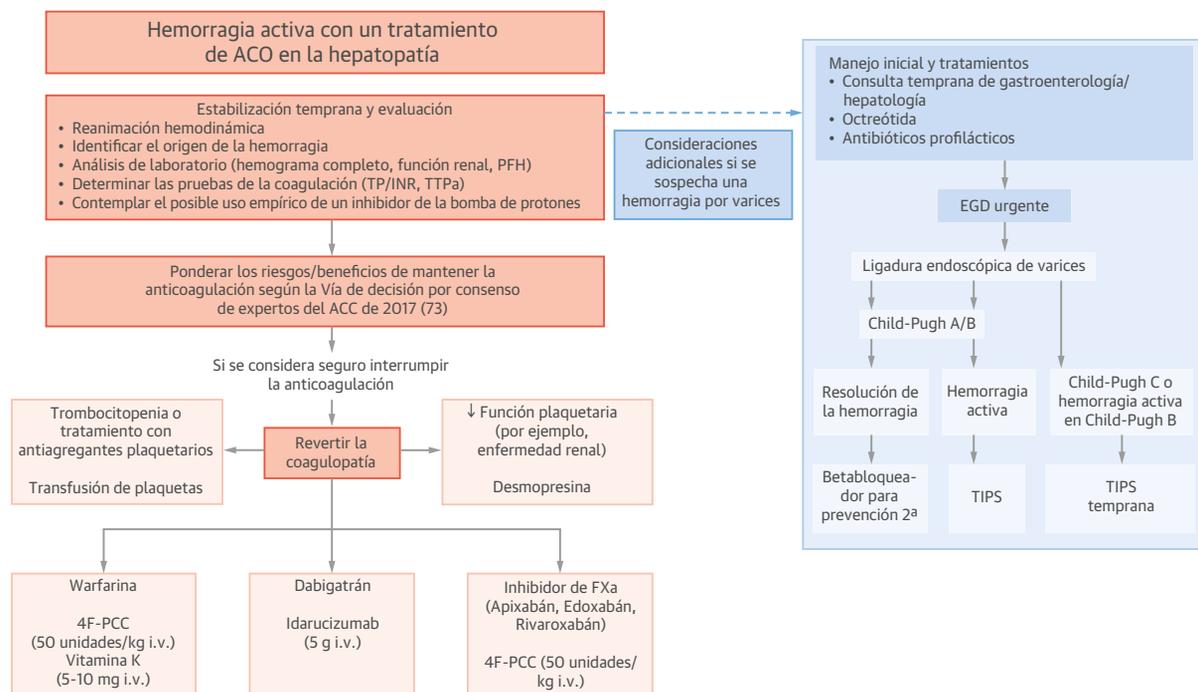
ACO Y RIESGO DE LESIÓN HEPÁTICA

El potencial de hepatotoxicidad con el tratamiento de warfarina es muy poco frecuente y se ha evaluado durante su uso clínico a lo largo de varias décadas. Sin embargo, en el caso de los NACO, dado que su autorización es más reciente, los datos (sobre todo a largo plazo) sobre la incidencia de la lesión hepática son limitados. La inquietud respecto

al riesgo de lesión hepática con los NACO se inició con el ximelagatrán, un inhibidor directo de trombina, de uso oral, que fue evaluado ampliamente en la prevención del tromboembolismo. Se observó que causaba una lesión hepática grave (niveles de alanina aminotransferasa de > 3 veces el límite superior de la normalidad en un 8% de los pacientes tratados) (63). La preocupación generada por ello llevó a abandonar el ulterior desarrollo del ximelagatrán, que no ha llegado a introducirse en ningún momento en el mercado en Estados Unidos y fue retirado rápidamente en Europa. La seguridad hepática de la warfarina y de otros NACO ha sido objeto de una vigilancia estricta en todos los ensayos aleatorizados recientes llevados a cabo en el TEV y en la prevención del ictus en la FA. No hubo diferencias entre warfarina y los NACO actualmente comercializados en la incidencia de hepatotoxicidad en estos ensayos (tabla 3). Sin embargo, la lesión hepática inducida por medicamentos es muy infrecuente, y aunque los ensayos aleatorizados son el patrón de referencia para la evaluación de la eficacia de los medicamentos, su potencia estadística es insuficiente y su duración puede ser demasiado breve para poder identificar reacciones adversas raras a los medicamentos. Por consiguiente, es preciso realizar una vigilancia cuidadosa del potencial de hepatotoxicidad de los NACO a largo plazo, mediante programas específicos de farmacovigilancia poscomercialización. En la actualidad, la guía de la *European Heart Rhythm Association* recomienda una vigilancia anual de las pruebas de la función hepática en los pacientes tratados con NACO (64).

Tras la autorización de comercialización por parte de las autoridades reguladoras, la seguridad hepática de los NACO ha sido objeto de un seguimiento estricto y se ha descrito en la práctica clínica. Todos los NACO se han asociado a elevaciones de las transaminasas. En un análisis de 113 717 pacientes con FA tratados con ACO (50% con warfarina y 50% con NACO), hubo 7 hospitalizaciones por lesión hepática por cada 1000 años-persona, durante una mediana de seguimiento de 14 meses (65). En comparación con los pacientes tratados con warfarina, la incidencia de la lesión hepática fue inferior en los pacientes tratados con NACO (9 frente a 5 por 1000 años-persona). De entre los diversos NACO, el dabigatrán fue el que se asoció a un riesgo relativo más bajo de lesión hepática. De igual modo, en un metanálisis de 29 ensayos aleatorizados en los que se compararon NACO con el tratamiento de anticoagulación estándar o con un placebo, no se observó un aumento de los eventos hepáticos con los NACO (66). Recientemente, en un estudio de cohorte ligado a una base de datos administrativa de Canadá, se ha examinado la seguridad hepática de los ACO en 51 887 pacientes con FA (incluidos 3778 pacientes con comorbilidad de hepatopatía) que fueron objeto de un seguimiento con un total de 68 739 años-persona (67). En este estudio no se observaron diferencias significativas en las tasas de lesión hepática grave con los

FIGURA 3. Tratamiento de la hemorragia grave o con peligro para la vida en pacientes con hepatopatía tratados con ACO



ACC = American College of Cardiology; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado; EGD = esofagogastroduodenoscopia; FXa = factor Xa; INR = ratio normalizada internacional; i.v. = intravenoso; PFH = pruebas de la función hepática; ACO = anticoagulante oral; TP = tiempo de protrombina; TIPS = derivación portosistémica intrahepática transyugular; 4F-PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores; 2ª = secundaria.

NACO en comparación con la warfarina, en pacientes con o sin hepatopatía. Aunque estos resultados son en cierta medida tranquilizadores respecto a la seguridad hepática de los NACO, no se ha realizado una evaluación de la seguridad hepática de estos fármacos en pacientes con una hepatopatía prevalente mediante un estudio con una potencia estadística suficiente.

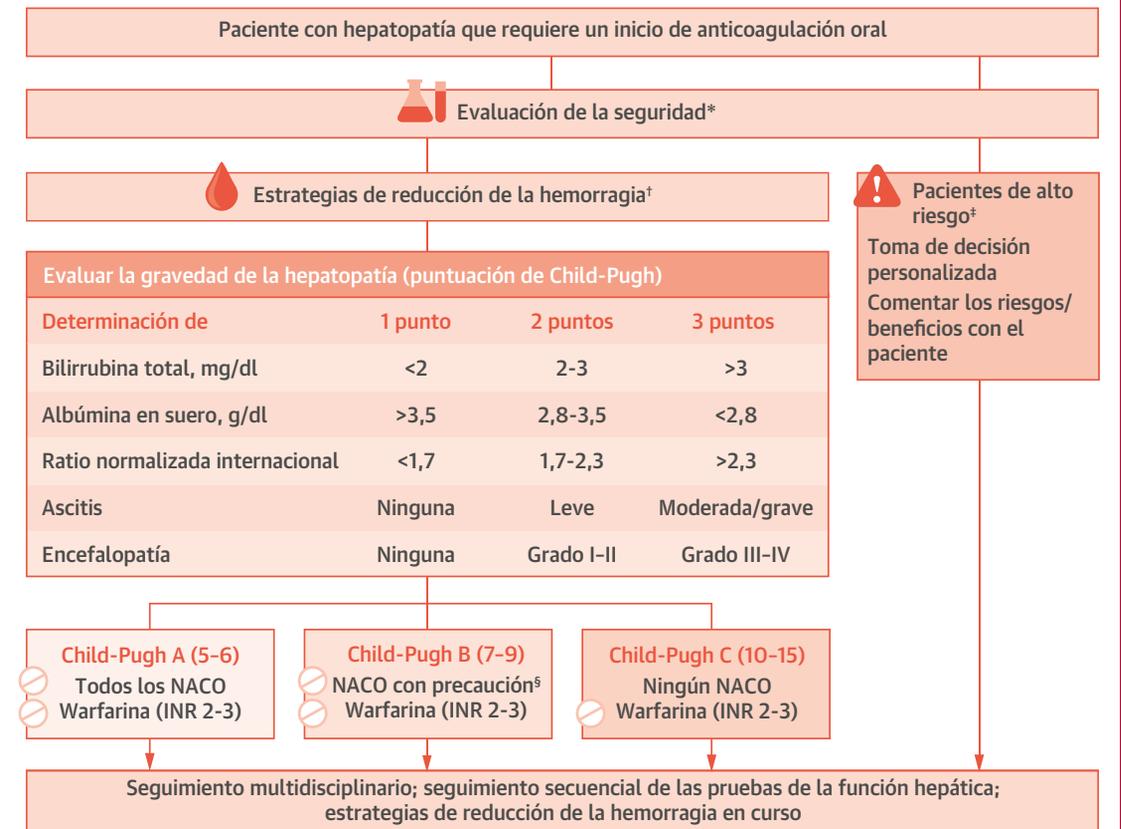
PROTECCIÓN GÁSTRICA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA TRATADOS CON ACO

La mayor parte de las hemorragias en pacientes con hepatopatía son de origen gastrointestinal y pueden atribuirse a varices, gastropatía por hipertensión portal, enfermedad ulcerosa péptica o malformaciones arteriovenosas. La hemorragia es más frecuente en los pacientes con una disfunción hepática grave (Child-Pugh C) en comparación con los que presentan una disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Deben resaltarse ciertas medidas de gastroprotección en los pacientes tratados con ACO en el contexto de la hepatopatía (68, 69). Según las recomendaciones del consenso de expertos de American College of Cardiology Foundation/American College of Gastroenterology/American Heart Association para la reducción de los riesgos de hemorragia gastrointestinales alta

asociados al tratamiento antitrombótico, debe contemplarse el uso de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con gastropatía o enfermedad ulcerosa péptica en los que haya una indicación para un tratamiento antitrombótico (70). Se debe informar a los pacientes sobre el peligro específico que supone el consumo concomitante de alcohol o el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En este grupo de alto riesgo, el uso combinado de un ACO junto con 1 o varios antiagregantes plaquetarios debe limitarse a la duración mínima indicada. Deben realizarse exámenes de detección de *Helicobacter pylori*, y debe administrarse tratamiento según proceda. Una colaboración temprana con gastroenterólogos puede ser útil para orientar la detección y la posible intervención en las lesiones de alto riesgo (por ejemplo, varices esofágicas grandes) (71).

MANEJO DE LA HEMORRAGIA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA TRATADOS CON ACO

El manejo óptimo de un paciente con hepatopatía que presenta una hemorragia activa durante un tratamiento con ACO depende de la gravedad de la hemorragia, la indicación para el tratamiento de anticoagulación y el riesgo trombotico subyacente (figura 3); el abordaje debe ser

ILUSTRACIÓN CENTRAL. Inicio de la anticoagulación oral en pacientes con hepatopatía

Qamar, A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2162-75.

*Análisis en la situación inicial de pruebas de la función hepática, función renal, hemograma completo, tiempo de protrombina/INR, tiempo de tromboplastina parcial activado; y examen de cribado de varices de alto riesgo en la cirrosis. †Iniciar la administración de un inhibidor de la bomba de protones (en especial si hay una enfermedad ulcerosa péptica), examen de detección y erradicación de *Helicobacter pylori* (según proceda), asesoramiento para el abandono del consumo de alcohol y reducción al mínimo del uso de antiagregantes plaquetarios y fármacos antiinflamatorios no esteroideos concomitantes. ‡Hemorragia mayor reciente, coagulopatía activa, trombocitopenia grave, varices de alto riesgo no susceptibles de tratamiento con intervención. §Excepto rivaroxabán. INR = ratio normalizada internacional; NACO = anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K.

similar al empleado en los pacientes sin hepatopatía (72, 73). La vía de decisión por consenso de expertos del *American College of Cardiology* de 2017 tiene como finalidad ayudar a los clínicos en el manejo de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con ACO (73). Según sus recomendaciones, en los pacientes con una hemorragia grave o con peligro para la vida que persiste a pesar de las medidas estándares, la reversión de la anticoagulación puede salvarles la vida. El efecto anticoagulante de la warfarina puede medirse fácilmente con la INR. En los pacientes con una hemorragia con peligro para la vida y una INR >2, debe administrarse un concentrado de complejo de protrombina (PCC) de 4 factores inactivado, así como vitamina K por vía intravenosa. Se prefiere el empleo de PCC al de plasma fresco congelado

dada su eficacia similar y la menor incidencia de eventos adversos con el PCC (74). Los valores posteriores de la INR y el estado clínico del paciente determinarán la ulterior necesidad de PCC o vitamina K.

En los pacientes tratados con NACO, hay análisis de la coagulación específicos que pueden ser útiles para medir el grado de anticoagulación. El tiempo de trombina y el tiempo de coagulación de ecarina permiten medir el efecto del dabigatrán, mientras que el ensayo cromogénico anti-factor Xa calibrado puede cuantificar el efecto del apixabán, rivaroxabán y edoxabán. Sin embargo, estos análisis no son accesibles de manera generalizada y no se recomienda su uso sistemático antes de administrar productos para la reversión del efecto. Se recomienda el uso del idarucizumab, un anticuerpo monoclonal humaniza-

do anti-dabigatrán, cuando es necesario revertir los efectos anticoagulantes del dabigatrán por una hemorragia no controlada o con peligro para la vida (75). En la actualidad no hay ningún antídoto específico comercializado para los inhibidores directos del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán). Mientras no se disponga de tales antídotos, en los pacientes con una hemorragia grave o con peligro para la vida que no responden a las medidas convencionales, debe administrarse un PCC de 4 factores para revertir el efecto anticoagulante de un inhibidor del factor Xa (76). Debe administrarse carbón activado si el anticoagulante se ha ingerido menos de 2 h antes (77). El andexanet alfa (un señuelo del factor Xa) y el ciraparantag (una molécula pequeña inespecífica que revierte el efecto de los inhibidores del factor IIa y del factor Xa) se están investigando actualmente como antídotos de los NACO (78, 79).

Otros aspectos específicos del manejo pueden ser de interés también para limitar la hemorragia en los pacientes con hepatopatía. Puede contemplarse una transfusión de plaquetas en pacientes con hemorragia activa seleccionados que presenten una trombocitopenia grave (80). Debe contemplarse la administración temprana de inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa, octreótida (un análogo de somatostatina que reduce la presión venosa portal) y antibióticos (como profilaxis frente a la peritonitis bacteriana espontánea) cuando proceda. Debe considerarse también de forma temprana la posible conveniencia de un tratamiento endoscópico de las varices con sangrado activo. En los pacientes con una hepatopatía complicada por un síndrome hepatorenal causante de uremia, puede usarse desmopresina (un estimulante endotelial que aumenta el factor VIII y el factor von Willebrand) para mejorar la función de las plaquetas.

ABORDAJE PRÁCTICO DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ACO EN LA HEPATOPATÍA

Dada la ausencia de recomendaciones en las guías o de una evidencia sólida derivada de ensayos aleatorizados, los clínicos deben seguir las recomendaciones actuales de las autoridades reguladoras sobre el uso de los ACO en pacientes con hepatopatía (**ilustración central**). Los posibles ACO candidatos para el uso en la FA deben elegirse mediante el empleo de instrumentos de estratificación del riesgo tradicionales como la puntuación CHA₂DS₂-VASc (12, 36). En todos los pacientes con hepatopatía o con riesgo de sufrirla, deben determinarse las pruebas de la función hepática, el recuento de plaquetas y el perfil de coagulación antes de iniciar la administración de ACO, y sus valores deberán ser objeto de un seguimiento secuencial durante el tratamiento. Debe evitarse el tratamiento de anticoagulación en presencia de una trombocitopenia grave (recuento de plaquetas de <50000 a <70000/ μ l),

según el riesgo trombótico del paciente (35, 81). Según la guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases*, en todos los pacientes en riesgo deben realizarse exámenes de cribado de varices y lesiones de alto riesgo antes de iniciar un tratamiento con ACO (71). En todos los pacientes con hepatopatía deben realizarse exámenes de cribado de trastornos asociados al consumo de alcohol, y deben instaurarse medidas de asesoramiento para el cese del consumo antes de iniciar el empleo de un ACO. Debe informarse a los pacientes sobre los riesgos y beneficios esperados con el empleo de los ACO y los pacientes deben participar en una toma de decisión compartida respecto al uso y la elección de un fármaco específico. Las decisiones sobre el tratamiento de anticoagulación deben personalizarse en los pacientes que han sufrido una complicación de hemorragia mayor reciente, en los que presentan una coagulopatía activa y en los que afrontan un riesgo hemorrágico clínicamente relevante (incluidas las varices de alto riesgo sin posibilidad de tratamiento de intervención). Aunque tradicionalmente se ha utilizado la warfarina en la mayor parte de los pacientes con hepatopatía que requieren un tratamiento con ACO, los NACO (sin ajustes de la dosis) podrían considerarse alternativas seguras en pacientes seleccionados con una disfunción hepática leve (Child-Pugh A). La warfarina es el único ACO recomendado en los pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh C). En los pacientes con una disfunción hepática moderada (Child-Pugh B), puede considerarse con precaución el empleo de apixabán, dabigatrán o edoxabán si la warfarina no se considera apropiada. Una colaboración temprana entre cardiólogos, gastroenterólogos o hepatólogos, y hematólogos puede ser útil para optimizar el uso de los ACO en pacientes con hepatopatía, que afrontan simultáneamente un riesgo elevado de hemorragia y de trombosis.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los pacientes con hepatopatía constituyen un subgrupo complejo de pacientes que requieren tratamiento con ACO, a causa de su aumento del riesgo trombótico y hemorrágico. La antigua creencia de que los pacientes con hepatopatía están "auto-anticoagulados" y protegidos frente a los eventos trombóticos no ha sido confirmada por los datos clínicos. Se prevé que la prevalencia creciente de las enfermedades cardiometabólicas crónicas, como obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico y alcoholismo crónico, aumente aún más la carga de la hepatopatía, y en especial del EHGNA, en todo el mundo. La FA y el TEV, incluido la TVPo, son causas importantes de morbilidad en los pacientes con hepatopatía. En consecuencia, es preciso definir mejor una estrategia de anticoagulación óptima para los pacientes con hepatopatía, mediante el empleo de warfarina o de NACO. Los datos

relativos a la seguridad y la eficacia de los ACO en pacientes con hepatopatía se han obtenido en gran parte de estudios de farmacocinética realizados en sujetos con una disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) o de estudios observacionales con limitaciones debidas al pequeño tamaño muestral y a la existencia de factores de confusión residuales. Además, las guías clínicas actuales no aportan recomendaciones específicas sobre el uso de los ACO en esa población.

Deberá crearse un panel de expertos para la elaboración de un consenso, con una colaboración de diversas especialidades, cardiología, gastroenterología/hepatología y hematología, para orientar a los clínicos en la prescripción de los ACO en pacientes con hepatopatía. Son necesarios ensayos clínicos prospectivos, y preferiblemente aleatorizados, para investigar la seguridad y la eficacia de los ACO en pacientes con hepatopatía en todo el espectro diverso del riesgo trombótico (FA, TEV o TVPo). El ensayo CIRROXABAN (*Multicenter Prospective Randomized Trial of the Effect of Rivaroxaban on Survival and Development of Complications of Portal Hypertension in Patients With Cirrhosis*;

NCT02643212) es un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, actualmente en marcha, con un objetivo de inclusión de 160 pacientes, en el que se evalúa el papel del rivaroxabán en la prevención de las complicaciones trombóticas en pacientes con hepatopatía e hipertensión portal. Deberán desarrollarse nuevos enfoques con el empleo de las características clínicas y biomarcadores para estratificar mejor el riesgo hemorrágico y trombótico en los pacientes con hepatopatía que requieran un tratamiento con ACO. Dada la prevalencia creciente de la hepatopatía crónica y el difícil equilibrio que ello comporta entre la hemorragia y la trombosis, hay una necesidad insatisfecha de elaborar un enfoque práctico y basado en la evidencia para orientar el manejo del tratamiento anticoagulante en estos pacientes de alto riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, 60 Fenwood Avenue, Suite 7022, Boston, Massachusetts 02115. Correo electrónico: rgiugliano@partners.org.

BIBLIOGRAFÍA

- Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12:145.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64:1577-86.
- Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:646-50.
- Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-80.
- Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41:525-32.
- Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014;100:1511-6.
- Karajamaki AJ, Patsi OP, Savolainen M, Kesaniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA study). *PLoS One* 2015;10:e0142937.
- Targher G, Mantovani A, Picchiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013;125:301-9.
- Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 96-101.
- Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:800-5.
- 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.
- Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:274-81.
- Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017;318:1250-9.
- Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and metaanalysis. *BMC Fam Pract* 2012;13:5.
- Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 1:S209-16.
- Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005307.
- Hu J, Xu Y, He Z, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9: 2752-60.
- Zhang X, Qi X, Yoshida EM, et al. Ischemic stroke in liver cirrhosis: epidemiology, risk factors, and in-hospital outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:233-40.
- Gutley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3012-7.
- Sogaard KK, Horvath-Puho E, Montomoli J, Vilstrup H, Sorensen HT. Cirrhosis is associated with an increased 30-day mortality after venous thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6:e97.
- Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:585-92.
- Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-7.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365: 147-56.
- Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44:53-61.
- Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoelbeke K, Mannucci PM. ADAMTS13 activ-

- ity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2007;138:534-40.
27. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8; quiz 1680.
28. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saetele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137:1145-9.
29. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-46.
30. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:483-504.
31. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471-6.
32. Efrid LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:461-7.
33. Chung JW, Kim GH, Lee JH, et al. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:384-91.
34. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-83.
35. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
36. 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.
37. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69, 3069a-k.
38. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-82.
39. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
40. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
41. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129: 961-70.
42. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016; 134:24-36.
43. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-99.
44. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:243-54.
45. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072123.pdf>. Accessed March 1, 2018.
46. European Medicines Agency. Guidelines on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Hepatic Function. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003122.pdf. Accessed March 1, 2018.
47. Frost CE, Yu Z, Wang J, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85 Suppl 1:334: 1-84.
48. U.S. Food and Drug Administration. Apixaban. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s0001bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
49. European Medicines Agency. Apixaban. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed March 1, 2018.
50. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48: 1411-9.
51. U.S. Food and Drug Administration. Dabigatran. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s0271bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
52. European Medicines Agency. Dabigatran. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed March 1, 2018.
53. Mendell J, Johnson L, Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 2015;55: 1395-405.
54. U.S. Food and Drug Administration. Edoxaban. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2063161bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
55. European Medicines Agency. Edoxaban. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf. Accessed March 1, 2018.
56. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
57. U.S. Food and Drug Administration. Rivaroxaban. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s0011bl.pdf. Accessed March 1, 2018.
58. European Medicines Agency. Rivaroxaban. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed March 1, 2018.
59. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1721-7.
60. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:694-9.
61. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017;98:393-7.
62. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018;48: 51-8.
63. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.
64. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
65. 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.
66. Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:550-6.
67. Douros AAL, Yin H, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the risk of serious liver injury: a cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1105-13.
68. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding

- the scope of the problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:691-3.
- 69.** Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-17.
- 70.** Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-66.
- 71.** Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
- 72.** Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2086-102.
- 73.** Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 3042-67.
- 74.** Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385:2077-87.
- 75.** Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377: 431-41.
- 76.** Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706-12.
- 77.** Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1340-60.
- 78.** Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
- 79.** Ansell JE, Bakhrui SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141-2.
- 80.** McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J* 2017;38: 3488-92.
- 81.** Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31: 2189-204.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, hemorragia, hepatopatía, trombosis, tromboembolismo -venoso

COMENTARIO EDITORIAL

Hígado y enfermedad cardiovascular, una relación para “antes y después”

Domingo Pascual-Figal^{a,b,c}, Francisco Arregui-Montoya^a, Javier Perez-Copete^a

La función hepática casi siempre es considerada por el cardiólogo de forma retrospectiva en su práctica clínica, “después de”, y suele serlo a través de la observación de las transaminasas y su aumento como efecto adverso del uso de diferentes fármacos. Frente a esta visión del hígado “después de”, el riñón ocupa un lugar mucho más destacado. La función renal es valorada “antes de” e influye en la indicación, el inicio y la dosis de múltiples fármacos en la enfermedad cardiovascular. En este número de *Journal of the American College of Cardiology*, Qamar et al (1) ponen en perspectiva la trascendencia de la enfermedad hepática en el contexto de la anticoagulación oral, pero también debería servir de reflexión sobre la importancia de la función hepática, “antes y después de”, en el conjunto de la enfermedad cardiovascular.

Clásicamente la presencia de hepatopatía se ha interpretado como un mayor riesgo de hemorragia, tanto por el empeoramiento de las pruebas de coagulación como por la presencia de lesiones con mayor susceptibilidad para el sangrado. Qamar et al, en primer lugar, nos recuerdan como la presencia de enfermedad hepática conlleva no sólo un mayor riesgo de sangrado sino también de trombosis, un desequilibrio de difícil manejo y que debe considerarse de forma individual en cada paciente. Este hecho cobra trascendencia por la frecuente asociación entre enfermedad hepática y necesidad de tratamiento anticoagulante. Así, se estima que 2-4% de la población adulta presenta fibrilación auricular y el número de pacientes será al menos al doble en 2060, debido al envejecimiento poblacional y la comorbilidad (2). En España, el estudio OFRECE mostró que el 4.4% de mayores de 40 años y 17.7% de mayores de 80 años presentan fibrilación auricular (2). A esta epidemia hay que añadir que las mejoras en la estratificación de riesgo, tratamientos y adherencia a guías clínicas han hecho que el porcentaje de pacientes con fibrilación auricular que reciben tratamiento anticoagulante se haya duplicado en los últimos quince años (3).

En este escenario, donde fibrilación auricular y anticoagulantes tienen un papel destacado, se suma el papel de la enfermedad hepática. Hasta ahora, las tres principales causas de hepatopatía han sido la infección por virus de la hepatitis B y C, y el consumo de alcohol. Sin embargo, los cambios en hábitos y los nuevos antivirales, junto al aumento de alteraciones metabólicas, están cambiando la enfermedad hepática. El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente la enfermedad hepática más común en países desarrollados, afectando al 20-30% de adultos, con una fuerte asociación a trastornos metabólicos (diabetes, obesidad e hiperlipemia), que la convierten en una manifestación hepática del síndrome metabólico (4). Su prevalencia ha pasado del 18% al 31% en USA, en paralelo con la enfermedad metabólica y alcanza el 80-90% en obesos, 30-50% en diabéticos y 90% en pacientes con hiperlipemia (5, 6). La historia natural del HGNA no es bien conocida y, aunque puede evolucionar a cirrosis y adenocarcinoma hepático, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte con un 40-50% de pacientes (6).

Por tanto, el escenario al que nos enfrentamos en los próximos años incluye tanto a la fibrilación auricular y la necesidad de anticoagulación, como a la presencia de enfermedad hepática en la forma de HGNA. Un escenario conjunto que queda patente por el hecho de que el HGNA se asocia tanto a mayor incidencia como prevalencia de fibrilación auricular, de forma que duplica el riesgo de padecerla como mostró un meta-análisis de 238.129 participantes (7). Esta asociación ha sido demostrada en presencia tanto de hígado graso en pruebas de imagen, como por la elevación de transaminasas de grado leve o moderado (6). Además de fibrilación auricular, la presencia de HGNA supone un riesgo aumentado de trombosis (8) y de insuficiencia cardíaca (6, 9), factores que podrían explicar el incremento de hasta 2,5 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular y esteatosis hepática (10).

En este escenario, la revisión de Qamar et al aporta importante información para el médico que atiende pa-

^aCardiology Department, Hospital Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, University of Murcia, Murcia, Spain; ^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España; ^cCIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

cientes con fibrilación auricular (1). En primer lugar, como ya señalamos, los autores describen el desequilibrio en factores pro-coagulantes (trombosis) y anti-coagulantes (hemorragia) que la enfermedad hepática conlleva (**figura 1**). Por otro lado, realizan una revisión de como la función hepática afecta al metabolismo y eliminación de los diferentes anticoagulantes, con especial atención a los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACOD) (**figura 2**). Los graves trastornos hepáticos asociados a uno de los primeros los primeros ACOD, ximegalatran, hicieron que los ensayos clínicos pivotaes con los ACOD, actualmente aprobados y en uso clínico, excluyeran a pacientes con hepatopatía (11). Actualmente, estos mismos ensayos y los diferentes registros posteriores muestran que estos fármacos no tienen un riesgo aumentado de hepatopatía (12), pero la exclusión de estos pacientes ha hecho que no dispongamos de información sobre su efecto en presencia de hepatopatía. Este hecho cobra importancia por el elevado número de pacientes con hepatopatía y HGNA en particular, y por la influencia de la función hepática en el balance coagulación/hemorragia. Los datos provenientes de las pequeñas series presentadas por Qamar et al son insuficientes para sustentar adecuadamente su uso. De esta forma, solo existen recomendaciones atendiendo a la clasificación de severidad Child-Pugh, que excluyen el uso de ACOD en estadios avanzados grado 3 (Ilustración central) (1). Sin embargo, la valoración de la función hepática es mucho más compleja que esta clasificación de severidad.

Un aspecto relevante no abordado en la revisión, es la disponibilidad de marcadores fiables de función hepática, dado que en muchos casos la afectación hepática se encuentra en estadios leves o incluso preclínicos, donde no se objetivan alteraciones en la bioquímica hepática, pero que pueden suponer una dificultad sobreañadida en el manejo terapéutico. Este puede ser el caso del HGNA. Así, es posible que en pacientes con manejo anticoagulante difícil, con complicaciones trombóticas o hemorrágicas, estas complicaciones estén reflejando disfunción hepática subclínica o no considerada a priori. De hecho, la simple elevación de transaminasas es un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en numerosos estudios poblacionales (6). Más allá de las alteraciones en transaminasas, el uso de marcadores de trombosis y/o he-

morragia o de pruebas de imagen deberían ser valoradas en este contexto. La elastografía hepática y la evaluación de fibrosis hepática podrían tener un papel. De hecho, la presencia de fibrosis conlleva un riesgo aumentado de mortalidad en estos pacientes (5). Como refleja Qatar et al, existen diferencias en el porcentaje de eliminación hepática entre los diferentes anticoagulantes (desde el 20% con dabigatrán hasta el 75% con apixaban), que pueden tener también su influencia en estadios precoces de afectación hepática. Más allá de la farmacocinética en condiciones normales, existen influencias difícilmente cuantificables en práctica clínica habitual, dependientes de polimorfismos individuales y de la presencia de HGNA, que condicionan la eliminación y por tanto el efecto del fármaco (13). La familia CYP, los citocromos P-450 y CYP3A4 en particular, tienen un papel destacado no solo en estadios avanzados como los contraindicados en las guías clínicas (Child-Pugh 3), sino en situaciones aparentemente benignas como el HGNA (14).

En el momento actual, el vacío de conocimiento sobre el efecto de la enfermedad hepática, y del HGNA en particular, sobre el manejo farmacológico en la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones trombóticas y hemorrágicas justifica el desarrollo de investigación clínica en los próximos años. Una investigación dirigida a aclarar influencias y a buscar marcadores accesibles de disfunción hepática precoz.

Por tanto, el trabajo de revisión de Qamar et al resulta de gran utilidad para el cardiólogo clínico por cuanto que permite tener una visión práctica del problema de la anticoagulación en la enfermedad hepática, pero también por poner en perspectiva la importancia de formas no aparentemente graves como el HGNA. Por tanto, se hace necesario individualizar la toma de decisiones considerando siempre la función hepática, no solo como un posible efecto adverso sino como un factor relevante tanto para “antes” como para “después” de iniciar cualquier fármaco en pacientes con enfermedad cardiovascular.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Domingo Pascual-Figal. Departamento de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2162-2175.
2. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:639-54.
3. Adderley NJ, Ryan R, Nirantharakumar K, Marshall T. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016. *Heart* 2018;heartjnl-2018-312977.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
5. Le MH, Devaki P, Ha NB, et al. Prevalence of non-Alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One* 2017;12:1-13.

6. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:425-439.
7. Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41:525-532.
8. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2011;31:176-83.
9. Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D'Agostino RB, Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1855-60.
10. Hu J, Xu Y, He Z, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9:2752-2760.
11. 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;71:1105-1113.
12. Schulman S, Wähler K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, THRIVE III Investigators. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-1721.
13. Skubic C, Drakulić Ž, Rozman D. Pharmacogenetic considerations for personalized therapy when tackling nonalcoholic fatty liver disease: the perspective of genes, drugs, and the sex. Submitted 2018;00:1-11.
14. Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev* 2011;43:317-334.