

JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

DICIEMBRE 2018
NÚMERO 5

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIONES ORIGINALES

- 1 Estudio prospectivo mundial de la seguridad de rivaroxabán
Paulus Kirchhof, Ghazi Radaideh, *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** Seguridad y eficacia de rivaroxabán en fibrilación auricular: datos del mundo real
Leonardo A. Seoane

- 18 Lipoproteína(a) y predicción del riesgo cardiovascular en las mujeres
Nancy R. Cook, Samia Mora, Paul M Ridker
- **COMENTARIO EDITORIAL** Lipoproteína(a): ¿Factor de riesgo más allá del colesterol en mujeres?
Marcia M. Barbosa, Antonio Luiz P. Ribeiro, Maria do Carmo P. Nunes

- 31 Trayectorias dinámicas de la fracción de eyección ventricular izquierda en la insuficiencia cardíaca
Josep Lupón, Giovana Gavidia-Bovadilla, *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** La naturaleza dinámica de la disfunción ventricular izquierda y sus implicaciones para la práctica
Manuel Anguita

- 44 Pronóstico a largo plazo de los pacientes con síndrome de Takotsubo
Jelena R. Ghadri, Ken Kato, *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** Takotsubo. Un síndrome no tan benigno
Miguel Fiol, Alberto Rodriguez, Vicente Peral

PRESENTE Y FUTURO

- 55 Marcapasos de haz de His
Pugazhendhi Vijayaraman, Mina K. Chung, *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** Estimulación hisiana: ¿una solución a los males de la estimulación?
Bieito Campos, Xavier Viñolas



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	Enoxaparina 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	74/1.917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Índice de acontecimientos	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Riesgo Relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV Mayor						
Número de acontecimientos/ sujetos	10/2.199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373
Índice de acontecimientos	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Riesgo Relativo 95% IC	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 5). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico. **Tabla 5: Resultados de Sangrado de los Ensayos 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				
Periodo de tratamiento ¹				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Periodo de tratamiento post-cirugía ²				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

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

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

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

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo: niveles de GPT) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con apixaban que en pacientes tratados con enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla. En el ensayo de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el brazo de apixaban frente a ningún caso en el brazo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP. *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV).* En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como: • ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos. • edad ≥ 75 años. • hipertensión. • diabetes mellitus. • insuficiencia cardiaca sintomática \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-cego 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/11/11691/001-015. **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

Estudio prospectivo mundial de la seguridad de rivaroxabán



Paulus Kirchhof, MD^a, Ghazi Radaideh, DM^b, Young-Hoon Kim, MD^c, Fernando Lanas, MD^d, Sylvia Haas, MD^e, Pierre Amarenco, MD, PhD^f, Alexander G.G. Turpie, MD^g, Miriam Bach, PhD^h, Marc Lambelet, DIPL-MATHⁱ, Susanne Hess, MD^h, A. John Camm, MD^{j,k}, en nombre de los investigadores del programa mundial XANTUS

RESUMEN

ANTECEDENTES La eficacia de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) se ha establecido en ensayos clínicos. Sin embargo, son necesarios estudios observacionales en la práctica clínica real, prospectivos y bien realizados, sobre la seguridad y la efectividad de estos fármacos.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar el perfil de seguridad del rivaroxabán en la práctica clínica real mediante el análisis combinado de los pacientes con FA incluidos en el programa XANTUS (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation*) a nivel mundial.

MÉTODOS Se llevó a cabo un análisis conjunto, previamente planificado, de los registros XANTUS, XANAP (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation in Asia*) y XANTUS-EL (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region*). Se realizó un seguimiento de 1 año en los pacientes con FA que iniciaron tratamiento con rivaroxabán para la prevención del ictus. Las variables principales del estudio fueron los episodios adversos (EA)/EA graves (EAG) de hemorragia mayor ocurridos durante el tratamiento y la mortalidad por cualquier causa. Las variables secundarias fueron los episodios tromboembólicos ocurridos durante el tratamiento y las hemorragias no mayores. Las variables de mayor importancia fueron objeto de adjudicación centralizada.

RESULTADOS Se incluyó a un total de 11.121 pacientes (media de edad 70,5 ± 10,5 años; mujeres 42,9%). Las comorbilidades más frecuentes fueron insuficiencia cardiaca (21,2%), hipertensión (76,2%) y diabetes (22,3%). Las tasas de eventos fueron: episodios/100 pacientes-año: hemorragia mayor 1,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,5-2,0; valor mínimo: Latinoamérica 0,7; valor máximo: Europa Occidental, Canadá e Israel 2,3); muerte por cualquier causa 1,9 (IC del 95%: 1,6-2,2; valor mínimo: Europa Oriental 1,5; valor máximo: Latinoamérica, Oriente Medio y África 2,7); e ictus o embolia sistémica 1,0 (IC del 95%: 0,8-1,2; valor mínimo: Latinoamérica 0; valor máximo: Asia-Pacífico 1,8). La persistencia en el tratamiento a un año fue del 77,4% (valor mínimo: Asia-Pacífico 66,4%; valor máximo: Europa Oriental 84,4%).

CONCLUSIONES Este gran análisis prospectivo en la práctica clínica real con 11.121 pacientes de 47 países mostró unas tasas bajas de hemorragia e ictus en los pacientes con FA tratados con rivaroxabán, con un bajo abandono del tratamiento en diferentes regiones del mundo. En términos generales, los resultados fueron consistentes en las diferentes regiones. (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation* [XANTUS]; NCT01606995; *Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region* [XANTUS-EL]; NCT01800006, y *Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Asia* [XANAP]; NCT01750788) (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:141-53) © 2018 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). © 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.



**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

- EA** = episodio adverso
FA = fibrilación auricular
SNC = sistema nervioso central
CLCr = aclaramiento de creatinina
ACOD = anticoagulante oral directo
HIC = hemorragia intracraneal
ISTH = *International Society on Thrombosis and Haemostasis*
IM = infarto de miocardio
EAG = episodio adverso grave
ES = embolia sistémica
AIT = accidente isquémico transitorio
AVK = antagonista de vitamina K

Se estima que la fibrilación auricular (FA) afecta a unos 33,5 millones de pacientes en todo el mundo (1). Aunque a menudo es asintomática, la FA se asocia a una importante carga de enfermedad, que incluye ictus, muerte por causa cardiovascular e insuficiencia cardíaca, así como a hospitalizaciones no programadas, que a menudo tienen causas cardiovasculares (2,3). El uso de anticoagulación apropiada puede reducir en gran manera el riesgo de ictus isquémico en los pacientes con FA (4,5), y las opciones disponibles para ello incluyen el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) y el de anticoagulantes orales directos (ACOD) (apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán). Teniendo en cuenta los resulta-

dos de los grandes ensayos de fase III que han demostrado el perfil de riesgo-beneficio favorable de los ACOD en comparación con los AVK (5-9), diversas guías recomiendan el empleo de ACOD como alternativa o con preferencia a los AVK (10,11). Los ACOD se están utilizando de manera creciente para la prevención del ictus en pacientes con FA (12). La evidencia obtenida en la práctica clínica real complementa los resultados de los ensayos de fase III y es importante para evaluar la seguridad y la efectividad de los medicamentos autorizados y para obtener información sobre los patrones de uso en la práctica clínica habitual (13).

El programa XANTUS constituye una fuente de datos única sobre la práctica clínica real respecto al uso de rivaroxabán para la prevención del ictus en pacientes con FA.

El programa XANTUS incluyó 3 estudios prospectivos llevados a cabo en 47 países de diferentes regiones del mundo, y aportó un amplio espectro de datos mundiales. Los pacientes incluidos procedían de Europa Occidental y Oriental, Canadá e Israel en el estudio XANTUS (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation*), de la región de Asia-Pacífico en el estudio XANAP (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation in Asia*), y de Europa Oriental, Oriente Medio, África y Latinoamérica en el estudio XANTUS-EL (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region*) (14,15). El objetivo de este análisis combinado de los estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL fue evaluar el perfil de seguridad de rivaroxabán a nivel mundial en la práctica clínica habitual.

MÉTODOS

Realizamos un análisis conjunto, preestablecido, de los estudios del programa XANTUS (estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL). La metodología se ha descrito de manera detallada con anterioridad (14,15). Los estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL fueron estudios de cohortes, internacionales, prospectivos, observacionales, no intervencionistas realizados en pacientes adultos (edad \geq 18 años de edad) con FA que iniciaron un tratamiento con rivaroxabán para la prevención del ictus o la embolia sistémica (ES) fuera del sistema nervioso central (no-SNC) que dieron su consentimiento para participar. A los pacientes se les prescribió rivaroxabán según lo autorizado por las autoridades sanitarias de cada país. La dosis de rivaroxabán reco-

^cDivision of Cardiology, Department of Internal Medicine, Korea University Medical Centre, Seúl, Corea del Sur; ^dHospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile; ^eFormerly Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Alemania; ^fDepartment of Neurology and Stroke Centre, Paris-Diderot-Sorbonne University, Paris, Francia; ^gDepartment of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^hMedical Affairs, Bayer AG, Berlín, Alemania; ⁱChrestos Concept GmbH & Co KG, Essen, Alemania; ^jMolecular and Clinical Sciences Research Institute, St. George's, University of London, Londres, Reino Unido, y el ^kDepartment of Genetics and Imaging, Faculty of Medicine, Imperial College London, Londres, Reino Unido. El programa de investigación XANTUS fue financiado por Bayer. El Dr. Kirchhof ha recibido apoyo para investigación de la Unión Europea, British Heart Foundation, Leducq Foundation, Medical Research Council (U.K.), German Centre for Cardiovascular Research, 3M Medica, MEDA Pharma, AstraZeneca, Bayer HealthCare, Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, German Cardiac Society, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Otsuka Pharma, Pfizer/Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Servier, Siemens y Takeda; ha recibido honorarios de varias de estas empresas, y consta como inventor en 2 solicitudes de patentes pendientes presentadas por la University of Birmingham (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015140571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016012783). El Dr. Radaideh ha recibido pagos por consultoría y honorarios de Bayer, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Takeda y Servier. El Dr. Lanus ha sido consultor de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb y Pfizer. El Dr. Haas ha sido consultor de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Pfizer y Sanofi. El Dr. Amarengo ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Edwards, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Medtronic, Merck, ShingPoon y Kowa Pharmaceutical; ha formado parte de un comité ejecutivo de AstraZeneca, Bayer y Pfizer; ha formado parte del Comité de Vigilancia de Datos y Seguridad de Fibrógeno; ha formado parte de consejos asesores de Bristol-Myers Squibb y Daiichi-Sankyo, y ha recibido subvenciones de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boston Scientific, Pfizer y Sanofi. El Dr. Turpie ha sido consultor de Bayer, Janssen Pharmaceutical Research & Development y Portola. Los Drs. Bach y Hess son empleados de Bayer AG. El Dr. Bach posee acciones de Bayer AG. El Sr. Lambelet es empleado de Chrestos Concept, que recibió financiación para este análisis por parte de Bayer AG. El Dr. Camm ha sido consultor de Aryx, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, Pfizer y Sanofi, y ha recibido subvenciones de Bayer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. El Dr. Kim ha declarado que no tiene ninguna relación relevante que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 20 de noviembre de 2017; original revisado recibido el 10 de abril de 2018, aceptado el 12 de abril de 2018.

mendada en la ficha técnica es de 20 mg una vez al día en los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) \geq 50 ml/min y de 15 mg una vez al día en los pacientes con un ClCr < 50 ml/min en todos los países incluidos, excepto Taiwán, donde puede prescribirse rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día o de 20 mg una vez al día en los pacientes con un ClCr > 50 ml/min y a dosis de 10 mg una vez al día o de 15 mg una vez al día en los pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min (16,17). Para limitar el sesgo de selección, se pidió a los investigadores participantes que incluyeran a pacientes consecutivos diagnosticados de FA mediante un examen de selección y documentación en un registro anónimo de pacientes. Se completó la documentación correspondiente al examen de selección antes de que los pacientes elegibles y que aceptaron participar firmaran el consentimiento informado, y no se permitió la obtención de datos del resto de pacientes no elegibles para el estudio o que no aceptaron participar.

La inclusión de pacientes se realizó en 47 países de 5 regiones del mundo (Europa Occidental/Canadá/Israel: Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Israel, Países Bajos, Noruega, Portugal, Suecia y Reino Unido; Europa Oriental: Azerbaiján, República Checa, Georgia, Hungría, Kazajistán, Moldavia, Polonia, Rusia, Eslovaquia, Eslovenia y Ucrania; Oriente Medio/África: Bahrein, Egipto, Jordania, Kenia, Líbano, Pakistán, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos; Asia-Pacífico: Hong Kong, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, Corea del Sur, Taiwán, Tailandia y Vietnam; y Latinoamérica: Argentina, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela). Todos los pacientes fueron objeto de seguimiento durante 1 año, o durante \geq 30 días tras la retirada del tratamiento con rivaroxabán (si era < 1 año); se pidió a los investigadores que obtuvieran también datos a intervalos de aproximadamente 3 meses. Las diferencias existentes en las fechas de autorización por parte de las autoridades reguladoras farmacéuticas en los distintos países hicieron que los estudios se completaran en subgrupos de regiones del mundo.

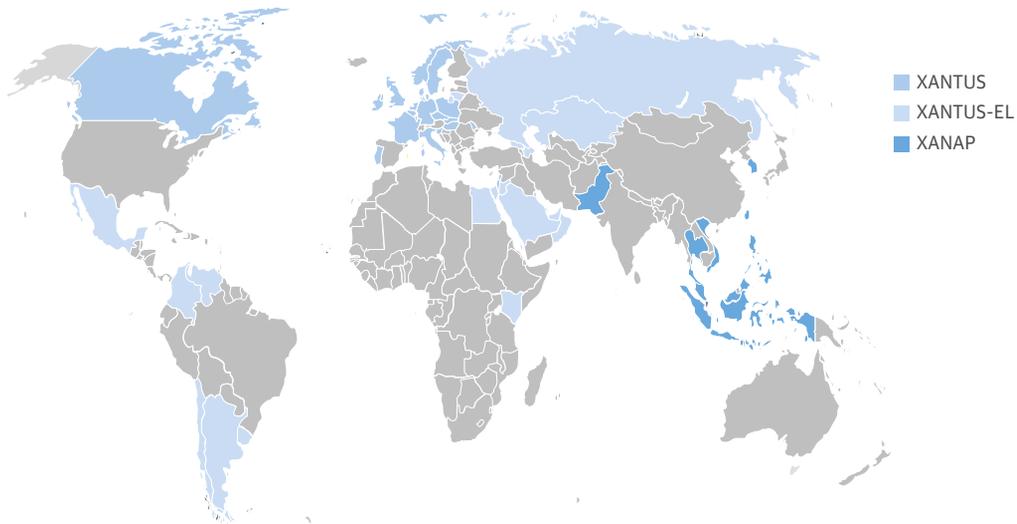
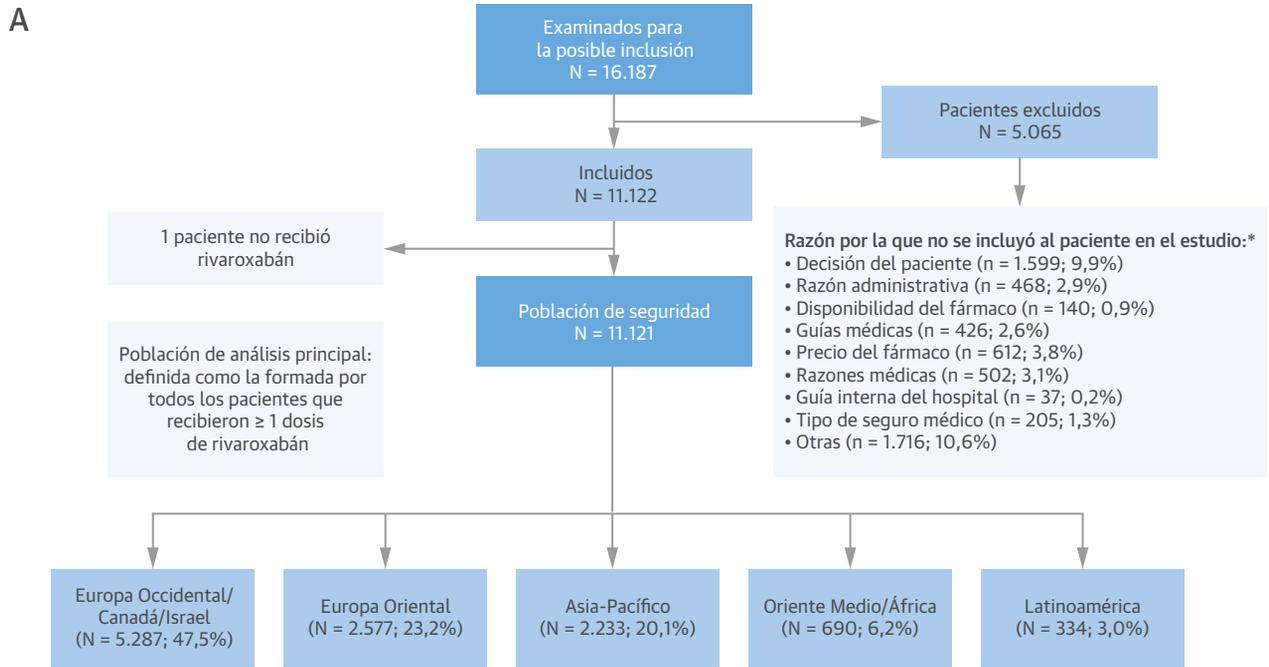
Las variables principales fueron las relativas a la seguridad de rivaroxabán y se registraron mediante los episodios adversos (EA) ocurridos durante el tratamiento o los episodios adversos graves (EAG). Incluyeron los episodios de hemorragia mayor (utilizando la definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [ISTH]), la muerte por cualquier causa y cualquier otro EA o EAG. Se consideró que los EA habían ocurrido durante el tratamiento si se habían iniciado entre el día de la primera dosis de rivaroxabán y hasta 2 días después de la última dosis en el caso de que se hubiera interrumpido definitivamente la administración de rivaroxabán. Las variables secundarias incluyeron los episodios tromboembólicos sintomáticos, la hemorragia no mayor, la satisfacción con el tratamiento, la persistencia en el trata-

miento y las razones para la interrupción del tratamiento. La satisfacción con el tratamiento se evaluó con los cuestionarios estandarizados para pacientes (*Anti-Clot Treatment Scale*) en algunos países y también por el médico en la última visita. Los ictus hemorrágicos se registraron como ictus y como episodio de hemorragia mayor. Todas las variables principales (incluidas las de hemorragia mayor, ictus, ES, accidente isquémico transitorio [AIT], infarto de miocardio [IM] y muerte por cualquier causa) fueron validadas y adjudicadas por parte de un comité de adjudicación centralizado, que tuvo acceso a todos los datos de los pacientes. Los análisis estadísticos, que se realizaron en toda la población de seguridad, fueron de carácter exploratorio e incluyeron un análisis descriptivo de las variables principales y secundarias.

RESULTADOS

POBLACIÓN DE PACIENTES. Entre junio de 2012 y diciembre de 2014 se examinó para la posible inclusión a un total de 16.187 pacientes, de los que 11.122 fueron incluidos en el estudio en 554 centros de todo el mundo (311, 111 y 132 centros en los estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL, respectivamente); 1 paciente no recibió rivaroxabán y fue excluido de este análisis (**figura 1**). En el análisis de seguridad se incluyó a un total de 5.287 (47,5%) pacientes de Europa Occidental/Canadá/Israel, 2.577 (23,2%) de Europa Oriental, 2.233 (20,1%) de Asia-Pacífico, 690 (6,2%) de Oriente Medio/África y 334 (3,0%) de Latinoamérica. Israel se incluyó en el grupo de Europa Occidental y Canadá dado que su sistema de asistencia sanitaria es similar. En la **tabla 1** se muestran los parámetros demográficos y las características clínicas en la visita inicial. La edad media de los pacientes fue de 70,5 años, y el 57,1% de los pacientes fueron varones. Las comorbilidades asociadas a los episodios de ictus y/o hemorragia fueron frecuentes e incluyeron la insuficiencia cardiaca congestiva (21,2%), la hipertensión (76,2%), la diabetes mellitus (22,3%) y los antecedentes previos de ictus/ES no-SNC/AIT (21,3%). El CHADS₂ medio (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previos) y CHA₂DS₂-VASc medio (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus, accidente isquémico transitorio [AIT] o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo [mujer]) fueron de 2,0 y 3,5, respectivamente. En total, el 31,8% de los pacientes no había sido tratado anteriormente con anticoagulación ni con antiagregantes plaquetarios en la visita inicial; el 37,0% de los pacientes había recibido anteriormente tratamiento con AVK; el 4,0%, con inhibidor directo de trombina o un inhibidor de factor Xa, y el 18,0% con ácido acetilsalicílico.

FIGURA 1 Cuadro general del análisis conjunto del programa XANTUS



(A) Distribución de los pacientes en el análisis conjunto del programa XANTUS. **(B)** Países participantes en los 3 estudios que forman el programa XANTUS. *Las razones para no continuar en el estudio incluyeron, entre otras, la decisión del paciente y motivos médicos y administrativos; en algunos pacientes podía haber >1 razón para la exclusión. XANAP = Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Asia; XANTUS = Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation; XANTUS-EL = Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region.

TABLA 1 Parámetros demográficos y características de los pacientes en la visita inicial de los participantes incluidos en el programa XANTUS a nivel mundial (n = 11.121)

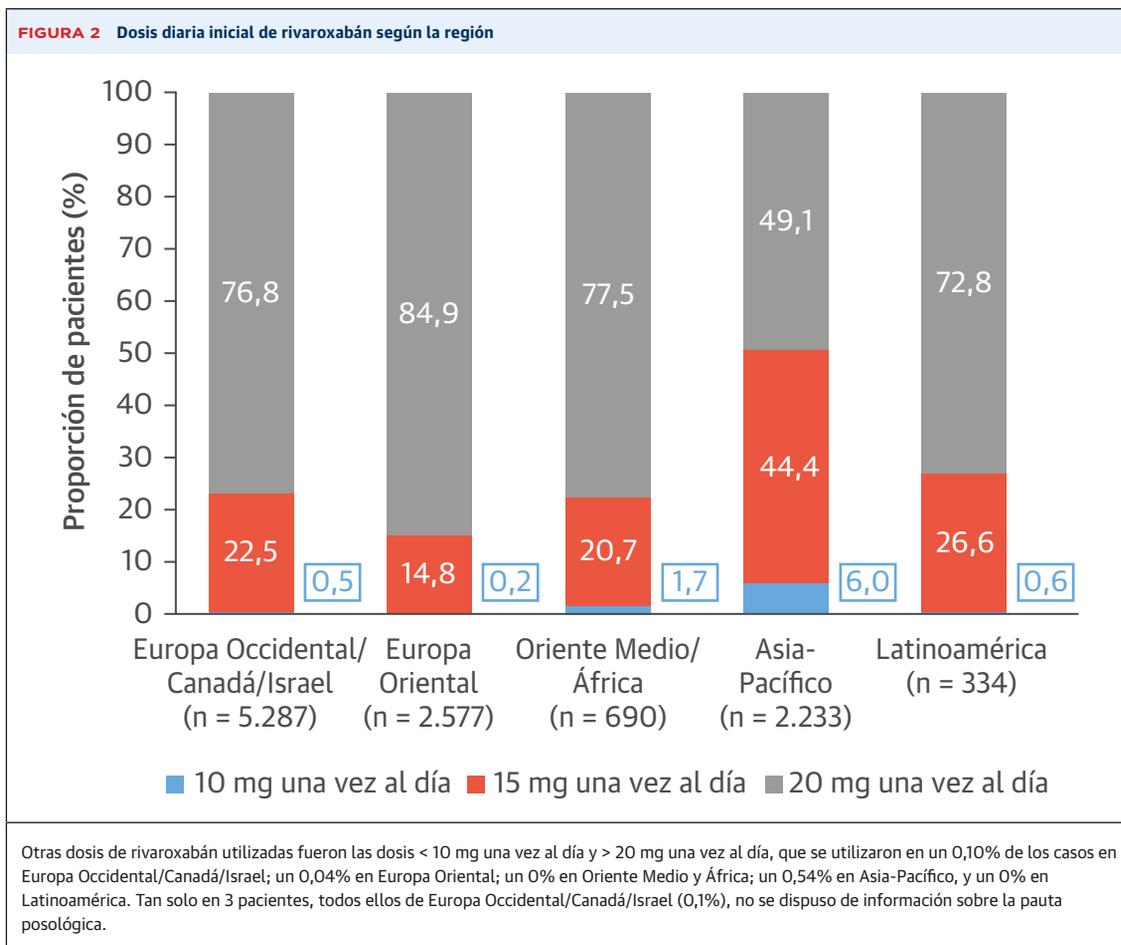
Edad, años	70,5 ± 10,5
< 65	2.884 (25,9)
65 a 75	4.372 (39,3)
> 75	3.865 (34,8)
Varones	6.354 (57,1)
Primer peso disponible, kg	80,0 ± 17,8
IMC, kg/m ²	28,0 ± 5,2
IMC > 30 kg/m ²	2.523 (22,7)
Primer aclaramiento de creatinina disponible, ml/min	
< 15	47 (0,4)
≥ 15 a < 30	166 (1,5)
≥ 30 a < 50	1.061 (9,5)
≥ 50 a ≤ 80	3.478 (31,3)
> 80	2.320 (20,9)
No disponible	4.049 (36,4)
Comorbilidades preexistentes	
Hipertensión	8.476 (76,2)
Diabetes mellitus	2.484 (22,3)
Ictus/AIT/ES no-SNC previo	2.372 (21,3)
IC congestiva	2.359 (21,2)
IM previo	994 (8,9)
Hospitalización en la visita inicial	2.072 (18,6)
Tipo de FA	
Primer diagnóstico	2.049 (18,4)
Paroxística	4.147 (37,3)
Persistente	1.798 (16,2)
Permanente	3.084 (27,7)
No disponible	43 (0,4)
Puntuación CHADS ₂	2,0 ± 1,3
Puntuación CHADS ₂	
0	1.016 (9,1)
1	3.199 (28,8)
2	3.351 (30,1)
3	1.956 (17,6)
4	1.140 (10,3)
5	401 (3,6)
6	58 (0,5)
No disponible	0
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	3,5 ± 1,7
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	
0	301 (2,7)
1	1.045 (9,4)
2	2.026 (18,2)
3	2.527 (22,7)
4	2.305 (20,7)
5	1.446 (13,0)
6-9	1.468 (13,2)
No disponible	3 (<0,05)
Puntuación HAS-BLED	2,0 ± 1,1
Puntuación HAS-BLED	
0	742 (6,7)
1	3.051 (27,4)
2	4.293 (38,6)
≥ 3	3.016 (27,1)
No disponible	19 (0,2)

Continúa en la columna siguiente.

TABLA 1 Continuación

Tratamiento antitrombótico previo	
Sí	7.583 (68,2)
No	3.538 (31,8)
Tipo de tratamiento antitrombótico previo	
AVK	4.119 (37,0)
DTI	427 (3,8)
AAS (excluido el DAPT)	2.004 (18,0)
DAPT	115 (1,0)
Inhibidor de factor Xa (excluido rivaroxabán)	17 (0,2)
Heparina	264 (2,4)
Otros fármacos antitrombóticos	80 (0,7)
Múltiple	557 (5,0)
Los valores corresponden a media ± DE o n (%).	
FA = fibrilación auricular; AAS = ácido acetilsalicílico; IMC = índice de masa corporal; CHADS ₂ = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previos; CHA ₂ DS ₂ -VASC = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo (mujeres); SNC = sistema nervioso central; DAPT = terapia doble con antiagregante plaquetario; DTI = inhibidor directo de trombina; HAS-BLED = hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus, hemorragia, INR lábil, edad avanzada, drogas o alcohol; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio; DE = desviación estándar; ES = embolia sistémica; AIT = accidente isquémico transitorio; AVK = antagonista de vitamina K.	

De los 11.121 pacientes que completaron el estudio, 8.540 (76,8%) fueron objeto de observación durante el periodo completo de 12 meses. El tratamiento de rivaroxabán se abandonó prematuramente en 2.566 pacientes (23,1%) y no existían datos de 15 pacientes. En esos pacientes en los que se finalizó prematuramente la administración de rivaroxabán, la razón documentada para abandonar el tratamiento que aportó el investigador fue la decisión del paciente en 794 (7,1%) pacientes; un EA en 724 pacientes (6,5%); una razón distinta de un EA en 381 (3,4%) pacientes, y el haber entrado en un ritmo sinusal estable en 176 (1,6%) pacientes. La mayoría de los pacientes (n = 8.126 [73,1%]) recibieron inicialmente rivaroxabán 20 mg una vez al día, y 2.795 (25,1%), 179 (1,6%) y 18 (0,2%) pacientes recibieron inicialmente rivaroxabán 15 mg una vez al día, rivaroxabán 10 mg una vez al día u otra dosis de rivaroxabán (30, 25, 7,5 o 2,5 mg una vez al día), respectivamente. No existía información sobre la posología de 3 pacientes. Durante el estudio no se registraron las razones indicadas para la elección de la dosis inicial. El desglose de la patología por regiones (**figura 2**) reveló que la región en la que se prescribió con menor frecuencia rivaroxabán 15 mg una vez al día fue Europa Oriental (14,8% de los pacientes) y la región en la que se prescribió con mayor frecuencia fue Asia-Pacífico (44,4% de los pacientes), donde las recomendaciones locales de la ficha técnica son diferentes; en Taiwán (n = 614), la dosis autorizada de rivaroxabán para los pacientes con un ClCr > 50 ml/min es de 15 o 20 mg una vez al día, mientras que es de 10 o 15 mg una vez al día para los pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min (16). Las



dosis autorizadas de rivaroxabán en otros países incluidos en el estudio son de 20 mg una vez al día para los pacientes con un $\text{ClCr} \geq 50$ ml/min y 15 mg una vez al día para los pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min (17). La mediana de duración del tratamiento fue de 366 días (rango intercuartílico: 330 a 379 días) y la duración media del tratamiento fue de $324,5 \pm 117,80$ días.

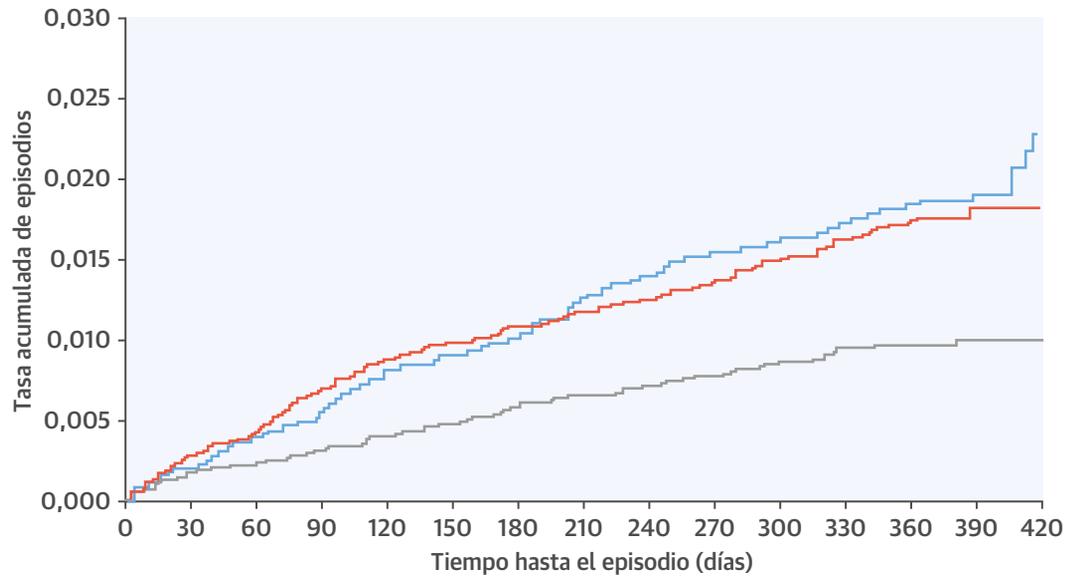
Se observaron diferencias en los parámetros demográficos, las características clínicas y el riesgo de ictus y de hemorragia entre las diversas regiones del estudio (tabla 1 online). Los pacientes incluidos en Europa Occidental/Canadá/Israel, Asia-Pacífico y Latinoamérica fueron, en promedio, de mayor edad que los pacientes incluidos en Europa Oriental y Oriente Medio/África, mientras que la obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²) fue más prevalente en Europa Oriental, Oriente Medio/África y Latinoamérica en comparación con otras regiones. La prevalencia máxima de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y el IM previo se registró en los pacientes de Europa Oriental, mientras que en Asia-Pacífico se dio la prevalencia más alta de antecedentes previos de ictus/AIT/ES no-SNC. Hubo casi el doble de pacientes con diabetes mellitus en Oriente

Medio/África que en las demás regiones del mundo. Las puntuaciones más bajas de riesgo de ictus fueron las de los pacientes de Europa Occidental/Canadá/Israel y Oriente Medio/África; los pacientes de Oriente Medio/África y Latinoamérica fueron los que mostraron unas puntuaciones de riesgo hemorrágico más bajas.

VARIABLES PRINCIPALES. En términos generales, el número de pacientes que presentaron episodios tromboembólicos o de hemorragia mayor durante el tratamiento o que fallecieron fue bajo (ilustración central). Más del 96% de los pacientes no presentaron ninguno de los eventos evaluados de ictus/ES no-SNC, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa durante el tratamiento.

Hubo 190 episodios de hemorragia mayor durante el tratamiento en 172 pacientes (1,7 episodios /100 pacientes-año) (tabla 2). La incidencia de hemorragia mortal fue de 0,2 episodios/100 pacientes-año; las hemorragias en órganos críticos se dieron con una tasa de 0,6 episodios/100 pacientes-año e incluyeron la hemorragia intracraneal (HIC), con una tasa de 0,4 episodios/100 pacientes-año. La localización más frecuente de la hemorragia mayor fue el tracto gastrointestinal: 71 pacientes

ILUSTRACIÓN CENTRAL Seguridad de rivaroxabán: tasas acumuladas



Hemorragia mayor	11.121	10.720	10.394	10.138	9.823	9.618	9.439	9.239	9.091	8.917	8.703	8.313	6.734	1.862	844
Ictus/ES no-SNC	11.121	10.729	10.404	10.155	9.842	9.637	9.456	9.257	9.108	8.939	8.724	8.332	6.748	1.864	843
Muerte	11.121	10.726	10.403	10.153	9.847	9.646	9.471	9.272	9.125	8.961	8.751	8.351	6.772	1.871	845

— Muerte — Hemorragia mayor — Ictus/embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (ES SNC)

Kirchhof, P. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-53.

Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por cualquier causa, los episodios adversos hemorrágicos y el ictus/ES no-SNC durante el tratamiento.

presentaron hemorragias gastrointestinales mayores (0,7 episodios/100 pacientes-año). En total, 179 pacientes presentaron 196 episodios tromboembólicos sintomáticos (1,8 episodios/100 pacientes-año) (tabla 2). Ello incluyó 87 pacientes con ictus (0,9 episodios/100 pacientes-año), 41 con AIT (0,4 episodios/100 pacientes-año), 11 con episodios embólicos sistémicos (0,1 episodios/100 pacientes-año) y 42 con IM (0,4 episodios/100 pacientes-año). La incidencia del ictus isquémico y hemorrágico fue de 0,6 y 0,2 episodios/100 pacientes-año, respectivamente. Las tasas de las principales variables de seguridad y efectividad se resumen en la figura 3.

La proporción de pacientes que seguían con vida y sin hemorragia mayor ni ictus/ES no-SNC fue uniforme en las diversas regiones (95,7-97,4%) (figura 1 online, tabla 2 online). Aunque en términos generales fueron similares, hubo diferencias sutiles en la incidencia de las variables entre las distintas regiones. La hemorragia mayor fue más frecuente en Europa Occidental/Canadá/Israel en comparación con las tasas observadas en las demás regiones evaluadas (2,3 frente a 0,7-1,6 episodios/100 pacientes-año). El ictus/ES no-SNC se dio con la

máxima frecuencia en Asia-Pacífico (1,8 frente a 0-1,0), y la mortalidad más alta fue la de Oriente Medio/África y Latinoamérica (2,7 frente a 1,5-2,0). Las tasas de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa fueron, en general, uniformes en los pacientes con y sin tratamiento antitrombótico previo en las diversas regiones (figura 2 online, tabla 3 online).

En total, 3.796 pacientes (34,1%) presentaron algún EA durante el tratamiento y 1.647 pacientes (14,6%) sufrieron algún EAG durante el tratamiento. Tal como se preveía, la incidencia de hemorragia mayor y de ictus/ES no-SNC aumentó con la edad; las tasas de incidencia de la hemorragia mayor en pacientes de < 65, 65-75 y > 75 años de edad fueron de 0,8, 1,4 y 2,9 episodios/100 pacientes-año, respectivamente. Las correspondientes tasas de ictus/ES no-SNC fueron de 0,5, 1,1 y 1,2 episodios/100 pacientes-año, respectivamente. De igual modo, el análisis de los resultados en función de las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc puso de manifiesto que las tasas de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y mortalidad por cualquier causa tendían a aumentar con el aumento de las puntuaciones de riesgo (figura 4).

TABLA 2 Episodios tromboembólicos y hemorrágicos durante el tratamiento y mortalidad por cualquier causa en la población del estudio

	Proporción de incidencia	Tasa de incidencia episodios/100 pacientes-año (IC del 95%)
Muerte por cualquier causa	187 (1,7)	1,9 (1,6-2,2)
Hemorragia mayor	172 (1,5)	1,7 (1,5-2,0)
Hemorragia mortal*	17 (0,2)	0,2 (0,1-0,3)
Hemorragia en órgano crítico	62 (0,6)	0,6 (0,5-0,8)
Hemorragia intracraneal	42 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
Intraparenquimatosa	12 (0,1)	—
Subaracnoidea	6 (0,1)	—
Intraventricular	9 (0,1)	—
Hematoma subdural	8 (0,1)	—
Hematoma epidural	1 (< 0,05)	—
Transformación hemorrágica de ictus isquémico	6 (0,1)	—
No disponible	4 (< 0,05)	—
Sangrado de mucosas	80 (0,7)	0,8 (0,6-1,0)
Hemorragia gastrointestinal	71 (0,6)	0,7 (0,6-0,9)
Disminución de hemoglobina \geq 2 g/dl	58 (0,5)	0,6 (0,4-0,8)
Transfusión de \geq 2 U de concentrados de hemátis o de sangre total	73 (0,7)	0,7 (0,6-0,9)
Episodios de hemorragia no mayor	1.195 (10,7)	12,8 (12,1-13,5)
Episodios tromboembólicos sintomáticos (ictus, ES no-SNC, AIT o IM)	179 (1,6)	1,8 (1,6-2,1)
Ictus/ES no-SNC	98 (0,9)	1,0 (0,8-1,2)
Ictus†	87 (0,8)	0,9 (0,7-1,1)
Hemorrágico primario	20 (0,2)	0,2 (0,1-0,3)
Isquémico primario	64 (0,6)	0,6 (0,5-0,8)
Transformación hemorrágica	6 (0,1)	—
Sin transformación hemorrágica	58 (0,5)	—
Incierto	6 (0,1)	—
ES no-SNC	11 (0,1)	0,1 (0,1-0,2)
AIT	41 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
IM	42 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
Cualquier EA durante el tratamiento	3.796 (34,1)	47,2 (45,7-48,8)
Cualquier EA grave durante el tratamiento	1.627 (14,6)	17,7 (16,8-18,5)

Los valores se indican en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario. *Hemorragia mortal con la aplicación de definiciones restringidas (el paciente ha presentado un episodio de hemorragia mayor durante el tratamiento y ha fallecido en un plazo de 30 días tras el episodio de hemorragia mayor y la causa principal de la muerte adjudicada ha sido una hemorragia intracraneal o extracraneal. †Los ictus hemorrágicos y las transformaciones hemorrágicas de un ictus isquémico fueron adjudicados como ictus y hemorragia mayor. Podría haber razones múltiples para las hemorragias mayores.
EA = episodio adverso; otras abreviaturas como en la tabla 1.

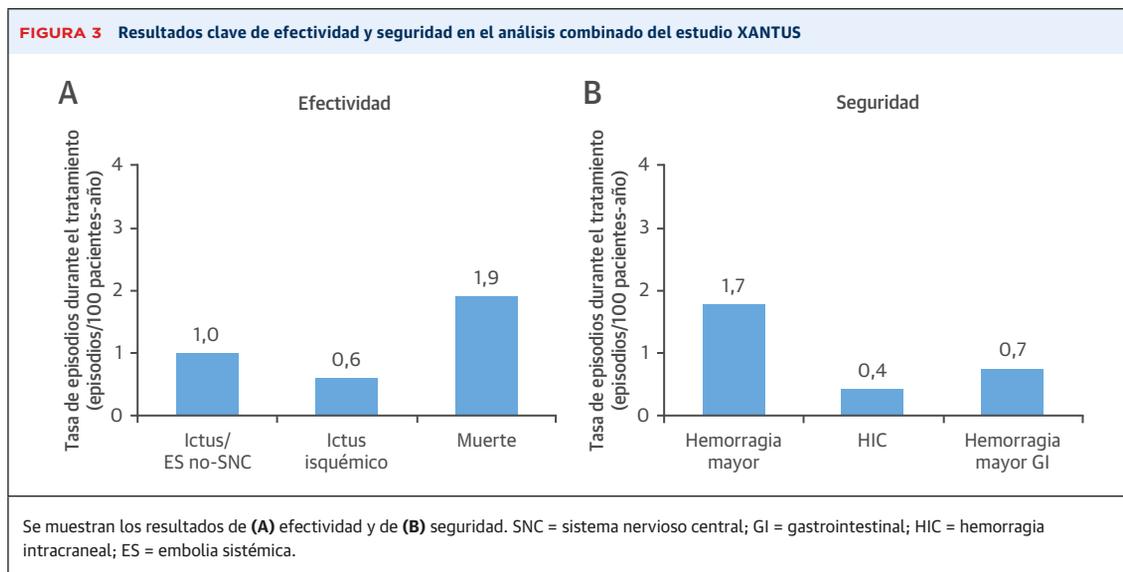
Se registraron los valores de ClCr en 7.072 pacientes (63,6%) durante el estudio; de ellos, el 18,0% tenían un ClCr < 50 ml/min y el 82% tenían un ClCr \geq 50 ml/min. Se dispuso de determinaciones del ClCr en más pacientes en Europa Occidental/Canadá/Israel y en Europa Oriental que en las demás regiones mundiales (66,4-71,7% frente a 51,8-55,1%) (tabla 1 online). Las tasas de incidencia de hemorragia mayor, muerte por cualquier causa e ictus/ES no-SNC tendían a aumentar con la reducción de la función renal; las tasas más bajas tendían a darse en los pacientes en los que no se disponía de datos de ClCr (figura 5A). Las tasas (episodios /100 pacientes-año) en los pacientes con un ClCr \geq 15 a < 30 ml/min, en compa-

ración con las de los pacientes con un ClCr > 80 ml/min fueron las siguientes: hemorragia mayor 6,1 frente a 1,6; muerte por cualquier causa 6,7 frente a 1,3, e ictus/ES no-SNC 1,5 frente a 0,8.

Según lo indicado en la ficha técnica de rivaroxabán, la dosis viene dada únicamente por la función renal; en todos los países incluidos en el programa XANTUS, con la excepción de Taiwán, la dosis de rivaroxabán recomendada por la ficha técnica es de 20 mg una vez al día en pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min y de 15 mg una vez al día en pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min. El análisis de la posología de rivaroxabán en relación con la función renal mostró que, de 5.798 pacientes con un ClCr documentado \geq 50 ml/min, 4.677 (80,7%) recibieron la dosis de rivaroxabán recomendada en la ficha técnica de 20 mg una vez al día, 1.061 (18,3%) recibieron rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día y 58 (1,0%) recibieron otras dosis no recomendadas. En Taiwán, tanto rivaroxabán 15 mg una vez al día como 20 mg una vez al día son dosis autorizadas en pacientes con un ClCr > 50 ml/min. Así pues, los 117 de 1.061 pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min tratados con rivaroxabán 15 mg una vez al día de Taiwán recibieron probablemente una dosis recomendada en la ficha técnica.

De los 1.227 pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min, 467 (38,1%) recibieron una dosis de rivaroxabán no recomendada de 20 mg una vez al día, 705 (57,5%) recibieron la dosis recomendada de rivaroxabán de 15 mg una vez al día y 55 (4,5%) recibieron dosis < 15 mg una vez al día. En Taiwán, tanto la dosis de rivaroxabán de 10 mg una vez al día como la de 15 mg una vez al día están autorizadas para el uso en pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min, y 61 de los 190 pacientes que recibieron rivaroxabán a dosis < 15 mg una vez al día fueron de este país; en consecuencia, algunos de los pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min que recibieron rivaroxabán a dosis < 15 mg una vez al día fueron probablemente de Taiwán y recibieron un tratamiento acorde con lo establecido en su ficha técnica. En total, 47 pacientes con un ClCr < 15 ml/min recibieron una dosis no recomendada de rivaroxabán. Las tasas de incidencia de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa tendieron a aumentar al disminuir la dosis de rivaroxabán (figura 5B). Las tasas (episodios/100 pacientes-año) en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg, 15 mg o < 15 mg una vez al día fueron las siguientes: hemorragia mayor 1,5, 2,3 y 4,6; muerte por cualquier causa 1,4, 3,2 y 5,8, e ictus/ES no-SNC 0,8, 1,3 y 4,6, respectivamente.

VARIABLES SECUNDARIAS. En conjunto, la persistencia en el tratamiento a 1 año (definida como los pacientes que continuaban con el tratamiento después de su visita de 1 año; los pacientes que fallecieron antes de 1 año



fueron clasificados como pacientes sin persistencia en el tratamiento) fue del 77,4%; las tasas de persistencia mostraron diferencias entre las regiones, entre el 66,4% de Asia-Pacífico y el 76,2-78,8% de Oriente Medio/África, Latinoamérica y de Europa Occidental/Canadá/Israel, y el 84,4% de Europa Oriental. En la visita final, la mayoría de los pacientes (72,9%) indicaron que estaban “satisfechos” o “muy satisfechos” con su tratamiento. Un 16% adicional de pacientes optaron por la respuesta “neutra”, un 4,9% indicaron estar “insatisfechos” y un 1,3% “muy insatisfechos”. No se dispuso de datos sobre la satisfacción con el tratamiento en el 4,9% de los pacientes.

En total, se registraron 914 interrupciones transitorias del tratamiento en 711 pacientes (6,9%); la mediana de duración de las interrupciones del tratamiento fue de 5 días (rango intercuartílico: 2-13 días); en esas interrupciones se utilizó un tratamiento puente de heparina en 137 (15%) ocasiones. Las razones más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron la hemorragia en 236 pacientes (25,8%), una operación quirúrgica en 250 pacientes (27,4%) y EA no hemorrágicos en 161 pacientes (17,6%). En los pacientes en los que hubo interrupción del tratamiento, se registraron episodios de hemorragia mayor y episodios tromboembólicos sintomáticos en 37 pacientes (4,8%) y 15 pacientes (1,9%), respectivamente, durante la interrupción o en un plazo de 2 días después de ella. Sin embargo, si el episodio se producía en la misma fecha que la interrupción del tratamiento, no puede descartarse la posibilidad de que el episodio se produjera antes de la interrupción.

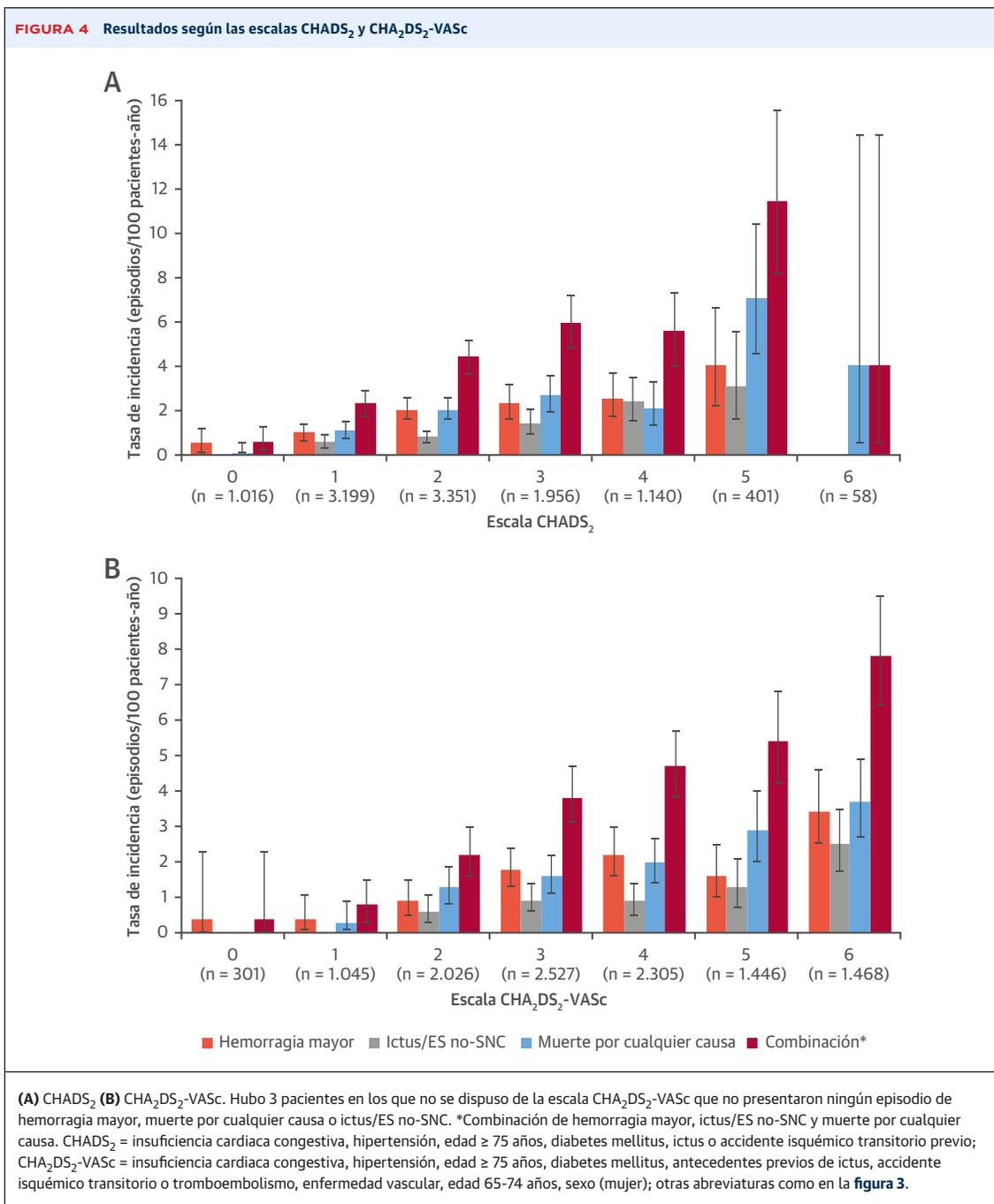
La dosis de rivaroxabán se modificó como mínimo en una ocasión en 639 pacientes (5,7%); en la mayoría de esos pacientes la dosis se modificó una sola vez (n = 567) y los EA fueron la razón más frecuente de estos cambios.

Los cambios de dosis fueron más frecuentes en los pacientes con un ClCr < 50 ml/min (10,6%) que en los que tenían un ClCr ≥ 50 ml/min o un ClCr desconocido (5,1%). La mayor parte de los episodios de hemorragia mayor se trataron médicamente, y rara vez se utilizaron fármacos inespecíficos para la reversión de los efectos del tratamiento; de los 172 pacientes que presentaron un episodio de hemorragia mayor, se documentó el uso de ácido tranexámico en 5 pacientes, factores de la coagulación en 3 pacientes y el producto hemostático etamsilato en 2 pacientes.

DISCUSIÓN

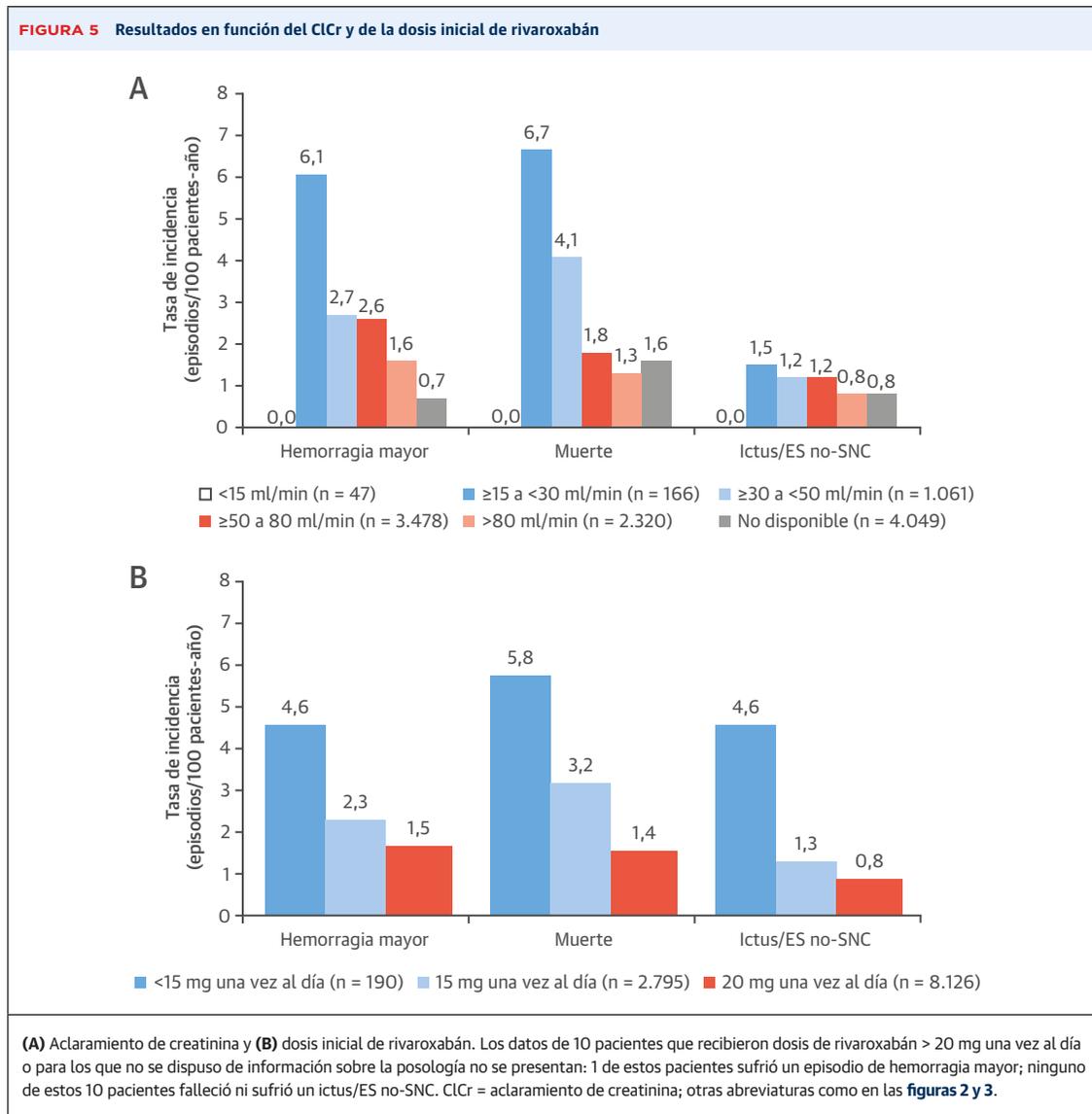
El conjunto del programa XANTUS, en el que se analizaron los datos de 11.121 pacientes de todo el mundo, es el estudio prospectivo, observacional, no intervencionista, más amplio realizado hasta la fecha con un ACOD concreto en la prevención del ictus en pacientes con FA. Los resultados de este análisis conjunto pusieron de manifiesto que los pacientes con FA de todo el mundo presentaron unas tasas bajas de ictus y de hemorragia mayor en el primer año tras el inicio de la administración de rivaroxabán y que los episodios hemorrágicos mortales o en órganos críticos, incluida la HIC, fueron muy poco frecuentes y se dieron en ≤ 0,6% de los pacientes.

En el análisis conjunto a nivel mundial del XANTUS, las tasas de incidencia de las principales variables del estudio fueron analizadas de forma centralizada, y fueron numéricamente inferiores a las descritas en los pacientes tratados con rivaroxabán en otros estudios de la práctica clínica real. En 1.204 pacientes con FA tratados con rivaroxabán en el *Dresden NOAC Registry* de carácter



prospectivo, las tasas de hemorragia mayor fueron de 3,0 episodios/100 pacientes-año en comparación con 1,7 episodios/100 pacientes-año en el programa XANTUS, mientras que las tasas de episodios tromboembólicos fueron, a grandes rasgos, similares (1,7 episodios/100 pacientes-año para el ictus/AIT/ES no-SNC en el programa XANTUS frente a 1,0 y 0,4 episodios/100 pacientes-año para el ictus/ES no-SNC y AIT en el *Dresden NOAC Registry*, respectivamente) (18). En estudios de bases de

datos retrospectivos se han observado diferencias similares en las tasas de hemorragia mayor; así, se ha descrito una tasa de 2,84 episodios/100 pacientes-año en un total de 44.793 pacientes de EE. UU. (Departamento de Defensa) (frente a 1,7 episodios/100 pacientes-año en el programa XANTUS) (19). En cambio, las tasas de HIC observadas en un análisis de una amplia base de datos retrospectiva de EE. UU. fueron similares a las del análisis conjunto del XANTUS, con una cifra de 0,49%/año en los



11.411 pacientes de EE. UU. frente a 0,4 episodios/100 pacientes-año en el análisis conjunto del XANTUS (20,21). Las tasas de hemorragia mayor numéricamente inferiores descritas en el programa XANTUS en comparación con las de otros estudios reflejan probablemente diferencias en el diseño de los estudios. Un punto fuerte importante del análisis conjunto del programa XANTUS es la adjudicación de los episodios de las variables del estudio por parte de un comité central; esto contrasta con lo que sucede en los análisis de grandes bases de datos de solicitudes de reembolso, que se han basado en la información retrospectiva codificada en las bases de datos para definir los eventos, sin que hubiera una adjudicación. Otros factores que pueden explicar las tasas de hemorragia inferiores en el programa XANTUS son un posible sesgo de autoselección por parte de los pacientes en cuanto al ries-

go de ictus y de hemorragia; el sesgo del investigador durante la selección de los pacientes; las definiciones de la hemorragia mayor (hemorragia mayor según la ISTH frente a hemorragia mayor identificada a partir de los códigos asignados en las bases de datos de pacientes); las diferencias en las características de los pacientes y sus perfiles de riesgo en la visita inicial (por ejemplo, diferencias en el uso previo de antitrombóticos), así como las diferencias en las dosis de rivaroxabán recibidas (**tabla 4 online**). Las tasas de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa fueron en general similares en los pacientes con y sin tratamiento antitrombótico previo (**figura 2 online, tabla 3 online**). Esto sugirió que las diferencias observadas entre las regiones en las tasas de episodios era improbable que se debieran a diferencias en el tratamiento antitrombótico previo.

La dosis recomendada en la ficha técnica es similar en todos los países (rivaroxabán 20 mg una vez al día en pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min; rivaroxabán 15 mg una vez al día en pacientes con un ClCr $<$ 50 ml/min) excepto en Taiwán, donde a los pacientes con un ClCr $>$ 50 ml/min se les puede prescribir rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día o de 20 mg una vez al día, y también puede prescribirse el fármaco a dosis de 10 mg una vez al día o de 15 mg una vez al día a los pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min. La mayoría de los pacientes recibieron dosis de rivaroxabán acordes con lo indicado en la ficha técnica; más de tres cuartas partes de los pacientes en los que se dispuso de determinaciones del ClCr recibieron la dosis de rivaroxabán recomendada según su función renal. La observación de que las tasas globales de las variables principales aumentaban al reducirse la dosis de rivaroxabán recibida sugiere que los pacientes que según la recomendación de la ficha técnica reciben una dosis reducida de rivaroxabán, pueden tener un peor estado de salud y ser más propensos a los EA que los pacientes que según la ficha técnica deben recibir la dosis estándar de rivaroxabán. En consecuencia, las tasas de hemorragia mayor, muerte por cualquier causa e ictus/ES no-SNC estratificadas según el ClCr aumentaban al reducirse el ClCr. El hecho de que poco más de una quinta parte de los pacientes recibieran dosis de rivaroxabán que no correspondieran a las recomendadas para su función renal y que no se dispusiera de datos de ClCr en más de una tercera parte de los pacientes indica una necesidad de formación continuada de los médicos, con el objetivo de garantizar que rivaroxabán se prescribe según lo establecido en la ficha técnica. No obstante, el hecho de que las tasas de episodios de las principales variables fueran bajas en los pacientes en los que no se disponía de datos de ClCr, sugiere que los médicos tienden a identificar a los pacientes de riesgo más bajo sin determinar el ClCr. Otro factor que podría haber influido en los resultados es el hecho de que la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el tratamiento de la FA en vigor cuando se realizó el estudio XANTUS, recomendará una reducción de la dosis en los pacientes con una puntuación HAS-BLED \geq 3 (22). Aunque esto no se recomienda en la ficha técnica y se ha modificado en la versión actual de la guía de la ESC (22), podría explicar la prescripción de rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día en algunos pacientes sin deterioro de la función renal. Esto podría deberse a intervenciones programadas (por ejemplo, cardioversión o ablación), a otros factores de riesgo para el ictus que no se valoran en la puntuación CHA₂DS₂-VASc o a otras razones. La proporción de pacientes del programa XANTUS que fueron tratados con rivaroxabán y tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 o 1 fue comparable a la de otras investigaciones, como los estudios ORBIT AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of*

Atrial Fibrillation), PREFER in AF (*PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation*), EORP (*EURObservational Research Programme*) o GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation*) (23-25).

Se observaron algunas diferencias sutiles en las características de los pacientes en la visita inicial y en las tasas de episodios entre distintas regiones del programa XANTUS. La mortalidad más elevada en los pacientes de Oriente Medio/África y de Latinoamérica, la menor incidencia de hemorragia mayor en Europa Oriental y Latinoamérica y la mayor incidencia de ictus/ES no-SNC en los pacientes de Asia-Pacífico (en cada caso en comparación con las demás regiones) fueron en general coherentes con los resultados del estudio de cohortes y el registro de fibrilación auricular del estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation therapy*). Esto sugiere que la existencia de diferencias regionales en las características de los pacientes en la visita inicial podría explicar las diferencias de resultados (26). En favor de esta posibilidad, esta última observación de una incidencia superior de ictus/ES no-SNC en los pacientes de origen asiático corrobora otros datos que identifican a esta población de pacientes como de riesgo especialmente alto de ictus (27,28). Los pacientes de Asia-Pacífico presentaron también unas tasas de hemorragia mayor inferiores a las de los pacientes de Europa Occidental, a pesar de tener una media similar de la escala HAS-BLED (hipertensión, insuficiencia renal o hepática, ictus, hemorragia, INR lábil, edad avanzada, drogas o alcohol); las razones de estas diferencias no se conocen por completo. Una causa importante es simplemente el mayor porcentaje de pacientes de Asia-Pacífico que reciben la dosis de 15 mg, pero los resultados concuerdan también con las tasas globales inferiores de hemorragia mayor que se observan en los pacientes tratados con rivaroxabán de Asia-Pacífico (29) y China (30) incluidos en el estudio ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), en comparación con la población del estudio ROCKET AF que excluye estas regiones. En cambio, las tasas inferiores de hemorragia mayor y de HIC observadas en el estudio XANTUS-EL son coherentes con una media inferior de la escala HAS-BLED en estos pacientes en comparación con las respectivas puntuaciones observadas en los estudios XANTUS y XANAP. Se observaron también diferencias regionales en la persistencia en el tratamiento, que mostraban una correlación general con las diferencias en las tasas de episodios de ictus/ES no-SNC; la persistencia más baja (66,4%) fue la observada en los pacientes de Asia-Pacífico, que fue donde se observó la tasa más alta de ictus/ES no-SNC (1,8 episodios/100 pacientes-año), mientras que la persistencia máxima (84,4%) y la tasa más baja de ictus/ES no-SNC (0,5 episodios/100

pacientes-año) fueron las observadas en los pacientes de Europa Oriental. Hasta un 33,6% de los pacientes abandonaron el tratamiento, lo cual pone de relieve la necesidad de elaborar modelos de asistencia que garanticen la aplicación uniforme de un tratamiento basado en la evidencia en diferentes regiones del mundo.

Los puntos fuertes de este análisis son su gran tamaño muestral: con un total de 11.121 pacientes analizados, este es el conjunto prospectivo y previamente planificado más amplio de estudios realizados con un ACOD para la prevención del ictus en pacientes con FA que se ha estudiado hasta la fecha, y ha identificado diferencias regionales tan solo de carácter menor en los resultados obtenidos en pacientes con FA tratados con rivaroxabán. Además, el carácter prospectivo de los estudios, con variables sometidas a adjudicación, permite obtener unos datos más completos que pueden ser de mayor calidad que los de los estudios retrospectivos. La adjudicación independiente de las variables a estudio por parte del mismo comité para la totalidad del programa XANTUS puede haber reducido el sesgo de notificación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Las limitaciones clave de los estudios incluidos en el programa XANTUS fueron el diseño abierto y de un solo grupo de tratamiento. Al igual que ocurre en cualquier estudio abierto, el diseño del estudio puede introducir un sesgo asociado al conocimiento del tratamiento. Este análisis fue de carácter mundial, pero no se incluyeron pacientes de Estados Unidos ni de regiones de China, aparte de Hong Kong. Además, no se permitió una interferencia en el tratamiento del paciente, ya que el programa tuvo un carácter de estudio no intervencionista; esto hizo que hubiera un número relativamente bajo de pacientes en los que se dispusiera de la función renal, lo cual limita cualquier implicación de estos datos. Además, dado que los pacientes aceptaron participar en el estudio, esto puede haber comportado un cierto grado de autoselección en cuanto al riesgo de ictus y hemorragia. Podría haberse producido, por ejemplo, un sesgo de selección en relación con la función cognitiva intacta, y ello podría haber tenido una repercusión en las tasas bajas de ictus y hemorragia.

CONCLUSIONES

El programa conjunto XANTUS es el estudio prospectivo observacional más amplio realizado con un ACOD específico para la prevención del ictus en los pacientes con FA. Este análisis conjunto, de unas características únicas, con adjudicación centralizada de eventos, combinó los datos de 3 estudios prospectivos, multicéntricos y no intervencionistas e incluyó más de 11.000 pacientes de Europa Occidental, Israel, Canadá, Asia-Pacífico, Europa Oriental, Oriente Medio, África y Latinoamérica. Los resultados fueron uniformes entre distintas regiones y poblaciones de pacientes de todo el mundo, según lo indicado por cada uno de los estudios de rivaroxabán, y amplían el conjunto de evidencias existentes respecto a la seguridad de los pacientes con FA tratados con rivaroxabán para la prevención del ictus. En conjunto, rivaroxabán mostró un perfil de seguridad favorable, de tal manera que más del 96% de la población tratada con rivaroxabán no presentó ningún episodio de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC ni mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento, a lo largo de un periodo de seguimiento de aproximadamente 1 año. Se observaron tasas bajas de hemorragia mayor (incluida la hemorragia gastrointestinal mayor) y de ictus/ES no-SNC en estos pacientes tratados con rivaroxabán en la práctica clínica habitual.

AGRADECIMIENTOS. Los autores expresan su agradecimiento a todos los pacientes, cuidadores y familiares que participaron en el estudio, así como a los investigadores del XANTUS a nivel mundial y sus equipos. Los autores dan las gracias también a Jo Luscombe por la ayuda editorial en la elaboración del manuscrito, que fue financiada por Bayer AG y Janssen Scientific Affairs, LLC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Paulus Kirchhof, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, IBR 136, Birmingham B15 2TT, Reino Unido. Correo electrónico: P.Kirchhof@bham.ac.uk. Twitter: @ICVS_UoB.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS

PACIENTES: En un análisis conjunto de varios registros basados en la práctica clínica de pacientes con FA, hubo unas tasas generalmente bajas de ictus, hemorragia y abandono del tratamiento, y los resultados fueron, en general, uniformes en diferentes regiones del mundo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para comprender las razones por las que rivaroxabán y otros fármacos anticoagulantes se prescriben ocasionalmente a dosis y en situaciones clínicas que no son las recomendadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:21320.
3. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;166:442-8.
4. Nieuwlaat R, Connolly SJ. Stroke prevention in atrial fibrillation: better use of anticoagulation and new agents will lead to improved outcomes. *Heart* 2009;95:95-7.
5. 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.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 981-92.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139-51.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
10. 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.
11. 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.
12. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307-14.
13. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenyng Y, Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007;29:1284-92.
14. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37: 1145-53.
15. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425-34.
16. Bayer Pharma AG. Xarelto® (Rivaroxaban) TAIWAN: Summary of Product Characteristics. 2016. Available at: <https://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=02025129&Seq=011&Type=9>. Accessed March 23, 2017.
17. Bayer AG. Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. 2018. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed May 21, 2018.
18. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115:939-49.
19. Peacock WF, Tamayo S, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Yuan Z. CHA2DS2-VASc scores and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban. *Ann Emerg Med* 2016;69:541-50.
20. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin* 2016;32:2047-53.
21. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REAL-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation: the RELIEF study. *Int J Cardiol* 2016;203:882-4.
22. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
23. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBITAF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017; 194:132-40.
24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events- European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eurpace* 2014;16:6-14.
25. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365-76.
26. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet* 2016;388: 1161-9.
27. Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology* 2013; 81:264-72.
28. Jose PO, Frank AT, Kappahn KI, et al. Cardiovascular disease mortality in Asian Americans. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2486-94.
29. Wong KS, Hu DY, Oommen A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014;45:1739-47.
30. Sun Y, Hu D, Stevens S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: a subgroup analysis from the ROCKET AF trial. *Thromb Res* 2017;156:184-90.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, práctica clínica real, rivaroxabán, seguridad, prevención del ictus, XANTUS

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

COMENTARIO EDITORIAL

Seguridad y eficacia del rivaroxabán en fibrilación auricular: datos del mundo real

Leonardo A. Seoane^a

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, y se asocia a mayor incidencia de accidente cerebrovascular (ACV), embolias sistémicas, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular (1). Se conoce además que la anticoagulación reduce significativamente la incidencia de ACV en estos pacientes (2). Antiguamente los únicos fármacos disponibles para la anticoagulación crónica eran los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, con el advenimiento de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs), el paradigma ha ido cambiando. Actualmente los anticoagulantes directos han sido evaluados en miles de pacientes en múltiples estudios randomizados, demostrando reducir los eventos hemorrágicos, con similar o mejor perfil de eficacia (3). Si bien estos estudios aleatorizados son fundamentales para la práctica clínica diaria, se necesita también evidencia observacional robusta para complementar la información respecto a la seguridad y eficacia de las drogas en el mundo real, en el ámbito de pacientes menos seleccionados, y sin criterios de inclusión y exclusión tan estrictos.

Existen actualmente distintos registros que incluyen pacientes con fibrilación auricular y utilización de DOACs como anticoagulación para prevención de ACV. Entre ellos se destaca el registro "Dresden NOAC", que incluyó 1204 pacientes, de manera prospectiva entre 2011 y 2013 (4). Otros estudios de interés que evaluaron los DOACs en el mundo real fueron el Registro "Danish" que incluyó 6715 pacientes con rivaroxabán, y el estudio alemán "PMSS" que duplicó prácticamente la población analizada (5,6). Si bien ambos contaron con mayor número de pacientes, dichos registros fueron retrospectivos, con los sesgos que ello acarrea. Por último, el RE-LY fue un registro prospectivo que se realizó en 46 países, y evaluó 15400 pacientes con FA que acudieron al departamento de emergencias (7). El objetivo de ellos, fue describir la seguridad y eficacia de los DOACs en la práctica diaria.

El trabajo de Kirchhof y colaboradores, publicado en el presente número del "Journal of the American College of Cardiology", es de gran relevancia ya que analizó la in-

formación de 3 estudios prospectivos, que incluyeron pacientes con FA tratados con rivaroxabán, dando lugar al programa Xantus (8). Es actualmente el estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, internacional más grande realizado en relación a la utilización de un DOAC para la prevención de ACV. Se analizó la información de 3 cohortes (XANTUS, XANAP y XANTUS-EL), e incluyó entre junio de 2012 y diciembre de 2014 a más de 11.000 pacientes, de 554 centros, de 47 países de distintas regiones del mundo (Europa occidental, Canadá, Israel, Europa oriental, Asia, Medio Oriente, África y Latinoamérica). El número de pacientes incluidos y la variedad regional, habla de una muestra heterogénea, probablemente representativa de la población mundial, con factores de riesgo y comorbilidades similares a otros registros multicéntricos (insuficiencia cardíaca 21.2%, hipertensión arterial 76,2%, diabetes mellitus 22.3% y antecedente de ACV o embolia previa de 21.3%) (7). Por el contrario, si se compara con la población del estudio randomizado Rocket AF, en el cual el 62% presentaba insuficiencia cardíaca, 90% hipertensión, 40% diabetes y 55% antecedente de ACV previo; es una población más sana (9). En relación a la edad, la media fue de 70,5 años, siendo comparativamente menor a la de los demás registros (75 años en el "Dresden NOAC", 74,4 en "Danish" y 73.4 en "German PMSS") (4-6). Respecto a los Scores de riesgo, la media de CHA₂DS₂ VASc fue de 3.5, similar a la de los demás registros internacionales; y el CHADS₂ de 2, siendo significativamente menor a la del Rocket AF (3.5) (9). En relación a los scores de sangrado, la media de HAS-BLED fue de 2, siendo ligeramente inferior a los registros "Danish" y "German PMSS" (2.2 y 2.6, respectivamente) (5,6).

Los eventos primarios analizados fueron los eventos adversos con requerimiento de tratamiento urgente (incluido sangrado mayor), mortalidad de todas las causas y otros eventos adversos. Los secundarios incluyeron tromboembolismos sintomáticos, tasa de adherencia, y sangrado no mayor, entre otros. A diferencia de otros registros retrospectivos, como el "Danish" y el "German

^aServicio Cardiología Clínica, Sección Cardiología Crítica, Recuperación Cardiovascular. Instituto Cardiovascular Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

PMSS”, la adjudicación de eventos fue por medio de un comité central. Esto es una gran fortaleza, ya que de esta manera existe un solo criterio para definir a los mismos, evitando la codificación de historias de manera retrospectiva, y evitando la participación de múltiples actores con multiplicidad de criterios (menor cantidad de sesgos de reporte).

La incidencia de eventos a nivel global fue baja: más del 96% de los pacientes estuvo libre de eventos en el seguimiento al año. La incidencia de sangrado mayor con requerimiento de tratamiento de emergencia fue del 1,7/100 pacientes-año, de sangrado fatal de 0,2/100 pacientes-año, sangrado cerebral 0,4 /100 pacientes-año, y gastrointestinal 0,7/100 pacientes-año, siendo este último el sangrado más frecuente. En el Rocket AF la incidencia fue significativamente mayor, observándose un sangrado mayor de 3,6/100 pacientes-año, y digestivo de 2/100 pacientes-año. Por el contrario, la incidencia de hemorragia intracranial fue similar en ambos (0,4 vs 0,05/100 pacientes-año) (9). En comparación con el registro “Dresden”, la tasa de sangrado fue también menor (1,7 vs 3 eventos /100 pacientes-año) (4). Respecto a la mortalidad del programa XANTUS, la misma fue de 1,9/100 pacientes-año, similar a la observada en el estudio aleatorizado Rocket AF (9). El motivo de la baja incidencia de eventos hemorrágicos, respecto a otros registros, no es claro. La misma no se explica por HAS BLEED, porque como se aclaró previamente, los scores son similares en los distintos estudios. La adjudicación de eventos por un comité central, tal vez pueda determinar que el número de eventos sea menor, ya que el criterio de adjudicación es más estricto que el de codificación de historias clínicas. Por último, la edad puede ser otro factor determinante, ya que en este estudio la media fue menor en comparación con los demás registros.

En relación a los eventos secundarios, se observó también una baja incidencia de eventos tromboembólicos con requerimiento de tratamiento de emergencia (1/100 pacientes-año), de ACV (0,9 eventos/100 pacientes-año) y ACV isquémico (0,6/100 pacientes-año). En comparación con otros registros, la tasa de eventos de eficacia fue similar a la observada en el estudio “Dresden” (4). Sin embargo, al comparar con el Rocket AF, las tasas en éste último fueron mayores (ACV 1,7/100 pacientes-año, y ACV isquémico 1,7/100 pacientes-año). Probablemente esta diferencia pueda ser explicada debido al gran número de comorbilidades que presentaba la población del Rocket AF, con mayores antecedentes de ACV previos y mayor score de CHA₂DS₂ VASc (9).

Como predictores de evento, lógicamente Kirchhof describió al Score CHA₂DS₂ VASc, y al clearance de creatinina (ClCr): el primero se asoció directamente, mientras que el ClCr inversamente proporcional a la tasa de eventos. En relación a la dosis de rivaroxabán, a mayor dosis

del fármaco, se observó menor tasa de eventos tromboembólicos, sangrado y mortalidad (8). Un motivo por el cual bajas dosis de DOACs se asociaron a mayor tasa de eventos hemorrágicos, puede ser la fragilidad del paciente, ya que aquellos que recibieron menores dosis de rivaroxabán que la inicialmente recomendada, probablemente presentaron mayores comorbilidades, y mayor riesgo de sangrado per se.

Otro punto a destacar en el trabajo de Kirchhof fueron las diferencias en la incidencia de eventos entre las distintas regiones. Algunas probablemente puedan ser explicadas por las características basales de la población, o la dosis y/o adherencia al rivaroxabán. En Latinoamérica se observó menor tasa de sangrado y tromboembolia, pero con mayor mortalidad (8). La baja tasa de sangrado se puede explicar por los scores de riesgo, ya que esta región presentó la menor media de HAS BLEED de todo el estudio (1,6). Respecto al aumento de la mortalidad de todas las causas, probablemente se deba a que fue una de las poblaciones más añosas, y tal vez hayan correspondido en gran medida a causas no cardiovasculares. Medio Oriente y África, al igual que Latinoamérica, presentaron alta tasa de mortalidad, probablemente en parte debido a causas no cardiovasculares, al tratarse de regiones con heterogeneidad socioeconómica.

Por el contrario, Europa Oriental presentó una de las tasas más bajas de mortalidad. Una de las explicaciones puede ser la edad, dado que fue la población más joven del estudio. Otra teoría puede estar relacionada con el rivaroxabán, ya que fueron los pacientes con mayor adherencia al tratamiento, los que utilizaron con mayor frecuencia 20 mg /día, y en menor proporción la dosis de 15 mg /día. La región de Asia, por su parte, presentó mayor incidencia de eventos tromboembólicos. Una de las teorías puede ser la baja adherencia al rivaroxabán (coincidió con la tasa de mayor abandono de medicación), o la menor dosis utilizada en Taiwán (algunos pacientes con ClCr menor a 50 ml/min recibieron 10 mg, mientras que aquellos con ClCr mayor a 50 ml/min podían recibir 15 mg/día). A la vez, fue la población que utilizó en menor proporción la dosis de 20 mg/día, la más añosa, con mayores antecedentes de tromboembolismo previo, y con los valores de CHA₂DS₂ VASc más elevados (media de 3,7). Por último, Europa occidental presentó la mayor tasa de sangrado, tal vez asociado a la edad, ya que fue una de las poblaciones más añosas del programa XANTUS (8).

El artículo original de Kirchhof fue inicialmente editorializado por Jeff Healey, quien señaló que la información brindada por este estudio ratifica la eficacia y seguridad de los DOACs en el mundo real, y representa los resultados que un médico puede esperar al utilizar estos medicamentos correctamente según normas de habilitación local y guías prácticas. Consideró además que la estadística favorable del rivaroxabán es un reflejo de la intro-

ducción exitosa de los DOACs en la práctica clínica. Respecto al menor número de eventos en comparación con los trabajos randomizados, sugirió que en parte pueden deberse al enrolamiento de pacientes de menor riesgo. En relación a las diferencias en la incidencia de eventos interregionales, Healey consideró que ayudará a los médicos de los distintos países a entender y mejorar el uso de DOACs en sus propias regiones (10).

En conclusión, el estudio de Kirchhof y colaboradores al ser el trabajo observacional prospectivo más grande de un DOAC para prevenir ACV en pacientes con FA, aporta información fundamental respecto a la seguridad y eficacia del rivaroxabán en el mundo real. El carácter multicéntrico, prospectivo y con adjudicación de eventos

mediante comité central son algunas de las fortalezas del estudio, que lo hacen aún más atractivo. A su vez, al ratificar la baja incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos a nivel global a un año, permitirá expandir el uso gradual del rivaroxabán a distintas áreas, logrando alcanzar mayores tasas de adherencia y mejores resultados clínicos, los cuales son imprescindibles para la guía de la práctica médica diaria.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Dr. Leonardo A. Seoane, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, CP: 1428, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: laseoane@icba.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazz T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213-20.
2. Nieuwlaat R, Connolly SJ. Stroke prevention in atrial fibrillation: better use of anticoagulation and new agents will lead to improved outcomes. *Heart* 2009; 95: 95-7.
3. 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.
4. Hecker J, Marten S, Keller L et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115:939-49.
5. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life Danish patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004517.
6. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:618-28.
7. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15.400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014; 129: 1568 - 76.
8. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, et al. Global prospective safety analysis of rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 141-53.
9. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 365: 863-91.
10. Healey JS. Stroke prevention in atrial fibrillation. What is real world, and what do real-world data reveal?. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 154 -55.

Lipoproteína(a) y predicción del riesgo cardiovascular en las mujeres



Nancy R. Cook, ScD, Samia Mora, MD, Paul M Ridker, MD

RESUMEN

ANTECEDENTES Aunque la lipoproteína (a) [Lp(a)] se asocia a la enfermedad cardiovascular (ECV) de nueva aparición, continúa existiendo una controversia respecto a su valor predictivo.

OBJETIVOS Este estudio examinó la asociación y la utilidad clínica de la Lp(a) en cuanto a la ECV de nueva aparición en las mujeres.

MÉTODOS Con el empleo de un ensayo turbidimétrico se determinó la Lp(a) en 3 cohortes de mujeres (estudio WHS [*Women's Health Study*] [N = 24.558], una muestra de cohorte de casos del estudio observacional WHI [*Women's Health Initiative*] [n = 1815 casos, subcohorte n = 1989] y el ensayo JUPITER [*Justification for Use of Statins in Prevention*] [n = 2569]) y en los varones del estudio JUPITER (n = 5161). En una muestra de creación procedente del estudio WHS (n = 16.400) se determinó la forma de la asociación con la ECV incidente. Estos resultados se evaluaron con los datos de validación del estudio WHS (n = 8158) y con las demás muestras de estudio. Se compararon los modelos que incluían los factores de riesgo CV tradicionales con y sin la inclusión de la Lp(a) utilizando una reclasificación del riesgo.

RESULTADOS En el estudio WHS, hubo una asociación curvilínea, con un aumento del riesgo de ECV en las mujeres con una Lp(a) >50 mg/dL, pero tan solo en aquellas que tenían un colesterol total (CT) >220 mg/dL. En la muestra de prueba del estudio WHS, hubo un cambio pequeño pero significativo en el estadígrafo C (0,790 a 0,797; p = 0,035) pero sin una mejora en las medidas de la reclasificación. Este patrón se reprodujo en las mujeres en el estudio WHI y en el ensayo JUPITER. En cambio, hubo una asociación intensa de la Lp(a) con la ECV en los varones con niveles de CT bajos en el estudio JUPITER.

CONCLUSIONES En 3 cohortes de mujeres, la Lp(a) se asoció a la ECV tan solo en las que tenían un CT alto y la mejora de la predicción fue mínima. Estos datos tienen interés en relación con la Lp(a) en la práctica clínica en las mujeres, así como en los ensayos de fármacos que reducen la Lp(a). (J Am Coll Cardiol 2018;72:287-96)

© 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] está formada por una partícula de apolipoproteína B (ApoB) unida de forma covalente con la apolipoproteína(a) a través de un solo enlace disulfuro. En las determinaciones realizadas con un método de ensayo que es independiente de

las isoformas, la Lp(a) (una variable asimétrica sesgada hacia la derecha) se asocia generalmente con los eventos vasculares incidentes de un modo curvilíneo (1) y tiene unos efectos modestos sobre la reclasificación del riesgo (2). Los estudios de aleatorización mendeliana sugieren



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



Center for Cardiovascular Disease Prevention, Divisions of Preventive Medicine and Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos. El estudio WHS (*Women's Health Study*) fue financiado por las subvenciones HL043851 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) y CA047988 del *National Cancer Institute*. Los análisis de sangre del WHS contaron con el apoyo de la Fundación Donald W Reynolds y la Fundación Leducq. El programa WHI (*Women's Health Initiative*) es financiado por el NHLBI, los *National Institutes of Health*, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., a través de los contratos HHSN268201600018C, HHSN268201600001C, HHSN268201600002C, HHSN268201600003C y HHSN268201600004C. Los análisis de sangre de la WHI contaron con el apoyo de la subvención de BAA HHSN268200960011C y la subvención HL113080 del NHLBI. El ensayo JUPITER (*Justification for Use of Statins in Prevention*) contó con el apoyo de AstraZeneca, que no intervino en modo alguno en el diseño o la realización del presente estudio. El *Quest Diagnostics Nichols Institute* realizó las determinaciones de la Lp(a) en el estudio JUPITER sin ningún coste adicional para el estudio. Este estudio fue financiado también por las subvenciones HL117861, HL136852 y K134811 del NHLBI. El Dr. Mora ha recibido subvenciones de investigación para su centro por parte de Atherotech

que las variantes genéticas asociadas a la Lp(a) elevada se asocian a los eventos vasculares (3, 4). Y a la inversa, en los casos raros de mutaciones de apolipoproteína(a) nula, en las que la Lp(a) circulante está ausente o es extremadamente baja, se ha observado una reducción del riesgo vascular (5). Estos datos contribuyen a crear la opinión emergente de que la Lp(a) puede desempeñar un papel causal en la aterotrombosis (6). Hasta la fecha, las recomendaciones clínicas para las personas que tienen niveles elevados de Lp(a) incluyen el uso de ácido acetilsalicílico y de estatinas, a pesar de que estas últimas pueden aumentar levemente los niveles de Lp(a) (7).

Sin embargo, continúa existiendo una controversia respecto a la forma de la curva de riesgo de la Lp(a) y respecto a si la Lp(a) elevada comporta un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) independiente del de los factores de riesgo tradicionales utilizados en las ecuaciones de riesgo actuales, como el colesterol total (CT), la presión arterial y, tal vez, la proteína C reactiva. Concretamente, aunque la Lp(a) predice el riesgo en las personas con un CT bajo o un colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) bajo secundarios a un tratamiento con estatinas (8, 9), continúa sin estar claro el papel de la Lp(a) como factor determinante del riesgo en los individuos con niveles lipídicos bajos de forma natural. Además, en la mayoría de los estudios, el riesgo que confiere la Lp(a) en sí se limita en gran parte a las personas que presentan los niveles más altos.

Además de la reclasificación del riesgo, es importante conocer el potencial de interacción entre los niveles de Lp(a) y los de lípidos para el diseño y la realización de los ensayos clínicos de reducción de la Lp(a). Esta cuestión ha adquirido mayor importancia con el surgimiento de nuevas estrategias que utilizan oligonucleótidos antisentido para inhibir la producción hepática de Apo(a) y reducir los niveles circulantes de Lp(a) (10, 11). Además, hay algunas evidencias similares que indican la existencia de una relación diferente de la Lp(a) con el riesgo en las mujeres en comparación con los varones (12), y ello puede producirse en parte a través de la terapia hormonal (13), si bien esta observación no ha sido uniforme (1). Por consiguiente, intentamos determinar la forma que tiene la relación de la Lp(a) con el riesgo cardiovascular así como toda posible interacción entre la Lp(a) y los lípi-

dos en 3 cohortes de mujeres: una muestra de creación procedente del estudio WHS (*Women's Health Study*); muestras de validación procedentes del estudio WHS, la WHI (*Women's Health Initiative*), y mujeres participantes en el ensayo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in prevention*); y una muestra de comparación formada por varones del ensayo JUPITER.

MÉTODOS

WOMEN'S HEALTH STUDY. El ensayo WHS fue un ensayo aleatorizado de ácido acetilsalicílico y vitamina E en 39.876 mujeres profesionales de la salud de EE. UU, que se inició en 1992 y se ha descrito en publicaciones anteriores (14, 15). Se consideraron aptas para el estudio las mujeres sin ECV ni cáncer en el momento de la inclusión. En los cuestionarios de la situación inicial se obtuvo información sobre edad, presión arterial actual, tabaquismo, diabetes y antecedentes de infarto de miocardio en los padres antes de los 60 años de edad, junto con datos sobre otras exposiciones. Las intervenciones aleatorizadas finalizaron en marzo de 2004, con una mediana de seguimiento de 10,2 años (percentiles 25, 75: 9,7, 10,6 años). Se realizó un seguimiento de las mujeres participantes hasta el final del ensayo para identificar la aparición de la ECV, que se definió en este estudio como un episodio incidente de infarto de miocardio, ictus isquémico, revascularización coronaria o muerte de causa cardiovascular. Las notificaciones de estos episodios realizadas por las propias participantes fueron validadas ("adjudicadas") por un comité de variables de valoración tras un examen de la historia clínica.

En el presente análisis se incluye a las mujeres que dispusieron de una muestra de sangre en la situación inicial y de datos completos respecto a los biomarcadores en sangre que se emplearon para la elaboración de la puntuación de riesgo de Reynolds (*Reynolds Risk Score*, RRS) (n = 24.558) (16). En las muestras de plasma se efectuaron determinaciones de Lp(a), otros lípidos, hemoglobina A1c y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) en un laboratorio central que disponía de certificación del Programa de Estandarización de Lípidos del

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ApoB** = apolipoproteína B
- C-LDL** = colesterol de lipoproteínas de baja densidad
- ECV** = enfermedad cardiovascular
- Lp(a)** = lipoproteína(a)
- MDI** = mejora de discriminación integrada
- MRN** = mejora de reclasificación neta
- RRS** = puntuación de riesgo de Reynolds (*Reynolds Risk Score*)

Diagnostics y el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (DK112940); y ha sido consultor de Amgen, Pfizer y Quest Diagnostics. El Dr. Ridker ha recibido financiación para investigación de múltiples organizaciones sin ánimo de lucro, como el NHLBI, el *National Cancer Institute*, la *American Heart Association*, la *Doris Duke Charitable Foundation*, la Fundación Leducq y la Fundación Donald W. Reynolds; también ha recibido apoyo para investigaciones iniciadas por el investigador por parte de AstraZeneca, Novartis, Pfizer y Kowa; ha recibido apoyo de investigación no económico de Amgen; consta como coinventor de patentes de las que es titular el *Brigham and Women's Hospital* relativas al uso de biomarcadores inflamatorios en la enfermedad cardiovascular que han sido licenciadas a Siemens y AstraZeneca; y ha sido consultor de investigación de Sanofi, Quintiles, AstraZeneca y Teva. La Dra. Cook ha declarado que no tiene ninguna relación que declarar que sea relevante para el contenido de este artículo.

Original recibido el 4 de diciembre de 2017; original revisado recibido el 21 de marzo de 2018, aceptado el 16 de abril de 2018.

National Heart, Lung, and Blood Institute y los *Centers for Disease Control and Prevention*. La concentración de Lp(a) se determinó con el empleo de un ensayo turbidimétrico en el analizador Hitachi 917 (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, EE. UU.), con el empleo de reactivos y calibradores de Denka Seiken (Tokio, Japón). La variabilidad de las concentraciones de Lp(a) de 17,6 y 58,1 mg/dl de un día a otro fue del 3,6% y 1,5%, respectivamente (12).

Durante el seguimiento se produjo un total de 766 eventos de ECV. A lo largo de la elaboración de la RRS, dos terceras partes de los participantes en el estudio (n = 16.400) fueron asignados aleatoriamente al conjunto de datos de creación del modelo y una tercera parte (n = 8158) se reservaron como conjunto de datos de validación independiente. Estos mismos conjuntos de creación y de prueba se han utilizado aquí para determinar y validar la forma de la asociación de la Lp(a) con la ECV.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE. Se utilizó una muestra de mujeres procedentes de la WHI como conjunto de datos de validación externa. Una muestra de cohorte de casos formada por 4000 mujeres había sido seleccionada anteriormente en el estudio observacional WHI, e incluía 2000 casos con sobremuestreo de grupos de minorías infrarrepresentadas (17). Una subcohorte de aproximadamente 2000 mujeres se emparejó según la frecuencia con los casos en lo relativo a la raza/origen étnico y los grupos de edad de 10 años. Las mujeres consideradas aptas para este análisis no tenían ningún trastorno previo de ECV, y la muestra final obtenida fue de 1815 casos y una subcohorte de 1989, de las cuales 131 pasaron a ser también casos. La variable de valoración principal para este análisis fue una variable combinada de ECV de carácter mayor, que incluía el infarto de miocardio y la muerte coronaria, el ictus isquémico y la muerte debida a causas cardiovasculares. La mediana de seguimiento en los no casos fue de 9,9 años (percentiles 25, 75: 8,6, 11,8 años).

Los análisis de laboratorio para obtener los niveles iniciales de Lp(a) así como otros parámetros lipídicos, la hemoglobina A1c y la PCRas, se determinaron previamente en esta muestra con el empleo del mismo laboratorio central y los mismos métodos de ensayo que se utilizaron para las muestras del estudio WHS (17).

ESTUDIO JUSTIFICATION FOR THE USE OF STATINS IN PREVENTION. El estudio JUPITER fue un ensayo clínico de prevención primaria, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, en el que se investigó si la rosuvastatina a dosis de 20 mg/día podía reducir la ECV incidente en 17.802 varones y mujeres asintomáticos que tenían un C-LDL <130 mg/dl y una PCRas $\geq 2,0$ mg/l (18). Los criterios de exclusión fueron el uso previo o actual de un

tratamiento hipolipemiente y el uso actual de terapia hormonal posmenopáusicas. Se incluyeron en el presente análisis muestras iniciales de 7730 participantes blancos: 2569 mujeres y 5161 varones (9). Los participantes fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 1,9 años para determinar la incidencia de eventos de la variable de valoración principal combinada de ECV formada por los eventos incidentes de infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o muerte de causa cardiovascular, con la identificación de 210 casos.

Los niveles de lípidos, apolipoproteína y PCRas se determinaron en un laboratorio central. Las concentraciones de Lp(a) se determinaron con un diseño ciego en el *Quest Diagnostics Nichols Institute* (San Juan Capistrano, California, Estados Unidos) con el empleo de un ensayo comercial (Randox Laboratories, Crumlin, Co. Antrim, Reino Unido) que no se ve afectado por las repeticiones Kringle IV tipo 2. Los valores se determinaron y se presentaron en nanomoles por litro para reflejar la concentración molar de las partículas de Lp(a) (9). Se obtuvo una conversión aproximada a miligramos por decilitro dividiendo los valores expresados en nanomoles por litro por 2,15, con un valor mínimo fijado en 10 mg/dl en estos datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Women's Health Study. El objetivo del presente análisis fue determinar si la Lp(a) puede añadirse y mejorar las actuales ecuaciones de predicción del riesgo. Intentamos definir y validar la mejor forma funcional (lineal o no lineal) para la Lp(a) en la predicción de la ECV, incluidas sus interacciones. En análisis previos del estudio WHS (16), el modelo con un mejor ajuste (modelo A) incluyó un término lineal para los niveles de Lp(a) >10 mg/dl tan solo si la ApoB era de 100 mg/dl o superior. En la misma muestra de creación procedente del estudio WHS, evaluamos también toda posible asociación no lineal de la Lp(a) con la ECV, incluidos términos lineales y de logaritmo natural para la Lp(a), *splines* de suavización y categorías de Lp(a). Examinamos también las interacciones de la Lp(a) con el colesterol total además de la ApoB. Esto se repitió con el empleo de las covariables de la RRS, el modelo de *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (19) y el modelo A de Reynolds (16). Se seleccionaron como modelos finales para cada conjunto de variables los modelos con un valor más bajo del Criterio de Información de Bayes. Dado el carácter exploratorio de estos análisis, evaluamos las mismas formas funcionales en el conjunto de datos de prueba del estudio WHS para determinar si se mantenían los mismos patrones. Por último, estimamos las relaciones con la ECV en la muestra combinada del estudio WHS (n = 24.558).

Dado que se han observado efectos diferentes del ácido acetilsalicílico según las variaciones existentes en el gen de la apolipoproteína (20), evaluamos la asociación de la Lp(a) en subgrupos definidos según la asignación aleatorizada de este fármaco. Exploramos también los resultados de los subgrupos según la asignación aleatorizada de la vitamina E, según la terapia hormonal, y en las mujeres blancas únicamente. En el estudio WHS el número de mujeres negras incluidas fue demasiado bajo para poder evaluar la relación en ese subgrupo (18 eventos en 461 mujeres).

Examinamos también si la Lp(a) conducía a una mejora de ajuste del modelo en comparación con un modelo que tenía en cuenta todos los demás factores de riesgo incluidos en la RRS o en las ecuaciones de cohortes combinadas de ACC/AHA. Examinamos los cambios en el estadígrafo C y la mejora de discriminación integrada (MDI) (21) así como los estadígrafos de reclasificación (22), incluida la prueba de calibración de la reclasificación (23); la mejora de reclasificación neta (MRN) como variable discreta, con valores de corte al 5%, 10% y 20% de riesgo a 10 años; y la MRN como variable continua (21). En todo el análisis se emplearon métodos de supervivencia y se empleó el remuestreo (*bootstrapping*) para determinar los valores de error estándar (24, 25). Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para calcular la incidencia observada de la enfermedad dentro de cada casilla reclasificada.

Women's Health Initiative. Los datos de la WHI proporcionaron una muestra aparte, de validación externa, para la forma funcional de la relación de la Lp(a) con la ECV. Se estimaron las características generales de la población en la muestra de subcohorte utilizando ponderaciones iguales a la inversa de las probabilidades de inclusión, utilizando el procedimiento de ponderación de Horvitz-Thompson (26). Examinamos las tendencias existentes en los factores de riesgo en las distintas categorías utilizando pruebas de χ^2 para la tendencia o un análisis de regresión lineal para las variables continuas.

Los modelos para la ECV se analizaron como un estudio de cohorte de casos, utilizando métodos anteriormente descritos para la regresión de riesgos proporcionales (27), con una ponderación específica para el estrato en cuanto a las observaciones según la raza/origen étnico y la edad (28). Los modelos incluyeron las mismas covariables que se han mencionado anteriormente, con la adición de la raza. Se obtuvieron los valores de error estándar corregido, utilizando estimadores *sandwich* robustos (29, 30). En la WHI se examinó también la asociación de la Lp(a) con la ECV en los subgrupos de mujeres blancas y negras. Se obtuvieron estimaciones del riesgo absoluto (31) y se utilizaron para comparar los valores predichos obtenidos en los modelos con y sin la Lp(a). Examinamos si la Lp(a) podía mejorar la utilidad

clínica de los modelos de predicción del riesgo de la ECV utilizando las mismas medidas de mejora del modelo descritas en el texto anterior, con una ponderación específica para el estrato.

Estudio *Justification for the use of statins in prevention*. Examinamos también la asociación de la Lp(a) con el riesgo de ECV en las mujeres blancas y negras por separado en el ensayo JUPITER, con el empleo de métodos similares. Las covariables idénticas en los modelos ajustados finales se incluyeron en los modelos de regresión de Cox. Se repitieron los análisis en las 3855 mujeres y varones con determinaciones de la Lp(a) que fueron asignados aleatoriamente al placebo.

En las 3 muestras, examinamos las asociaciones brutas de la Lp(a) con los factores de riesgo de ECV agrupando las variables de Lp(a) en categorías con valores de corte de 10, 25, 50 y 75 mg/dl, así como con términos continuos para la Lp(a). Dados los efectos de la terapia hormonal en los lípidos, examinamos también las asociaciones existentes entre las mujeres que lo utilizaban y las que no lo utilizaban entre las participantes en el estudio WHS y en la WHI. Dado que la terapia hormonal fue un criterio de exclusión en el ensayo JUPITER, todas las mujeres de esa cohorte eran mujeres que no utilizaban terapia hormonal. Se realizaron análisis de sensibilidad adicionales con la inclusión en el modelo de los triglicéridos, así como el colesterol total corregido respecto al colesterol de Lp(a) restando $0,30$ o $0,45 \times Lp(a)$, ya que el colesterol total incluía el colesterol de Lp(a). Todos los análisis se llevaron a cabo con el empleo del programa SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos), excepto los gráficos de *splines* suavizados que se estimaron con la función *pspline* del programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

WOMEN'S HEALTH STUDY. En las 24.558 mujeres de la muestra completa del estudio WHS, el promedio de edad era de 54 años, un 11% eran fumadoras actuales, un 2% tenían diabetes en la situación inicial y un 44% de las mujeres utilizaban una terapia hormonal en la situación inicial. Los valores medios del colesterol total y del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) fueron de 211 y 54 mg/dl, respectivamente. La distribución de la Lp(a) mostraba una gran asimetría, con una mediana de 10,5 mg/dl (percentiles 25, 75: 4,4, 32,3 mg/dl). Las características iniciales según el nivel de Lp(a) se presentan en la **tabla 1**. La edad, el porcentaje de mujeres negras y la presión arterial sistólica aumentaban con el nivel de Lp(a), al igual que ocurría con los valores de colesterol total, C-LDL, ApoB y PCRas. El uso máximo de terapia hormonal se daba en las mujeres con los niveles más

TABLA 1 Características iniciales según la Lp(a) en el Women's Health Study

	Categoría de Lp(a) (mg/dl)					Valor de p para la tendencia
	<10	10-<25	25-<50	50-<75	75+	
n	11.891	5485	3007	2499	1676	
Media de edad, años	53,9	54,3	54,4	54,3	54,8	<0,0001
Negros	0,5	1,9	4,3	3,1	5,2	<0,0001
Tabaquismo	11,5	11,2	11,7	11,1	12,6	0,49
PAS media, mm Hg	123,4	123,5	124,0	123,5	124,4	0,010
PAD media, mm Hg	76,7	76,7	77,1	76,6	77,2	0,11
Uso de antihipertensores	13,2	12,7	13,4	12,4	14,9	0,44
Diabetes	2,5	2,2	2,2	2,1	3,2	0,81
Media de HbA1c en los pacientes diabéticos, %	7,41	7,46	7,50	7,96	7,58	0,95
Terapia hormonal actual	47,0	40,0	41,2	42,2	41,7	<0,0001
Antecedentes familiares de IM	12,3	12,5	13,2	13,3	16,2	<0,0001
Media de colesterol total, mg/dl	206,9	211,9	213,4	218,8	227,9	<0,0001
Media de colesterol LDL, mg/dl	118,8	125,7	126,7	130,4	138,8	<0,0001
Media de colesterol HDL, mg/dl	54,0	53,4	53,6	54,3	54,6	0,26
Media de ApoB, mg/dl	100,1	103,9	105,4	108,1	115,8	<0,0001
Media de ApoA1, mg/dl	151,9	149,6	149,9	151,0	152,7	0,28
Media geométrica de PCRas, mg/l	1,85	1,76	1,81	1,95	2,01	0,0068
Asignación aleatoria a ácido acetilsalicílico	49,6	50,7	50,2	49,8	50,1	0,64
Asignación aleatoria a vitamina E	49,4	50,6	49,8	50,8	50,6	0,18

Los valores corresponden a % salvo que se indique lo contrario.
Apo = apolipoproteína; PAD = presión arterial diastólica; HbA1c = hemoglobina A1c; HDL = lipoproteínas de alta densidad; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a); IM = infarto de miocardio; PAS = presión arterial sistólica.

bajos de Lp(a). El colesterol HDL y la apolipoproteína A1 no mostraron una asociación con la Lp(a).

En el conjunto utilizado para el desarrollo, en el que se usaron las covariables de la RRS, la Lp(a) mostró una relación lineal directa con la ECV ($p < 0,0001$) (tabla 1 online). Aunque una transformación logarítmica normalizó la distribución de la Lp(a), la asociación con la ECV se debilitó, tal como indica el valor de X^2 inferior y el Criterio de Información de Bayes más alto (figura 1 online). La asociación mostró una cierta falta de linealidad en los niveles inferiores, y una asociación lineal más intensa con la ECV en las mujeres con niveles de Lp(a) >10 mg/dl. Sin embargo, esto variaba según el nivel de colesterol total, y se observó que era más intenso (Criterio de Información de Bayes más bajo) en las mujeres con niveles de colesterol total >220 mg/dl. Hubo una asociación significativa entre la Lp(a) y el colesterol total ($p = 0,016$), con una asociación que se ponía de manifiesto tan solo en las mujeres con un colesterol total >220 mg/dl (tabla 2 online). La *hazard ratio* aumentaba en las diversas categorías de Lp(a) tan solo en las mujeres con un CT >220 mg/dl (tabla 3 online). Estas relaciones se daban al usar las covariables de la RRS o las de ACC/AHA. Al sustituir las medidas del colesterol por las apolipoproteínas A1 y B, la asociación anteriormente determinada con la ApoB mostró una asociación intensa.

Las asociaciones comentadas en el texto anterior se reprodujeron en los datos del conjunto de prueba del estudio WHS. Nuevamente, la asociación de la Lp(a) fue máxima en las mujeres con niveles de >10 mg/dl y con un CT >220 mg/dl (tabla 1 online). La pendiente para la Lp(a) fue nula en las mujeres con niveles bajos de CT (tabla 2 online), con poca tendencia en las diversas categorías (tabla 3 online). En las mujeres con un CT elevado, los valores estimados de *hazard ratios* fueron similares, aunque ligeramente atenuados, en comparación con las estimaciones realizadas en la muestra de creación.

Las estimaciones finales en la muestra total del estudio WHS se presentan en la tabla 2 y en el panel A de la ilustración central. En las mujeres con un CT alto, el riesgo de ECV aumentaba en un 8% por cada 10 mg/dl de Lp(a) utilizando las covariables de la RRS (intervalo de confianza del 95%: 6% a 10%; $p < 0,0001$). En comparación con las mujeres con una Lp(a) <10 mg/dl, las que tenían niveles ≥ 75 mg/dl presentaban un riesgo de ECV de más del doble. En la figura 1A y 1B se muestran las curvas *spline* de los valores de *hazard ratio* en las mujeres con un CT >220 mg/dl y <220 mg/dl. El riesgo aumentaba a los niveles de 50 mg/dl y superiores en las mujeres con lípidos elevados. En las figuras 2A y 2B online se muestran curvas similares en las mujeres con niveles altos y bajos de ApoB. Aunque los niveles de Lp(a) fueron ligeramente mayores en las mujeres con valores elevados de CT o ApoB, había un solapamiento considerable, tal como se muestra en las figuras 3A a 3D online, tanto en la escala original como en la escala logarítmica natural. Se observaron resultados similares en los subgrupos definidos según la asignación aleatorizada a las intervenciones farmacológicas de ácido acetilsalicílico y vitamina E y en las mujeres blancas consideradas por separado (tabla 4 online), si bien las estimaciones se vieron algo atenuadas en las mujeres asignadas aleatoriamente a la administración de ácido acetilsalicílico (p para la interacción = 0,096). Se observaron tendencias similares en las mujeres que utilizaban y las que no utilizaban terapia hormonal en la situación inicial (tabla 4 online), y al incluir en las ecuaciones los triglicéridos o el colesterol total corregido (tabla 5 online).

Consideramos también las medidas de mejora del modelo al añadir los términos de Lp(a) a los modelos con las covariables de la RRS, tanto en la muestra de prueba sola (tabla 3) como en los datos completos del estudio WHS (tabla 6 online). Los resultados obtenidos en el conjunto de prueba del estudio WHS mostraron poca mejora. Aunque hubo una mejora pequeña pero significativa de 0,007 en el estadígrafo C al añadir la Lp(a) a las variables de Reynolds o de ACC/AHA, la reclasificación no mejoró. Los valores para la MRN como variable discreta fueron negativos y los de MRN y MDI como variables continuas no

TABLA 2 Asociación de la Lp(a) con la ECV utilizando la variable continua (por 10 mg/dl) o por categorías, con un ajuste respecto a las covariables de la RRS o las de ACC/AHA en la muestra completa del estudio WHS

	Total	Casos	Beta	Valor de p	HR	IC
Vars + de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	15.174	344	0,0048	0,81	1005	0,965-1,046
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	9384	422	0,0807	<0,0001	1084	1,060-1,108
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	19.188	497	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	2079	71	-0,102	0,45	0,903	0,694-1,176
25 a <50 mg/dl	1197	48	0,091	0,57	1,095	0,803-1,494
50 a <75 mg/dl	1145	71	0,636	<0,0001	1,889	1,448-2,465
75+ mg/dl	949	79	0,813	<0,0001	2,254	1,746-2,910
Vars + de ACC/AHA						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	15.174	344	0,0061	0,77	1,006	0,967-1,047
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	9384	422	0,0829	<0,0001	1,086	1,063-1,111
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	19.188	497	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	2079	71	-0,134	0,32	0,874	0,671-1,140
25 a <50 mg/dl	1197	48	0,092	0,56	1,097	0,804-1,496
50 a <75 mg/dl	1145	71	0,638	<0,0001	1,892	1,451-2,467
75+ mg/dl	949	79	0,818	<0,0001	2,266	1,756-2,925
VARIABLES + de modelo A de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB <100 mg/dl)	12.320	221	0,0061	0,83	1,006	0,952-1,064
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB ≥100 mg/dl)	12.238	545	0,0624	<0,0001	1,064	1,042-1,087
Categorías de Lp(a) para la ApoB ≥100 mg/dl						
Ref.	17.611	428	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	2744	99	-0,109	0,35	0,897	0,715-1,126
25 a <50 mg/dl	1608	63	0,030	0,83	0,971	0,739-1,275
50 a <75 mg/dl	1425	92	0,551	<0,0001	1,735	1,373-2,192
75+ mg/dl	1170	84	0,566	<0,0001	1,762	1,379-2,251

Ref. = individuos con CT <220 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl. Ref.* = individuos con ApoB <100 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl.
ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la tabla 1.

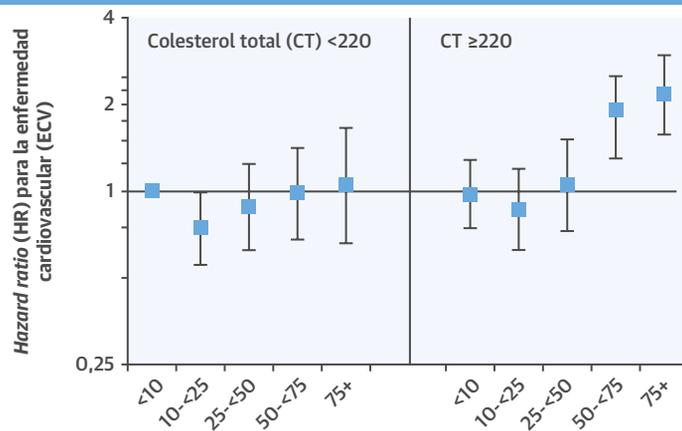
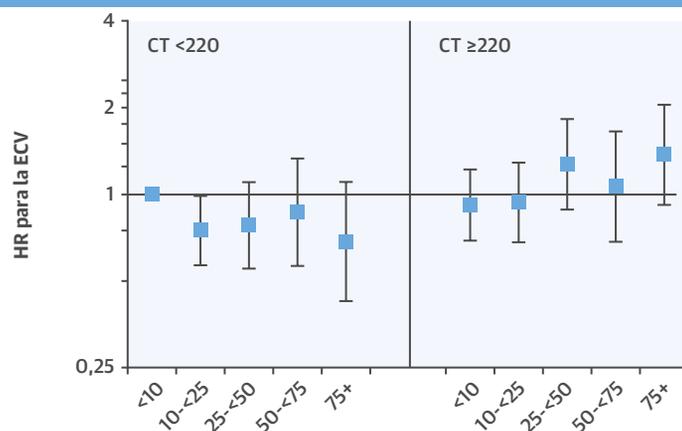
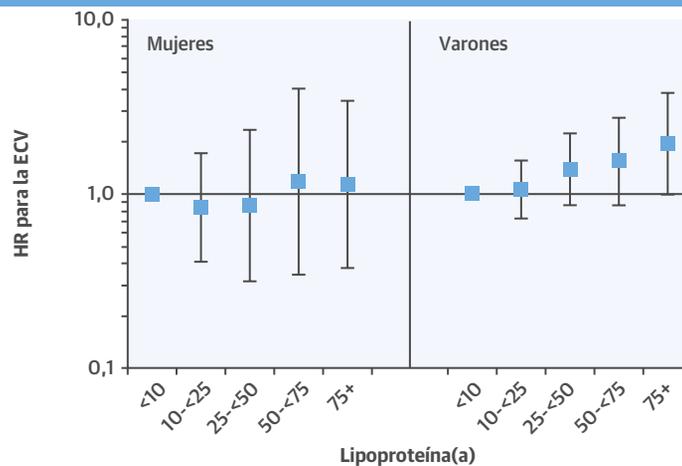
fueron significativos (tabla 3). Se obtuvieron resultados similares al incluir solamente las mujeres con valores lipídicos elevados (tabla 7 online), si bien la MRN como variable continua fue mayor y significativa, lo cual reflejaba una asociación más intensa en esas mujeres.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE. En la tabla 8 online se muestran las características iniciales de la muestra de cohorte de casos de la WHI, reponderada para reflejar la cohorte completa. En la muestra de subcohorte, el promedio de edad fue de 63 años en la situación inicial, un 7% de las mujeres eran negras, un 6% eran fumadoras actuales, un 4% tenían diabetes y un 48% utilizaban terapia hormonal. No se observó asociación alguna de la Lp(a) con la edad en esta muestra, pero hubo tendencias significativas con la raza, la presión arterial diastólica, el uso de estatinas, la terapia hormonal, el colesterol total y la ApoB.

En la muestra de la WHI, se observó una interacción similar de la Lp(a) con el CT (p = 0,005) (tabla 4, panel B de la Ilustración central). No hubo ninguna asociación de la Lp(a) con la ECV en las mujeres con niveles bajos de CT o ApoB (tabla 9 online), pero sí una relación lineal directa

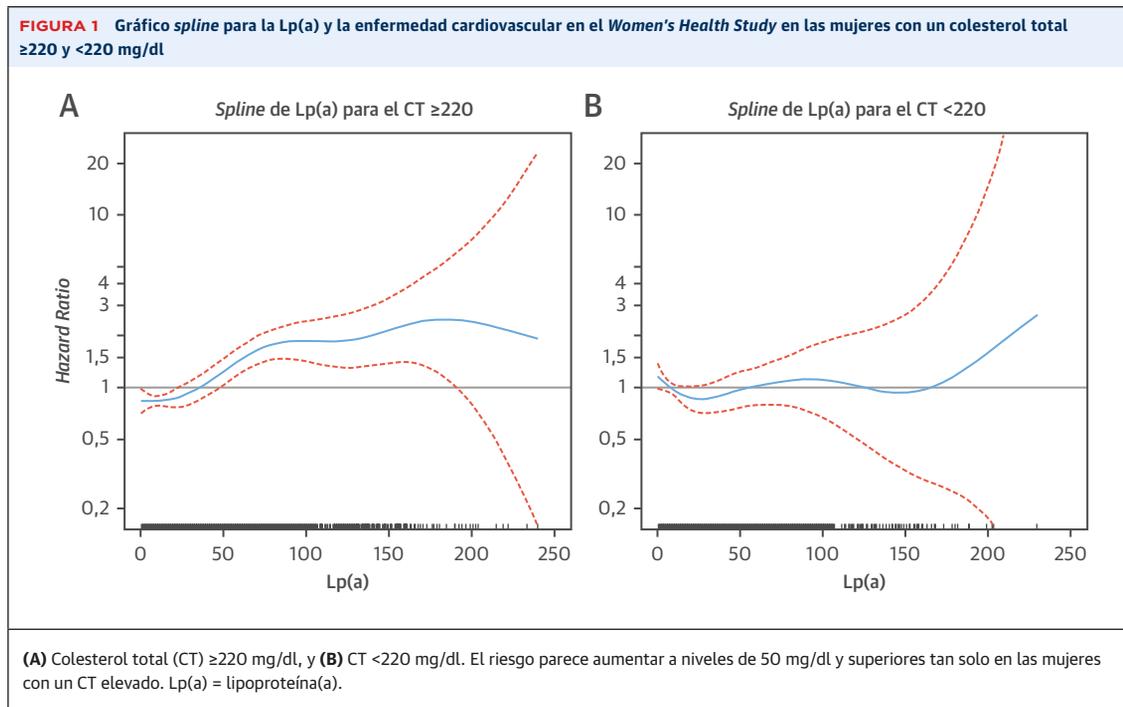
en los diversos niveles de Lp(a) >10 mg/dl en las mujeres con niveles elevados de CT o ApoB, con un aumento del 4,3% por cada 10 mg/dl de Lp(a), utilizando las covariables de la RRS. En comparación con las mujeres con niveles <10 mg/dl, las que tenían niveles de 75 mg/dl o superiores mostraban un aumento del riesgo de ECV. Lo mismo sucedía al utilizar los demás conjuntos de covariables. No hubo interacciones significativas según la raza ni según la terapia hormonal en estos datos (datos no presentados). Al examinar las medidas de ajuste del modelo, se observó una MRN como variable continua significativa, pero hubo poca mejora en las demás medidas en la muestra de la WHI (tabla 5). Al limitar el análisis a las mujeres con lípidos altos (tabla 10 online), la MDI, pero no la MRN como variable discreta ni el estadígrafo C, sugirió también una mejora.

ESTUDIO JUSTIFICATION FOR THE USE OF STATINS IN PREVENTION. Dados los requisitos exigidos para la inclusión en el ensayo JUPITER en cuanto al C-LDL, la mayor parte de los participantes (94%) tenían un colesterol total <220 mg/dl, aunque la proporción de participantes con niveles superiores difería en los hombres

Ilustración central Asociación de la lipoproteína(a) por categorías con la enfermedad cardiovascular incidente**A****Women's Health Study****B****Women's Health Initiative****C****Justification for Use of Statins in Prevention**

Cook, N.R. et al, J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):287-96.

Asociación (A) según el nivel de colesterol total (CT) en el estudio WHS (*Women's Health Study*), (B) según el CT en la WHI (*Women's Health Initiative*), y (C) en las mujeres y varones con un CT <220 mg/dl en el ensayo JUPITER (*Justification for Use of Statins in Prevention*). El riesgo parece aumentar a niveles de 50 mg/dl y superiores tan solo en las mujeres con valores de lípidos elevados en los 3 estudios. ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio.



(3%) y las mujeres (10%). Ninguno de los participantes estaba utilizando una terapia hormonal ni tenía diabetes en la situación inicial. Las características iniciales de la cohorte de análisis de la Lp(a) se han publicado ya con anterioridad (9). De forma resumida, la media de edad fue de 66 años, un 67% eran varones y un 14% eran fumadores actuales en la situación inicial. La mediana de la Lp(a) inicial fue de 10,7 mg/dl (percentiles 25, 75: 4,7, 23,3 mg/dl), con niveles ligeramente mayores en las mujeres en comparación con los hombres (mediana 12,1 mg/dl frente a 10,2 mg/dl; $p < 0,0001$).

En los varones del ensayo JUPITER, hubo una asociación lineal de la Lp(a) con la ECV, tal como se ha descrito anteriormente (tabla 9 online) (9). En las mujeres, la asociación se atenúa, sobre todo en las que tenían un colesterol total < 220 mg/dl, si bien esta diferencia entre los sexos no alcanzaba significación estadística debido al bajo número de casos. Aunque hubo una tendencia apreciable en el riesgo según la categoría de Lp(a) en los varones incluso con niveles de CT bajos, esta tendencia no se observó en las mujeres (panel C de la **ilustración central**). Tal como se aprecia en la **tabla 9 online**, los valores de *hazard ratios* en las categorías más altas de Lp(a) se atenúan cuando se excluyen los participantes con un colesterol elevado, pasando de 1,55 y 1,26 para la Lp(a) de 50 a < 75 mg/dl y 74+ mg/dl, respectivamente, a 1,19 y 1,14. Al igual que en el estudio WHS y en la WHI, el riesgo de ECV en las mujeres pareció ser en general inferior en la categoría de 10 a 25 mg/dl de Lp(a) en comparación

TABLA 3 Estadígrafos de mejora del modelo en la muestra de prueba del estudio WHS (n = 8158)

	RRS	Variables de ACC/AHA	Modelo A de RRS
	Lp(a) (si > 10 mg/dl y CT ≥ 220 mg/dl)	Lp(a) (si > 10 mg/dl y CT ≥ 220 mg/dl)	Lp(a) (si > 10 mg/dl y ApoB ≥ 100 mg/dl)
RC			
Estadígrafo χ^2 sin la Lp(a)	8,76	10,89	8,11
(valor de p)	(0,56)	(0,37)	(0,42)
Estadígrafo χ^2 con la Lp(a)	5,49	8,35	10,30
(valor de p)	(0,86)	(0,60)	(0,24)
Cat. de MRN *	-0,0023	-0,0045	-0,0309
IC	-0,0589 a 0,0565	-0,0564 a 0,0452	-0,0789 a 0,2157
(valor de p)	(0,94)	(0,86)	(0,21)
MRN > 0	0,0652	0,0989	0,0625
IC	-0,0425 a 0,1954	-0,0070 a 0,2378	-0,0399 a 0,2017
(valor de p)	(0,31)	(0,13)	(0,32)
MDI	0,0030	0,0025	0,0011
IC	-0,0018 a 0,0094	-0,0019 a 0,0095	-0,0027 a 0,0065
(valor de p)	(0,30)	(0,33)	(0,61)
C sin Lp(a)†	0,7895	0,7863	0,7892
C con Lp(a)	0,7967	0,7937	0,7913
Diferencia de C	0,0071	0,0074	0,0021
IC	0,0005 a 0,0158	0,0012-0,0168	-0,0023 a 0,0087
(valor de p)	(0,035)	(0,039)	(0,42)

* Categorías basadas en un riesgo a 10 años del 5%, 10% y 20% (extrapolado a partir de 8 años). † Basado en la supervivencia a 8 años.

MDI = mejora de discriminación integrada; MRN = mejora de reclasificación neta; RC = estadígrafo de calibración de reclasificación; RRS = puntuación de riesgo de Reynolds (*Reynolds Risk Score*); otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

con las de la categoría de Lp(a) <10 mg/dl, si bien esto no alcanzó significación estadística. Los resultados fueron más variables en las mujeres asignadas al grupo de placebo en el ensayo JUPITER (figura 4 online).

DISCUSIÓN

Aunque la Lp(a) se asocia generalmente a la incidencia de la ECV, con un riesgo que aumenta especialmente a los niveles >~50 mg/dl (1), nuestros datos obtenidos en 3 cohortes sugieren que la relación puede ser algo más compleja en las mujeres. Durante el desarrollo de la RRS en las mujeres (16), observamos una interacción significativa de los valores iniciales de Lp(a) y colesterol total, que se reprodujo luego en las mujeres de la WHI y fue similar en el ensayo JUPITER. Aunque se apreció un aumento del riesgo con la Lp(a) en las mujeres con niveles de lípidos más altos, indicados aquí por un colesterol total de 220 mg/dl o superior, esto no se observó en las que tenían niveles inferiores. Esta anomalía no parece explicarse por el uso de una terapia hormonal y no se dio en los varones del ensayo JUPITER. En análisis previos del estudio JUPITER se utilizó un modelo basado en el lo-

garitmo natural de la Lp(a), con el que se observó una capacidad de predicción inferior en el estudio WHS (tabla 1 online, figura 1 online). En esos análisis no se observó una diferencia entre los sexos, pero la muestra no se limitó a los individuos con un colesterol más bajo (9). En las mujeres con un colesterol total más alto de los estudios WHS y WHI, el valor mínimo del riesgo se da en valores próximos a los niveles de Lp(a) de 10 a 25 mg/dl, y el riesgo aumenta a niveles de alrededor de 50 mg/dl y superiores. La *Emerging Risk Factors Collaboration* observó un aumento similar que se iniciaba a un valor próximo a 50 mg/dl (1). Aunque estos autores no observaron diferencias entre hombres y mujeres, se sugirió un efecto inferior en los individuos con valores más altos de HDL, lo cual sería coherente con estos resultados en las mujeres.

Creemos que nuestros datos tienen consecuencias importantes por lo que respecta al uso de la Lp(a) en la predicción del riesgo, y sugieren un papel limitado de la Lp(a), como mínimo en las mujeres de menor riesgo en prevención primaria. Aunque hubo algunos indicios de mejora en la serie completa de datos, los resultados obtenidos en el subconjunto de creación pueden haber

TABLA 4 Asociación de la Lp(a) con la ECV utilizando la variable continua (por 10 mg/dl) o por categorías, con un ajuste respecto a las covariables de la RRS o las de ACC/AHA en la muestra de la WHI

	Subcohorte	Casos	Beta	Valor de p	HR	IC
Vars + de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	881	820	-0,0313	0,15	0,969	0,928-1,012
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	1108	995	0,0407	0,007	1,042	1,011-1,073
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	1322	1191	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	317	257	0,04166	0,73	1,043	0,825-1,318
25 a <50 mg/dl	147	151	0,36133	0,016	1,435	1,070-1,925
50 a <75 mg/dl	101	102	0,17286	0,376	1,189	0,811-1,743
75+ mg/dl	102	114	0,42690	0,014	1,532	1,091-2,152
Vars + de ACC/AHA						
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT <220 mg/dl)	881	820	-0,0300	0,17	0,970	0,930-1,013
Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)	1108	995	0,0419	0,0051	1,043	1,013-1,074
Categorías de Lp(a) para el CT ≥220 mg/dl						
Ref.	1322	1191	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	317	257	0,01801	0,88	1,018	0,809-1,282
25 a <50 mg/dl	147	151	0,31708	0,034	1,373	1,025-1,840
50 a <75 mg/dl	101	102	0,19965	0,26	1,221	0,860-1,734
75+ mg/dl	102	114	0,38929	0,022	1,476	1,057-2,061
Variables + de modelo A de RRS						
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB <100 mg/dl)	1073	929	-0,0200	0,31	0,980	0,943-1,019
Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB ≥100 mg/dl)	916	885	0,0381	0,015	1,039	1,007-1,071
Categorías de Lp(a) para la ApoB ≥100 mg/dl						
Ref.*	1429	1266	0	—	1,00	—
10 a <25 mg/dl	259	210	-0,06795	0,60	0,934	0,727-1,201
25 a <50 mg/dl	123	144	0,24528	0,13	1,278	0,933-1,750
50 a <75 mg/dl	87	90	0,10699	0,60	1,113	0,749-1,653
75+ mg/dl	91	104	0,36637	0,041	1,442	1,014-2,051

Ref. = individuos con CT <220 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl. Ref.* = individuos con ApoB <100 mg/dl o Lp(a) <10 mg/dl.
Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

pecado de optimistas. Los cambios en el estadígrafo C observados aquí fueron muy pequeños (0,790 a 0,797 en el estudio WHS) y no observamos ninguna mejora en las medidas de la reclasificación en nuestras muestras de validación procedentes de los estudios WHS y WHI. Aunque la MRN como variable continua sugirió una mejora en la muestra de la WHI, se ha observado que esta medida refleja la asociación con el resultado más que una mejora del modelo (32). Reconocemos que otros autores han observado una mejora en la estratificación del riesgo con la Lp(a) en los individuos del grupo de riesgo intermedio (33), pero esta estimación debe corregirse respecto al sesgo, ya que puede haber una mejora aparente a pesar de que la asociación sea nula (34, 35). Al aplicarla a estos resultados publicados, la corrección por el sesgo redujo la MRN intermedia a -15,9% para el modelo de ACC/AHA y a -4,91% para el modelo del SCORE, lo cual indica un peor ajuste al añadir la Lp(a), posiblemente a causa de un sobreajuste del modelo. En consecuencia, como mínimo según lo indicado por los datos actualmente disponibles, no creemos que haya argumentos sólidos para añadir la Lp(a) a los algoritmos estándares de predicción del riesgo en las mujeres.

Pensamos que nuestros datos pueden tener consecuencias también para el diseño y la realización de los ensayos en los que se evalúa la reducción de la Lp(a) como un posible nuevo método para reducir las tasas de eventos cardiovasculares. Aunque parece claro que resulta óptimo incluir los dos sexos en cualquier ensayo programado de reducción de la Lp(a), puede ser preciso considerar la potencia estadística basándose en la inclusión de cada sexo, si los diseños de ensayos de grupos paralelos se basan en el “riesgo residual de la Lp(a)”. Son relativamente pocos los individuos con una Lp(a) elevada que no estarán siendo tratados ya con estatinas, por lo que nuestros datos que indican poco aumento del riesgo en las mujeres sin una hiperlipidemia concomitante pueden tener interés a la hora de examinar los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos, como mínimo en poblaciones de atención primaria. Nuestros datos indicaban que la terapia hormonal no modificaba el aumento del riesgo de ECV en niveles de Lp(a) por encima de unos 50 mg/dl y superiores y ello sugiere que en los ensayos clínicos no es necesario excluir a las mujeres que utilizan una terapia hormonal.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestro análisis se ve limitado por el hecho de que los estudios WHS y WHI no utilizaron las determinaciones molares de partículas completas de la Lp(a), que son el patrón de referencia internacional. Sin embargo, los análisis utilizados en el ensayo JUPITER se expresaron en nmol/l y se convirtieron mediante una constante. Los resultados obtenidos fueron similares, y ello sugiere que el tipo de ensayo no ex-

TABLA 5 Estadígrafos de mejora del modelo en la muestra de la WHI (n = 1989)

	Lp(a) (si >10 mg/dl y CT ≥220 mg/dl)		Lp(a) (si >10 mg/dl y ApoB ≥100 mg/dl)
	Vars de RRS	Vars de AHA/ACC	Vars de modelo A
Cat de MRN*	0,0050	0,0141	0,0069
IC	-0,0126 a 0,0234	-0,0015 a 0,0268	-0,0079 a 0,0218
(valor de p)	(0,55)	(0,052)	(0,35)
MRN >0	0,1006	0,1345	0,0523
IC	0,0160 a 0,1767	0,0668 a 0,2188	-0,0143 a 0,1336
(valor de p)	(0,0089)	(0,0005)	(0,19)
MDI	0,00074	0,00147	0,00059
IC	-0,00057 a 0,00227	0,00049 a 0,00290	-0,00051 a 0,00193
(valor de p)	(0,27)	(0,012)	(0,31)
C sin Lp(a)†	0,77420	0,77434	0,76544
C con Lp(a)	0,77529	0,77548	0,76667
Diferencia en C	0,00109	0,00114	0,00123
IC	-0,00340 a 0,00231	-0,00037 a 0,00240	-0,00012 a 0,00269
(valor de p)	(0,12)	(0,12)	(0,090)

* Categorías basadas en un riesgo a 10 años del 5%, 10% y 20% (extrapolado a partir de 8 años). † Área bajo la curva operativa del receptor, basada en la supervivencia a 8 años.
Abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 3.

plica estos efectos. Sin embargo, se produjeron muy pocos eventos en las mujeres con un CT bajo y una Lp(a) alta en el ensayo JUPITER. Además, dado que examinamos si la Lp(a) mejora la predicción del riesgo en mujeres de prevención primaria que generalmente tienen un riesgo inferior; no podemos descartar que la Lp(a) pueda desempeñar un papel como medida clínica de posible utilidad en las mujeres con una ECV establecida o en las que tienen antecedentes familiares importantes de ECV prematura.

CONCLUSIONES

En las cohortes de mujeres del estudio WHS y de la WHI, observamos que la Lp(a) se asociaba a la ECV tan solo en aquellas que tenían unos niveles elevados de colesterol total. Sin embargo, no encontramos tampoco ninguna relación en las mujeres del ensayo JUPITER, y los datos contrastan con los de los varones. Además, la mejora en la predicción del riesgo fue mínima en las muestras de validación independientes, lo cual sugiere que el *screening* sistemático respecto a la Lp(a) puede tener una utilidad limitada en las mujeres en prevención primaria. Estos datos tienen también posibles implicaciones respecto a los criterios de inclusión en los ensayos clínicos de los fármacos reductores de la Lp(a).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Nancy R. Cook, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 900 Commonwealth Avenue East, Boston, Massachusetts 02215-1204, Estados Unidos. Correo electrónico: ncook@rics.bwh.harvard.edu. Twitter: @BrighamWomens

PERSPECTIVAS

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

En las mujeres, la asociación de los niveles de Lp(a) con el riesgo cardiovascular es evidente tan solo en las que tienen unos niveles elevados de colesterol total en suero, lo cual sugiere que, en las mujeres, la determinación de la Lp(a) puede tener un papel limitado.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar las diferencias asociadas al sexo en la utilidad de las estrategias de reducción de los niveles circulantes de Lp(a).

BIBLIOGRAFÍA

1. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al., for the Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
2. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851-60.
3. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-28.
4. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9.
5. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, et al. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2095-9.
6. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
7. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2016;10:594-603.
8. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2902-8.
9. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635-42.
10. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472-83.
11. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239-53.
12. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363-70.
13. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:124-31.
14. Rexrode KM, Lee IM, Cook NR, Hennekens CH, Buring JE. Baseline characteristics of participants in the Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9:19-27.
15. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
16. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA* 2007;297:611-9.
17. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012;125:1748-56, S1-11.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
19. 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.
20. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis* 2009;203:371-6.
21. Pencina MJ, D'Agostino RBS, D'Agostino RBJ, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new biomarker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *StatMed* 2008;27:157-72.
22. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circ* 2007;115:928-35.
23. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150:795-802.
24. Chambless LE, Cummins CP, Cui G. Several methods to assess improvement in risk prediction models: extension to survival analysis. *Stat Med* 2010;30:22-38.
25. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
26. Horvitz DG, Thompson DJ. A generalization of sampling without replacement from a finite universe. *J Amer Statist Assoc* 1952;47:663-85.
27. Barlow WE. Robust variance estimation for the case-cohort design. *Biom* 1994;50:1064-72.
28. Borgan Ø, Langholz B, Samuelsen SO, Goldstein L, Pogoda J. Exposure stratified case-cohort designs. *Lifetime Data Anal* 2000;6:39-58.
29. Therneau TM, Li H. Computing the Cox model for case cohort designs. *Lifetime Data Anal* 1999;5:99-112.
30. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izuma S. Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1165-72.
31. Langholz B, Jiao J. Computational methods for case-cohort studies. *Comp Stats Data Analysis* 2007;51:3737-48.
32. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens AC, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol* 2012;176:473-81.
33. Verbeek R, Sandhu MS, Hovingh GK, et al. Lipoprotein(a) improves cardiovascular risk prediction based on established risk algorithms. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1513-5.
34. Paynter NP, Cook NR. A bias-corrected net reclassification improvement for clinical subgroups. *Med Decis Making* 2013;33:154-62.
35. Paynter NP, Cook NR. Adding tests to risk based guidelines: evaluating improvements in prediction for an intermediate risk group. *BMJ* 2016;354:i4450.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, colesterol, sexo, lipoproteínas, reclasificación, predicción del riesgo

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

COMENTARIO EDITORIAL

Lipoproteína(a): ¿Factor de riesgo más allá del colesterol en mujeres?

Marcia M. Barbosa^a, Antonio Luiz P. Ribeiro^b, Maria do Carmo P. Nunes^b

En los últimos años hubo avances importantes en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Pero, a pesar de estos avances y de las campañas desarrolladas por las sociedades internacionales, como la World Heart Federation, American Heart Association, Sociedad Interamericana de Cardiología, entre otras, para concientizar a la población sobre los factores de riesgo para las ECV, éstas siguen siendo la principal causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres. Mucho se ha logrado, pero la tarea de disminuir los factores de riesgo es inmensa! Y las mujeres representan un capítulo aparte, ya que suelen tener más factores de riesgo, como hipertensión, diabetes, obesidad, etc. y también, en general, son menos representadas en los estudios que investigan ECV.

Las alteraciones lipídicas representan un importante factor de riesgo para las ECV. Hay 4 categorías clínicas de dislipemias: (i) aumento del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), (ii) bajos niveles de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), (iii) triglicéridos elevados y (iv) lipoproteína(a) [Lp(a)] elevada. La cantidad de Lp(a) en el colesterol representa un 30-40% del total de Lp(a) y la medida del colesterol LDL incluye el colesterol de la Lp(a) (1).

Lp(a) está compuesta por una apolipoproteína (B) que contiene una partícula LDL-like, ligada por covalencia a una glicoproteína(a) *plasminógeno-like* [apo(a)] (2).

La apo(a) tiene su tamaño y polimorfismo determinados genéticamente y se relaciona inversamente con el tamaño de la Lp(a). Estudios aleatorizados mendelianos han demostrado que las variantes genéticas asociadas a Lp(a) elevada y apo(a) baja; están asociadas a una mayor prevalencia de enfermedad coronaria y estenosis aórtica calcificada (EAoC) (1).

La Lp(a) representa un factor de riesgo altamente prevalente para ECV y EAoC. Los niveles asociados a aterosclerosis generalmente son descritos como >30 mg/dl o >75 nmol/l (3), encontrándose en el 20%- 30% de la po-

blación (4,5). Pero aún se desconoce si los niveles de riesgo son diferentes entre etnias diversas. Más de 1 billón de personas en el mundo tienen niveles elevados de Lp(a).

La Lp(a) es un factor de riesgo para ECV, pero su control en prevención primaria y secundaria de recurrencia de eventos cardiovasculares, no está establecido. Estos y mucho otros interrogantes existen en el conocimiento de la fisiopatología, epidemiología como así también, en determinar si se debe tratar la Lp(a) elevada y de qué manera. Se desconoce si los niveles de Lp(a) que representan riesgo son diferentes para las ECV y la EAoC. Los niveles de Lp(a) en poblaciones de alto riesgo para ECV aún no han sido investigados (3).

Se están evaluando terapias específicas enfocadas en las ECV y EAoC, mediadas por la Lp(a), pero hay poco establecido en términos de descenso de sus niveles. No se sabe si poblaciones de alto riesgo de ECV se beneficiarían con terapias de disminución de los niveles de Lp(a). Tampoco está establecido si las dietas con bajos niveles de grasas saturadas y las estatinas pueden incrementar Lp(a), o el mecanismo por lo cuál la niacina disminuye sus niveles.

La evidencia proviene principalmente de estudios fisiopatológicos, genéticos y epidemiológicos que evalúan el valor real de las Lp(a) como factor de riesgo para las ECV y EAoC.

El estudio recientemente publicado por Cook *et al.* (6) evaluó el valor de la Lp(a) en la predicción de riesgo, y se enfocó en el estudio de las mujeres. Fueron evaluados 3 cohortes de mujeres: WHS (Women's Health Study -24558 mujeres), el WHI (Women's Health Initiative - 1815 mujeres) y hombres (5161) y mujeres (2569) del Estudio JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention).

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre Lp(a) y el riesgo cardiovascular, acorde a los factores de riesgo tradicionales utilizados en las guías actuales. Además de estimar el valor de agregar Lp(a) a un modelo que incluye los marcadores de riesgo estableci-

^aHospital Socor, Belo Horizonte, Brasil; ^bHospital das Clínicas e Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

dos para ECV, también se valoró, mediante la medición estadística C, la mejora usando la discriminación integrada (IDI) y la mejora de la reclasificación neta (NRI), sea con NRI continuo o con puntos de corte de 5%, 10% y 20% de riesgo en 10 años. El modelo de predicción se desarrolló en un subgrupo del estudio WHS (2/3 de los participantes del estudio - n = 16.400), y fue validado en el tercio restante de los pacientes del estudio (n = 8,158), como un conjunto de datos de validación independiente. El modelo de predicción también se probó en otras 2 cohortes (WHI y mujeres del estudio JUPITER). Posteriormente, se realizó una muestra comparativa de hombres del estudio JUPITER.

Los resultados demuestran una interacción constante entre el colesterol Lp(a) y la ECV entre las mujeres inscritas en los estudios WHI y WHS que tenían concentraciones de Lp(a) > 50 mg / dl y colesterol total > 220 mg / dl. *Spline plot* para Lp(a) y ECV en las mujeres del estudio WHS mostró que el riesgo parece aumentar en mujeres con niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dl, pero solo entre aquellas con colesterol total alto. Sin embargo, se encontró una fuerte asociación de Lp(a) con ECV entre hombres con niveles bajos de colesterol total en el estudio JUPITER. Aunque hubo una mejora significativa (0,007 en la estadística C) cuando se agregó la Lp(a) a los modelos que incluyen los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (variables de Reynolds o ACC / AHA), no hubo mejoría en la reclasificación. Los valores para el NRI categórico fueron negativos y no fueron significativos para el NRI continuo y la IDI.

Este estudio es un ejemplo importante del valor de los nuevos métodos para evaluar el valor pronóstico de los nuevos factores en la predicción del riesgo (7).

Más que una relación significativa con el resultado, un nuevo factor de riesgo relevante debería mejorar la reclasificación de los pacientes, es decir, permitir la clasificación correcta de aquellos que presentaron el marcador [elevación de Lp(a)] como individuos de alto riesgo, y aquellos que no tuvieran el marcador como de bajo riesgo. Se han desarrollado nuevas métricas, como la NRI y la IDI, para probar esta capacidad de reclasificación y ellas deben ser usadas para decidir si se debe agregar o no un nuevo factor de riesgo a un puntaje de riesgo establecido. Por lo tanto, la utilidad clínica de incluir la Lp(a) como un nuevo marcador de riesgo para la ECV parece ser cuestionable (8). Los hallazgos de Cook *et al.* (6) demostraron que agregar la Lp(a) conduce a una mejora mínima en el modelo de predicción sobre la proporcionada por los marcadores de riesgo establecidos, utilizando las covariables en la puntuación de riesgo de Reynolds (9) y del modelo del ACC/AHA (10). Así, en una población de bajo riesgo, la evaluación de Lp(a) no parece cambiar el riesgo individual lo suficiente como para mover a los pacientes a través de un límite de riesgo crítico y, por lo tanto, cambiar la terapia recomendada. Así, el uso de Lp(a) en la predicción del riesgo tiene un valor limitado, al menos en mujeres de menor riesgo candidatas a prevención primaria.

AGRADECIMIENTO. Al Dr Gonzalo Pérez, Argentina, por la corrección minuciosa del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenson RS, Marcovina MS. Refining Lipoprotein(a) Associated Cardiovascular Risk in Women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:297-9
- Sotirios Tsimikas. A Test in Context: Lipoprotein(a). Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
- Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177-92.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
- Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2239-45.
- Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177-92.
- Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 2;150(11):795-802.
- Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE Jr, Hong Y, Howard BV, Howard VJ, Hsue PY, Kramer CM, McConnell JP, Normand SL, O'Donnell CJ, Smith SC Jr, Wilson PW; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009 May 5;119(17):2408-16.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA* 2007;297:611-9.
- 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.

Trayectorias dinámicas de la fracción de eyección ventricular izquierda en la insuficiencia cardíaca



Josep Lupón, MD, PhD,^{a,b,c,d} Giovana Gavidia-Bovadilla, MSc,^{e,f} Elena Ferrer, MD,^b Marta de Antonio, MD, PhD,^{a,b} Alexandre Perera-Lluna, PhD,^{f,g,h} Jorge López-Ayerbe, MD,^b Mar Domingo, MD, PhD,^a Julio Núñez, MD, PhD,^{d,i,j} Elisabet Zamora, MD, PhD,^{a,b,c,d} Pedro Moliner, MD,^{a,b} Patricia Díaz-Ruata, MSc,^{f,g} Javier Santesmases, MD,^a Antoni Bayés-Genís, MD, PhD,^{a,b,c,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES Las trayectorias a largo plazo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en la insuficiencia cardíaca (IC) no se han caracterizado por completo.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo examinar las trayectorias de la FEVI en la IC con FEVI reducida (<40%) y FEVI de mitad de rango (40% a 49%), así como las repercusiones pronósticas de los cambios dinámicos de la FEVI observados a lo largo de un seguimiento de 15 años.

MÉTODOS En este estudio de registro prospectivo, observacional, consecutivo, de pacientes con IC de la práctica clínica real, los autores realizaron una ecocardiografía bidimensional en la situación inicial y luego, según una pauta estructurada, al cabo de 1 año y posteriormente cada 2 años, hasta completar un período de 15 años.

RESULTADOS El número medio de determinaciones de la FEVI en los 1160 pacientes incluidos fue de $3,6 \pm 1,7$. En conjunto las curvas Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo mostraron una forma de U invertida, con un notable aumento de la FEVI durante el primer año, que se mantuvo durante hasta una década, y una disminución lenta posterior (p para la trayectoria $<0,001$). Este patrón fue más pronunciado en la IC de origen no isquémico y en las mujeres. Los pacientes con una IC de aparición reciente (≤ 12 meses) mostraron un aumento inicial superior de la FEVI, mientras que los pacientes con una IC isquémica presentaron un aumento inferior de la FEVI a 1 año; en ambos grupos se produjo luego una relativa estabilización. Los pacientes con una IC con FEVI de mitad de rango presentaron un aumento inferior ($3 \pm 9\%$) al de los pacientes con una IC con FEVI reducida ($9 \pm 12\%$) durante el primer año ($p < 0,001$), pero los grupos se solapaban a los 15 años. Los pacientes que fallecieron mostraron una FEVI final inferior y una peor dinámica de la FEVI en el período inmediatamente precedente, en comparación con los supervivientes.

CONCLUSIONES Las trayectorias de la FEVI varían en la IC en función de diversos factores modificadores de la enfermedad, pero se observó un patrón en forma de U invertida, con valores de FEVI inferiores en ambos extremos de la distribución. Una disminución de la FEVI en el período precedente se asoció a una mayor mortalidad. (J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601) © 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.



^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; ^bDepartamento de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; ^cDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ^dCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ^eDepartamento de e-Salud, Eurecat, Centro Tecnológico de Cataluña, Barcelona, España; ^fDepartament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España; ^gCentro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España; ^hInstitut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España; ⁱDepartamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, València, España; y ^jDepartamento de Medicina, Universitat de València, València, España. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ESC** = Sociedad Europea de Cardiología**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**ESC** = Sociedad Europea de Cardiología**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**ICFec** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada**ICFEmr** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda de mitad de rango**ICFER** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida**LME** = efectos mixtos lineal**Loess** = suma residual de cuadrados con ponderación local

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome con múltiples facetas que da lugar a un amplio espectro de síntomas, que van desde la intolerancia al ejercicio a la sobrecarga de líquidos y la congestión, y se asocia a anomalías cardíacas funcionales y estructurales (1). Los síntomas, junto con la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), son en la actualidad la base del diagnóstico y el tratamiento de la IC. Ambas cosas han sido fundamentales en los ensayos clínicos realizados a lo largo de las 3 últimas décadas, que han aportado la base de la evidencia para el tratamiento de la IC con una función sistólica deprimida. La IC con una función sistólica deprimida se divide actualmente en 2 categorías según la guía más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC): IC con FEVI reducida (ICFER) e IC con FEVI de mitad de rango (ICFEmr) (2).

Los avances en el tratamiento de la IC, incluida la terapia farmacológica, los dispositivos médicos, la revascularización coronaria y la reparación valvular (3), han aportado un aumento o incluso una normalización de la FEVI en un número considerable de pacientes, y se sabe que ello comporta un mejor pronóstico (4-6); sin embargo, el análisis longitudinal de las trayectorias de la FEVI a lo largo del tiempo es incompleto. Los estudios preliminares han tenido un tamaño y un seguimiento diverso, principalmente en pacientes seleccionados con un seguimiento más breve (6-11). Además, no se han caracterizado de manera completa las repercusiones de los cambios dinámicos de la FEVI en la supervivencia a lo largo del tiempo. Así pues, el objetivo del presente estudio fue evaluar prospectivamente las trayectorias de la FEVI y los resultados clínicos a largo plazo (hasta 15 años) en una cohorte de la práctica clínica real formada por pacientes con IC con una función sistólica deprimida, de diversas causas.

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Se consideró la posible inclusión en el estudio de todos los pacientes ambulatorios consecutivos remitidos a una clínica multidisciplinaria y estructurada de IC de un hospital universitario entre agosto de 2001 y diciembre de 2015, con independencia de la etiología. Durante el período de 15 años, las pautas clínicas y el área geográfica atendida, de ~850.000 habitantes de la zona norte del Área metropolitana de Barcelona, se mantuvieron estables. Los criterios para la remisión a la clínica de IC fueron la presencia de una IC con al menos 1 hospitalización, una función sistólica deprimida o ambas cosas (12).

Todos los pacientes fueron examinados de manera periódica en las visitas de seguimiento realizadas en la clínica de IC, en función de sus necesidades clínicas, y recibieron tratamiento según un protocolo unificado. Las visitas de seguimiento incluyeron un mínimo de 1 visita de una enfermera cada 3 meses y 1 visita de un médico (cardiólogo, internista o médico de familia) cada 6 meses (figura 1 online), así como visitas opcionales de especialistas en geriatría, psiquiatría y rehabilitación (12). Durante la visita inicial, los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para el uso de sus datos clínicos con fines de investigación.

Los criterios de inclusión principales en el presente estudio fueron disponer de como mínimo 2 determinaciones ecocardiográficas, una en la situación inicial y la otra durante el seguimiento. Los pacientes a los que se practicó un trasplante cardíaco o se aplicó una terapia de resincronización cardíaca después del segundo examen de ecocardiografía fueron censurados para el análisis en el momento de la intervención.

El estudio se realizó cumpliendo la ley de protección de datos personales, así como las directrices internacionales sobre investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association*.

EXPLORACIONES DE ECOCARDIOGRAFÍA. Se programó la determinación de la FEVI en la situación inicial y a los 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 años de seguimiento (figura 1 online) mediante una ecocardiografía bidimensional realizada por cardiólogos expertos en diagnóstico por la imagen. La determinación de la FEVI se realizó a partir de proyecciones bicamerales y tetracamerales apicales y se calculó con el método de Simpson. La exactitud de todas las ecocardiografías fue revisada por personal experto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables discretas se expresaron mediante número absoluto y porcentaje. Las variables continuas se expresaron con la media \pm DE o la mediana (cuartil 1 a cuartil 3) según se tratara de distribuciones normales o no normales. La normalidad de la distribución se evaluó con gráficos de Q a Q normales. Se representaron gráficamente las curvas Loess (suma residual de cuadrados con ponderación local) para el conjunto de la cohorte y para los subgrupos de estudio preespecificados. La regresión Loess es un método no paramétrico que se desarrolló en 1988 (13). Las curvas Loess son útiles para apreciar una tendencia o una relación en datos no lineales observados a lo largo del tiempo. La Loess se desplaza por los datos examinando un segmento cada vez, ajustando un conjunto de rectas de regresión locales calculadas con los datos observados (se omiten los valores no disponibles) y conectando estas rectas para crear una línea suavizada. Se asumió que la falta de datos debida a una pérdida del seguimiento era aleatoria, ya que no había indicio alguno de que el hecho de no acudir a la visita

programada tuviera relación alguna con la FEVI. La regresión con ponderación local se basa en una función de ponderación que asigna la ponderación más alta a las observaciones que están más próximas a la observación focal. Los análisis estadísticos del cambio de la FEVI a lo largo del tiempo se realizaron con un modelo de efectos mixtos lineal (LME). El modelo LME tiene en cuenta la estructura a nivel de grupo en los datos mediante una evaluación simultánea de los efectos intragrupo y entre los diversos grupos. Los modelos LME incorporan tanto efectos fijos como efectos aleatorios (14) y describen la relación entre una respuesta y las covariables que se han observado junto con la respuesta (15). En este estudio, se elaboraron modelos de LME para evaluar y comparar el efecto del tiempo en el cambio de la FEVI para subgrupos preespecificados según la etiología de la IC, el tiempo de evolución de la IC en la situación inicial, la clasificación de la FEVI de la ESC (ICF_{er} frente a ICF_{Emr}) y el sexo. Nuestra hipótesis fue que hay efectos importantes a nivel individual y que los pacientes muestran una tasa de cambio a lo largo del tiempo similar. Así pues, ajustamos los modelos LME con ordenada en el origen aleatoria en los que se asumió que el valor medio de la FEVI tenía un conjunto de parámetros fijos en los diversos individuos, incluido un efecto aleatorio específico en cada individuo. Dado que la forma de las curvas Loess sugiere como mínimo una forma cuadrática en el tiempo, todos los modelos de LME incluyeron tanto el término lineal de *tiempo* como el término cuadrático de *tiempo*² como efectos fijos. Al añadir a los modelos el término cuadrático de *tiempo*², pudimos evaluar si el efecto del tiempo variaba de una manera significativa con el paso del tiempo. Se aplicó la prueba de χ^2 de Wald para evaluar el grado de confianza de nuestras estimaciones del efecto del tiempo en los valores. Se realizaron también comparaciones de la FEVI entre los distintos grupos en cada momento de valoración del estudio, con el empleo de pruebas de t de Student para datos emparejados. Las comparaciones de los pacientes incluidos con los excluidos y las de los pacientes vivos con los pacientes fallecidos se realizaron con la prueba de t de Student, la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de χ^2 , según procediera. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los programas SPSS 21 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y R (A Language and Environment for Statistical Computing) del R Core Team (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria, 2017). Para los modelos de LME utilizamos el programa de nlme de R versión 3.1-131 de Pinheiro, Bates, DebRoy, Sarkar y R Core Team (2017). Se consideró significativo un valor de p bilateral <0,05.

RESULTADOS

Un total de 1921 pacientes fueron ingresados en la clínica de IC entre agosto de 2001 y diciembre de 2015, y

1656 de ellos tuvieron una FEVI <50%. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, hubo 1160 en los que se dispuso como mínimo de 2 determinaciones de la FEVI, y estos pacientes constituyeron la población del estudio (figura 2 online). En la **tabla 1** se muestran las características clínicas, bioquímicas, ecocardiográficas y de tratamiento de la cohorte estudiada en la situación inicial, así como el tratamiento durante el período de seguimiento. La etiología principal fue la cardiopatía isquémica (56%), seguida de la miocardiopatía dilatada (14%). El tratamiento médico se optimizó durante el seguimiento (**tabla 1**). En la **tabla 1 online** se comparan los pacientes incluidos con los no incluidos (falta de una segunda ecocardiografía) para abordar el posible sesgo de grupo. Aunque se observaron algunas diferencias, las variables asociadas principalmente a la dinámica de la FEVI, como las de sexo, etiología, FEVI inicial y tiempo de evolución de la IC, no mostraron diferencias estadísticas.

Durante el período de estudio se realizaron en total 4183 ecocardiografías. La programación prospectiva de la ecocardiografía y la distribución de las ecocardiografías realizadas por paciente (media $3,6 \pm 1,7$, con valores de entre 2 en 398 pacientes y 9 en 16 pacientes) se muestran en la **figura 1 y 3 online**, respectivamente. Las curvas de supervivencia y las causas de muerte se muestran en la **figura 4 online** y en la **tabla 2 online**, respectivamente. Los valores medios de la FEVI fueron de $30 \pm 8\%$ (n = 1160), $38 \pm 12\%$ (n = 1024), $41 \pm 13\%$ (n = 803), $41 \pm 12\%$ (n = 471), $43 \pm 12\%$ (n = 302), $43 \pm 12\%$ (n = 187), $42 \pm 12\%$ (n = 126), $41 \pm 10\%$ (n = 73) y $42 \pm 9\%$ (n = 38) en la situación inicial y a los 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 años, respectivamente. En la **figura 1A** se muestran las trayectorias dinámicas de la cohorte completa en cada momento de valoración. Las comparaciones de datos emparejados mostraron diferencias estadísticas entre los valores iniciales y los de 1 año (p < 0,001), entre 1 y 3 años (p < 0,001) y entre 5 y 7 años (p = 0,002) (**tabla 3 online**). En conjunto los *splines* de Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo mostraron una forma de U invertida, con un notable aumento de la FEVI durante el primer año, que se mantuvo durante hasta una década, y una disminución lenta posterior (p para la trayectoria <0,001) (**ilustración central**). Hubo un aumento más pronunciado de la FEVI durante el primer año en la IC de inicio reciente (≤ 12 meses) en comparación con los pacientes con una IC de mayor tiempo de evolución en la visita inicial, y ello fue seguido de una estabilización (**figura 1B**) (p < 0,001 para ambas trayectorias; p < 0,001 para la comparación de los grupos).

En la **figura 2** se muestran las trayectorias de la FEVI en relación con la etiología de la IC. Los pacientes con una IC isquémica mostraron un aumento moderado de la FEVI a 1 año, con una relativa estabilización posterior. Los pacientes con una IC no isquémica presentaron una

inflexión más pronunciada a 1 año y un aumento más prolongado durante el seguimiento, en comparación con los pacientes con una IC isquémica (~7 a 10 puntos de FEVI; $p < 0,001$ para ambas trayectorias; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos) (figura 2A). El aumento máximo de la FEVI fue el observado en la IC hipertensiva (figura 2B). De entre las etiologías isquémicas, el aumento de la FEVI tendió a ser más limitado en el tiempo (3 años) en la IC tóxica (quimioterapia) y la IC valvular, mientras que se prolongó hasta una década en la miocardiopatía dilatada y en la IC hipertensiva, con una disminución posterior. La miocardiopatía inducida por alcohol

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes en la situación inicial y tratamiento durante el seguimiento		
		N
Edad, años	64,9 ± 12,3	1160
Varones	887 (76,5)	1160
Blancos	1153 (99,4)	1160
Etiología		1160
Cardiopatía isquémica	662 (57,1)	
Miocardiopatía dilatada	160 (13,8)	
Hipertensiva	82 (7,1)	
Inducida por alcohol	68 (5,9)	
Inducida por medicación	35 (3,0)	
Valvular	70 (6,0)	
Otras	83 (7,2)	
Tiempo de evolución de la IC, meses	6 (1-40)	1160
Clase funcional de la NYHA		1160
I	60 (5,2)	
II	817 (70,4)	
III	277 (23,9)	
IV	6 (0,5)	
FEVI, %	30,4 ± 8,4	1160
Diámetro telediastólico VI, mm	61,4 ± 8,3	1043
Diámetro telesistólico VI, mm	49,3 ± 9,5	1027
Diabetes mellitus	461 (40,0)	1160
Hipertensión	713 (61,5)	1160
Anemia*	497 (43,0)	1160
Insuficiencia renal†	471 (41,0)	1160
Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	203 (17,5)	1160
BRI	155 (13,4)	1160
Frecuencia cardíaca, latidos/min	70,7 ± 14,6	1160
Presión arterial, mm Hg	125,5 ± 21,7	1160
IMC, kg/m ²	27,0 (24,3-30,3)	1156
NTproBNP, ng/l	1623 (709-3709)	714
Tratamientos (en la situación inicial)		
Inhibidor de la ECA o ARA	1063 (91,6)	1160
Betabloqueador	886 (76,4)	1160
ARM	391 (33,7)	1160
Diurético del asa	873 (75,3)	1160
Digoxina	258 (22,2)	1160
Ivabradina	72 (6,2)	1160
Sacubitrilo/valsartán	0 (0,0)	1160
TRC	0 (0,0)	1160
DAI	74 (6,4)	1160

Continúa en la columna siguiente

TABLA 1. Continuación

		N
Tratamientos (durante el seguimiento)		
Inhibidor de la ECA o ARA	1084 (93,4)	1160
Betabloqueador	1094 (91,6)	1160
ARM	778 (67,1)	1160
Diurético del asa	1062 (91,6)	1160
Digoxina	477 (41,1)	1160
Ivabradina	235 (20,3)	1160
Sacubitrilo/valsartán	44 (3,8)	1160
TRC	68 (5,9)	1160
DAI	171 (14,7)	1160
Intervención de revascularización	97 (8,4)	1160

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista del receptor de angiotensina II; IMC = índice de masa corporal; CKD-EPI = *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; TRC = terapia de resincronización cardíaca; IC = insuficiencia cardíaca; DAI = desfibrilador automático implantable; BRI = bloqueo de rama izquierda del haz; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; NT-proBNP = péptido natriurético cerebral aminoterminal; NYHA = *New York Heart Association*. * Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (<13 g/dl en los varones y <12 g/dl en las mujeres). † Filtración glomerular estimada (ecuación de CKD-EPI) <60 ml/min/1,73 m².

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico).

como etiología se asoció a una recuperación plena a largo plazo ($p < 0,001$ para todas las trayectorias).

Por lo que respecta a la clasificación de la IC de la ESC, los pacientes con una ICFer presentaron un aumento pronunciado en el primer año ($9 \pm 12\%$), con una ligera tendencia al alza durante el seguimiento. En cambio, los pacientes con ICFEmr mostraron un aumento inferior de la FEVI ($3 \pm 9\%$) durante el primer año ($p < 0,001$ en comparación con la ICFer) y presentaron luego una tendencia decreciente. La etiología hipertensiva ($10,7\%$ frente a $6,3\%$, $p = 0,03$) fue significativamente más frecuente en la ICFEmr, mientras que la toxicidad del alcohol tendió a ser más frecuente en la ICFer ($3,2\%$ frente a $6,4\%$, $p = 0,09$).

Es de destacar que, a los 15 años, la ICFEmr se asoció a unos valores de FEVI ligeramente inferiores a los de la ICFer ($p = 0,98$; $p < 0,001$ para ambas trayectorias; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos) (figura 3A). La evolución de la ICFer puso de manifiesto que un 56% de los pacientes no salieron de la categoría de ICFer, mientras que un 21% y un 23% pasaron a las categorías de ICFEmr e IC con fracción de eyección conservada (ICFec), respectivamente. En cambio, los pacientes que presentaban una ICFEmr en la situación inicial se distribuyeron de manera bastante equilibrada en los grupos de ICFer (25%), ICFEmr (39%) e ICFec (36%) al final del seguimiento (figura 3B).

Las mujeres presentaron una FEVI superior a la de los varones, tanto en la situación inicial ($p < 0,001$) como al cabo de 9 años ($p = 0,001$) (figura 4). Además, la recuperación de la FEVI fue significativamente mayor en las mujeres en comparación con los hombres ($p = 0,02$) durante

el primer año, sin que hubiera diferencias posteriores. Después de 9 años de seguimiento, las mujeres tendieron a presentar una disminución y mostraron unos valores prácticamente iguales a los de los varones a los 15 años ($p = 0,54$) ($p < 0,001$ para ambas trayectorias; $p < 0,004$ para la comparación de los dos sexos).

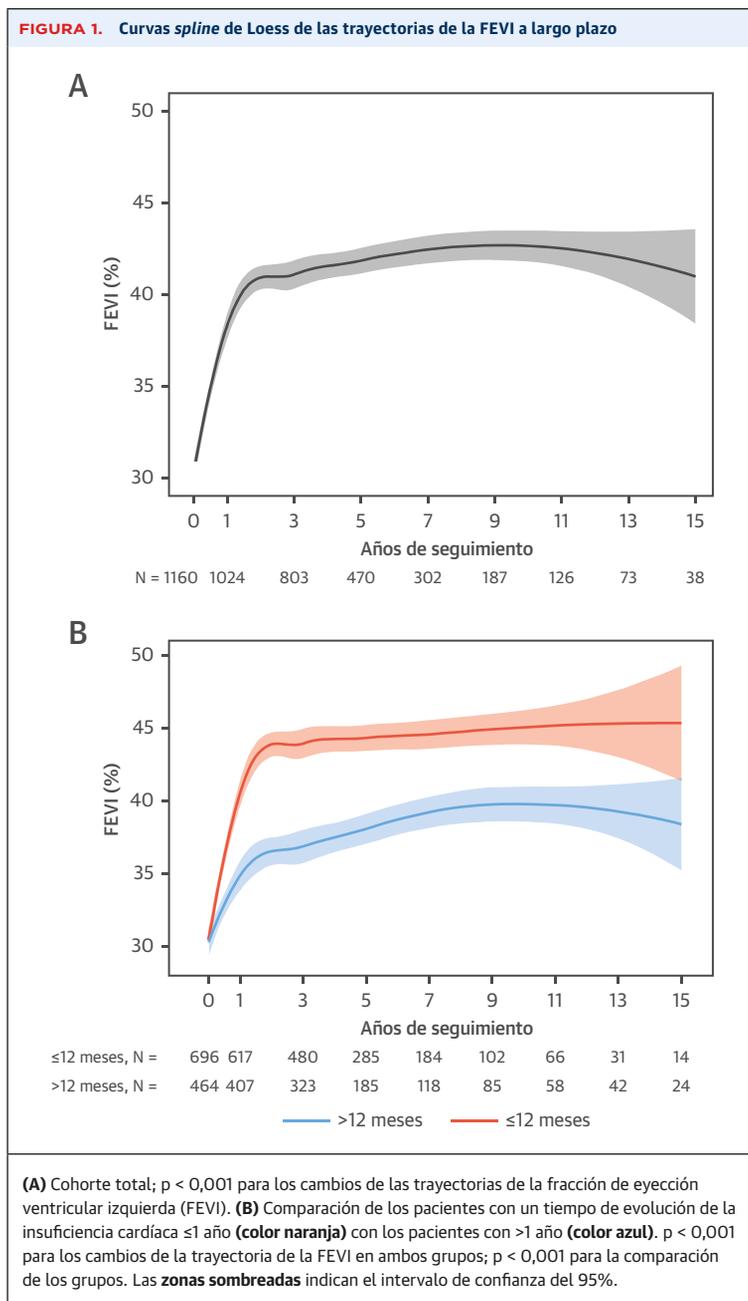
En la [figura 5 online](#) se muestran las trayectorias de la FEVI respecto a la hospitalización por IC del año precedente. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,001$), con una mejoría inicial mayor en los pacientes con una hospitalización previa y una forma de U invertida pronunciada durante el seguimiento. Conviene señalar que, de los pacientes hospitalizados, la mayoría eran pacientes con una IC de un tiempo de evolución breve (<1 año; $p < 0,001$) y principalmente de la clase ICFer (88%; $p < 0,001$).

Es de destacar que, durante cada periodo de estudio, los pacientes que fallecieron tenían una FEVI previa inferior a la de los supervivientes ([figura 5A](#)) y presentaban una dinámica de la FEVI peor en el periodo de estudio inmediatamente precedente (cambios entre las 2 determinaciones previas de la FEVI) durante la mayor parte del seguimiento ([figura 5B](#)). En la [figura 6 online](#) se muestran las curvas Loess para las trayectorias de los pacientes supervivientes a los 15 años, para la cohorte total y para los pacientes fallecidos durante el seguimiento.

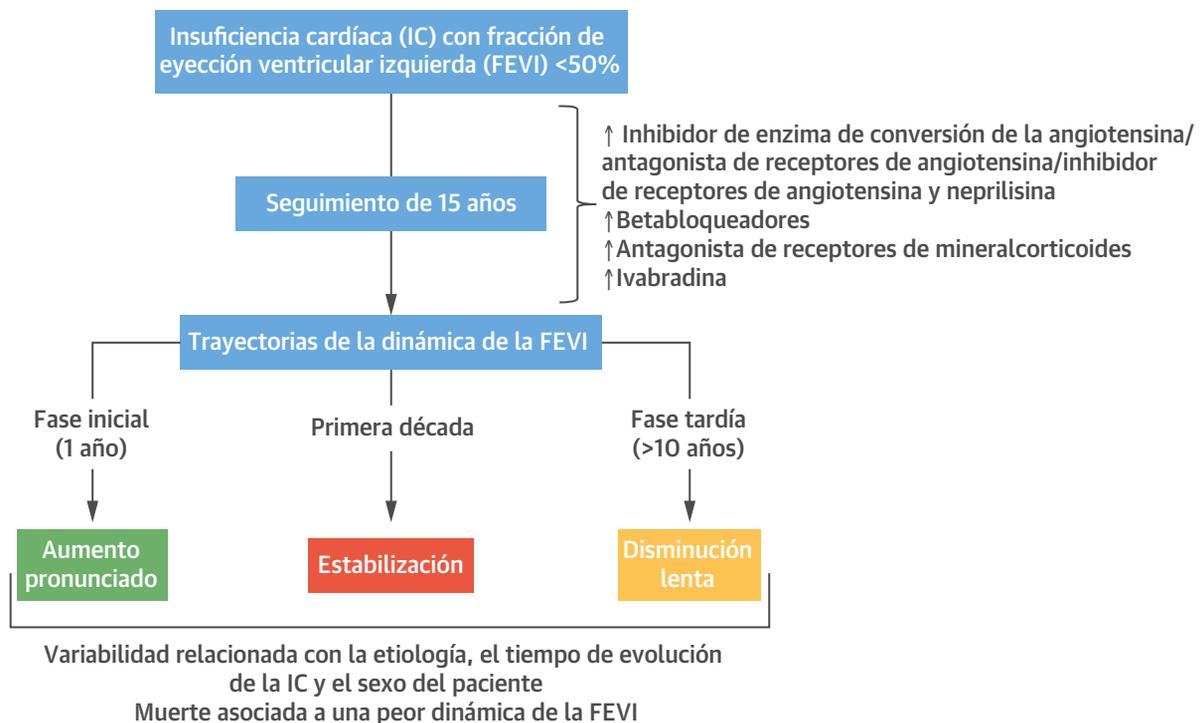
DISCUSIÓN

Este estudio destaca por su evaluación prospectiva de las trayectorias de la FEVI en una cohorte consecutiva de pacientes de la práctica clínica real con IC y una función sistólica deprimida, de diversas etiologías, tratados según la pauta de una clínica de IC estructurada y con una programación de ecocardiografías a lo largo de 15 años. Conviene señalar que la mortalidad de la IC a largo plazo continúa siendo demasiado alta, con una mortalidad a 15 años del 72%, si bien la mayoría de los pacientes con vida fueron estudiados adecuadamente. Los 2 resultados de interés principales son los siguientes. En primer lugar, las trayectorias de la FEVI son muy variables según la etiología, el tiempo de evolución de la IC en la visita inicial, la clasificación de la ESC y el sexo, pero en conjunto muestran una mejora significativa a 1 año, con un aumento de la FEVI durante hasta una década y un descenso lento posterior ([Ilustración central](#)). En segundo lugar, el descenso de la FEVI en el periodo precedente se asocia a una mayor mortalidad. Se comentan a continuación estos dos aspectos.

La mayoría de los estudios de la IC con una función sistólica deprimida, incluidos los ensayos clínicos y los estudios observacionales, presentan una sola determinación de la FEVI, obtenida generalmente en la situación inicial. No obstante, la IC incluye múltiples fenotipos



orientados al paciente divergentes, que dan lugar a un amplio espectro de trayectorias de la FEVI a lo largo del tiempo. Dunlay *et al.* (9) fueron los primeros en describir un aumento de la FEVI del 6,9% a lo largo de 5 años en un estudio retrospectivo iniciado en 1984 (antes de que se publicara siquiera el primer ensayo de consenso), lo cual queda lejos del beneficio alcanzado con los tratamientos actuales. El carácter transitorio de la recuperación de la FEVI se ha descrito ya anteriormente. Cioffi *et al.* (7), en un pequeño estudio prospectivo, observaron que la normalización de la FEVI se perdía posteriormente en un

ILUSTRACIÓN CENTRAL Trayectorias y dinámica de la fracción de eyección ventricular izquierda: 15 años

Lupón, J. *et al.* *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601.

Las trayectorias de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a largo plazo de la cohorte total del estudio mostraron un aumento notable durante el primer año, que se mantuvo durante hasta una década, con una disminución posterior lenta de la FEVI. La mejora inicial estuvo relacionada con la etiología (mayor en los pacientes con etiología no isquémica), el tiempo de evolución de la insuficiencia cardíaca (IC) (mayor en la IC de <12 meses de evolución) y el sexo del paciente (mayor mujeres). La dinámica de la FEVI está relacionada con el resultado clínico: los pacientes que fallecieron mostraron una dinámica peor en el período de estudio inmediatamente precedente, en comparación con los pacientes que continuaron con vida (menor mejora inicial y mayores disminuciones posteriores).

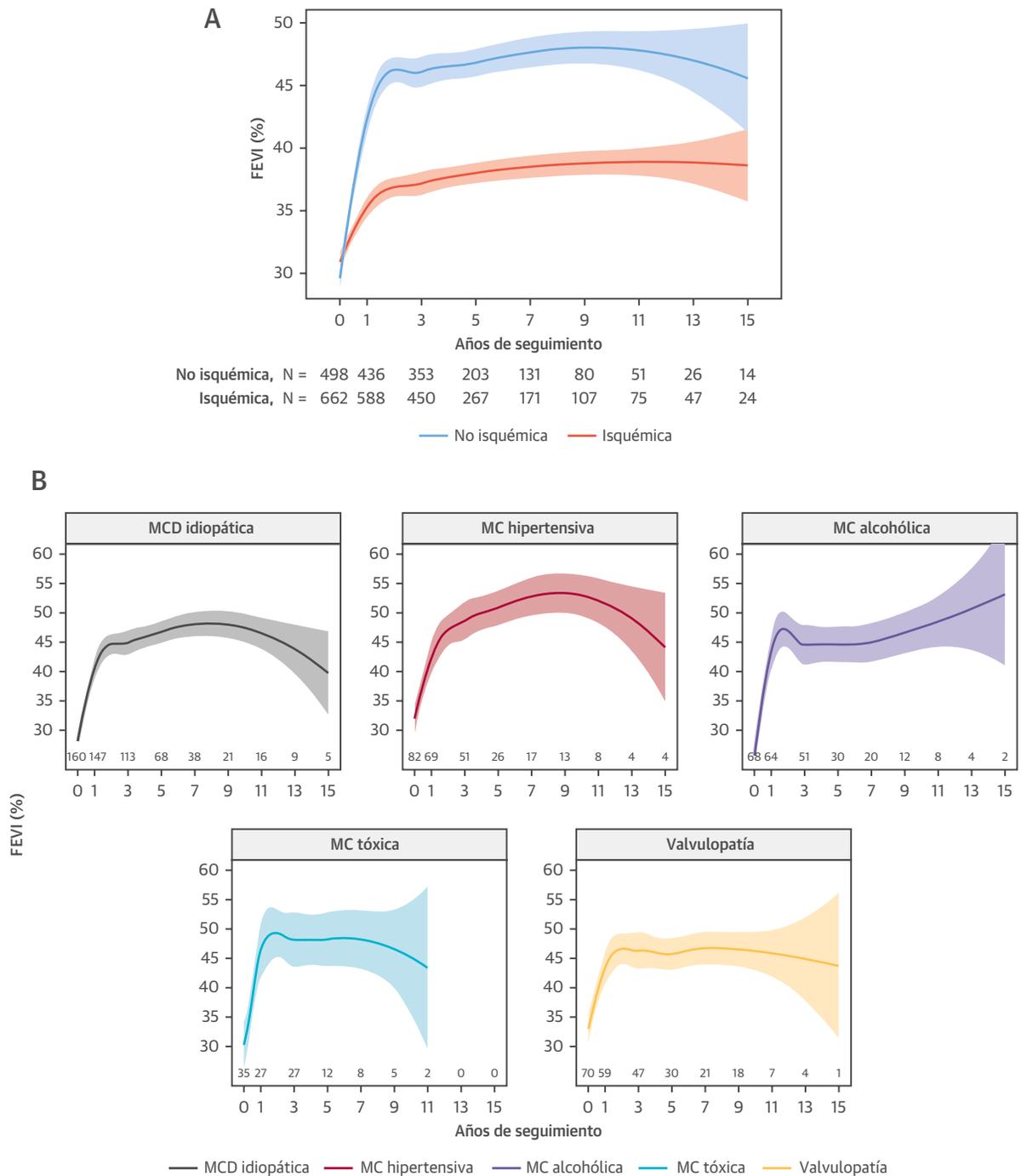
55% de los pacientes en los 2 años posteriores. De Groote *et al.* (8) señalaron que un 25% de los pacientes con recuperación de la FEVI tras un tratamiento con betabloqueadores experimentaban luego un descenso de la FEVI a lo largo del tiempo, y que esos pacientes tenían un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. Por último, en una cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada, Merlo *et al.* (10) describieron un deterioro de la FEVI del 37% a lo largo del tiempo en los pacientes que habían presentado un aumento inicial de la FEVI. Nuestros resultados confirman estos datos anteriores, pero en una cohorte amplia que fue objeto de un seguimiento prospectivo a lo largo de 15 años. Observamos un aumento de la FEVI durante un período de hasta una década, y luego la FEVI inició un descenso lento. Esta curva en forma de U mostró un máximo variable, dependiente del tiempo, en las diferentes etiologías de la IC.

Una observación destacable del presente estudio es la notable forma de U invertida de la trayectoria de la FEVI en los pacientes con IC de etiología no isquémica. Mantuvimos el tratamiento de bloqueo neurohormonal en

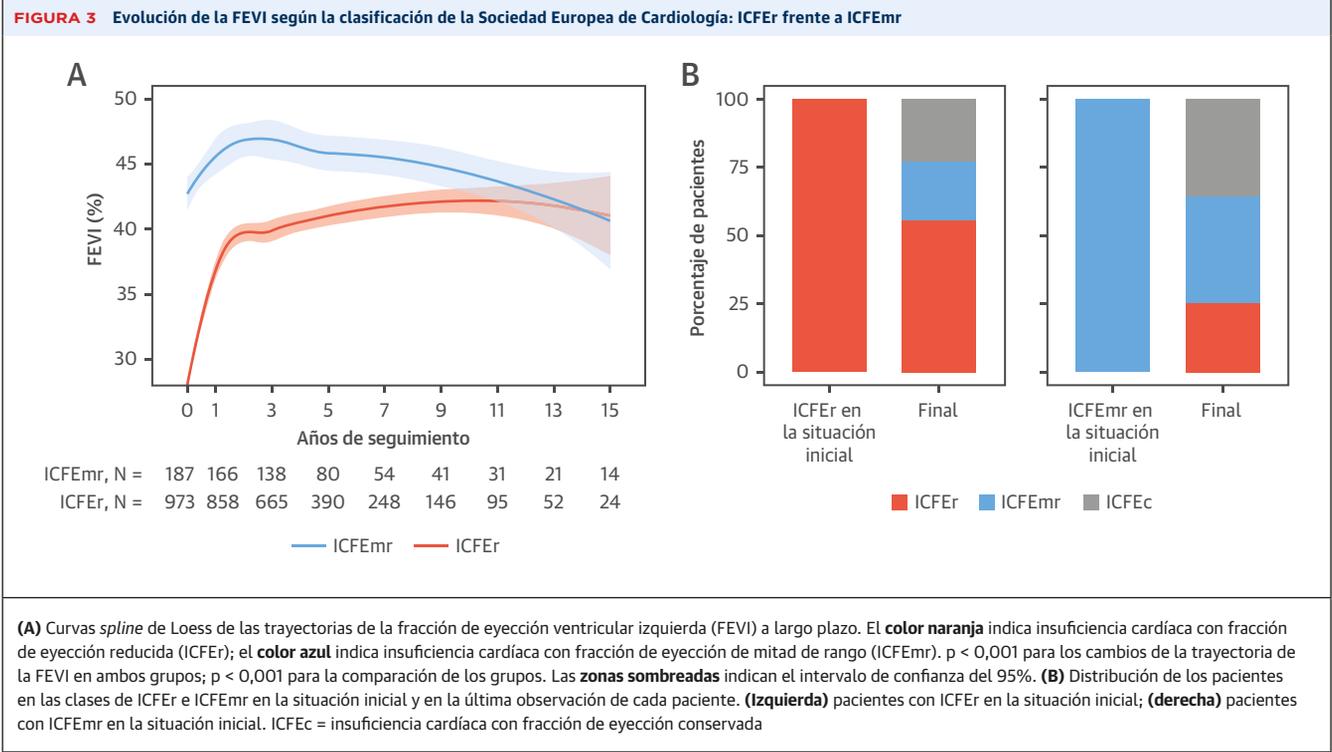
todos los pacientes, con independencia de la mejora de la FEVI, pero la conveniencia de continuar el tratamiento en los pacientes con una mejora significativa de la FEVI continúa siendo controvertida. Nuestros datos respaldan que la mejora de la FEVI en la mayoría de los pacientes constituye una remisión miocárdica más que una verdadera recuperación del miocardio indicativa de una curación miocárdica, y la decisión de retirar el tratamiento de mantenimiento de la IC, es decir, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de receptores de mineralcorticoides, es algo que requiere una consideración cuidadosa (16). Se observó un patrón diferente para la IC de causa alcohólica, que mostró un aumento continuado de la FEVI hasta la plena recuperación, lo cual sugiere que, en ausencia de consumo de alcohol, la retirada del tratamiento podría ser una opción.

Por lo que respecta a la nueva clasificación de la IC de la ESC, observamos que los pacientes con una ICFer en la situación inicial presentaron un aumento de la FEVI más pronunciado que el de los pacientes con una ICFEmr. Los

FIGURA 2 Curvas *spline* de Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo según la etiología

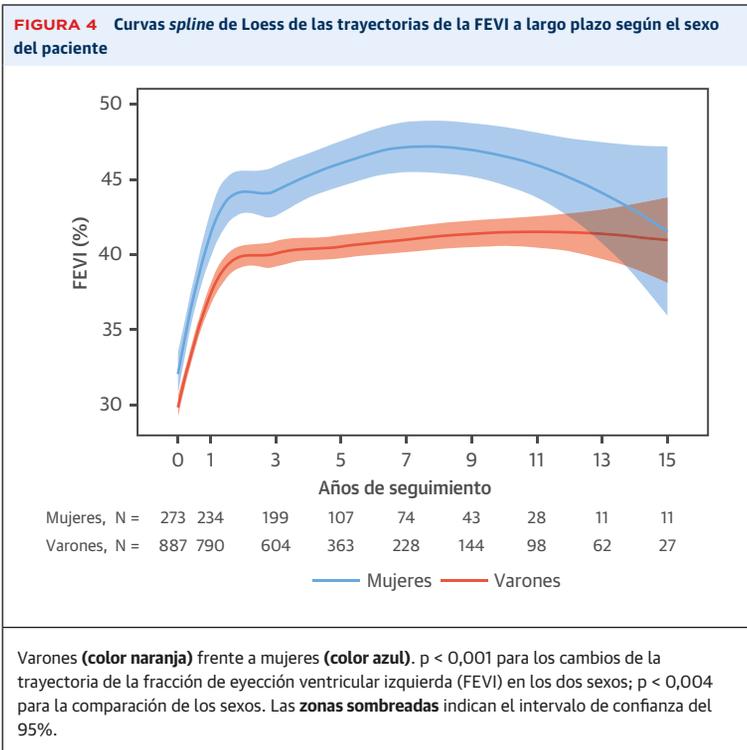


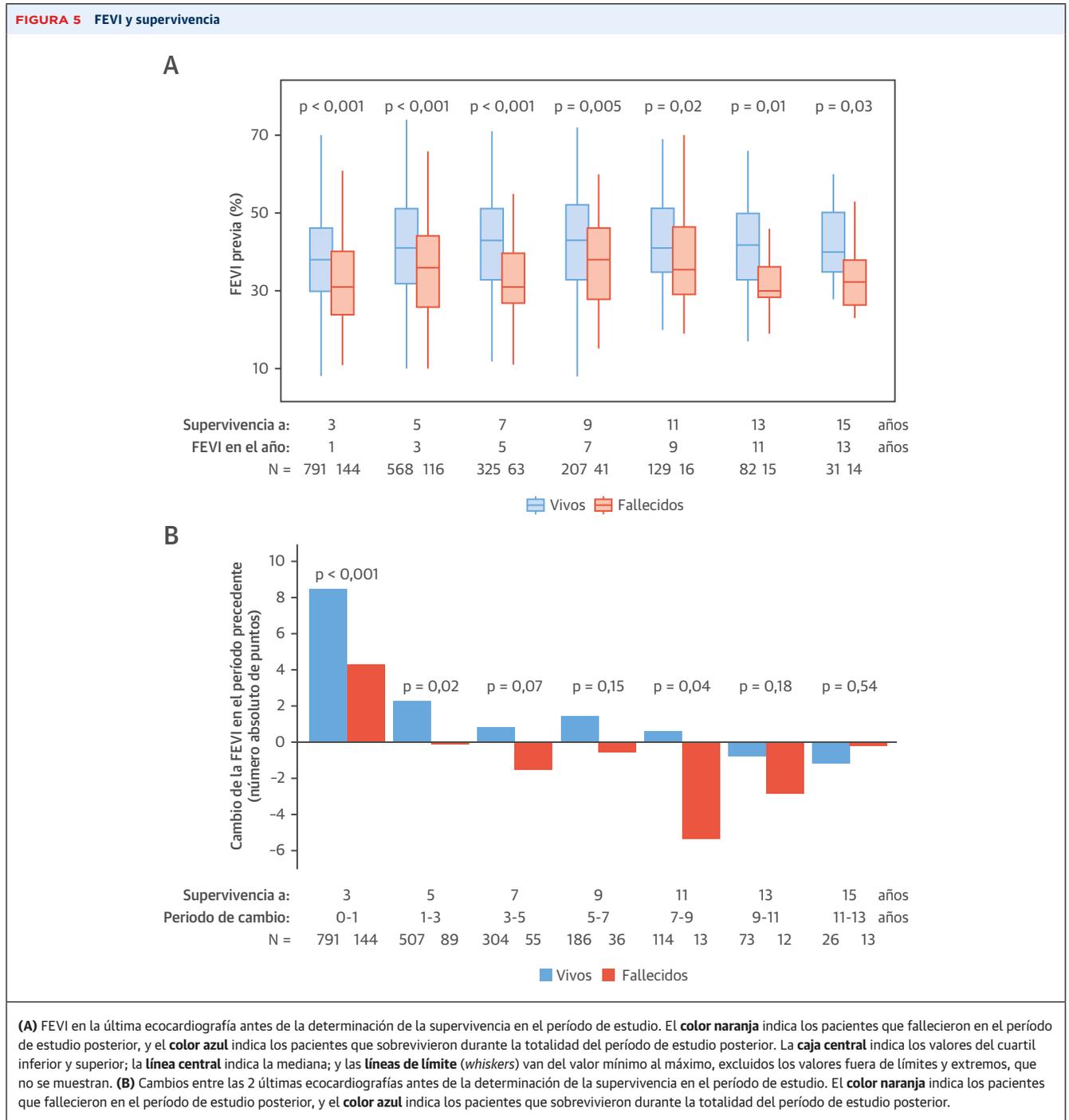
(A) Etiología isquémica (color naranja) frente a no isquémica (color azul) de la insuficiencia cardíaca. $p < 0,001$ para los cambios de la trayectoria de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en ambos grupos; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos. **(B)** Diferentes etiologías no isquémicas: (**arriba a la izquierda**) miocardiopatía dilatada (MCD); (**abajo en el centro**) miocardiopatía hipertensiva; (**arriba a la derecha**) inducida por alcohol; (**abajo a la izquierda**) inducida por fármacos; (**abajo a la derecha**) valvulopatía. $p < 0,001$ para los cambios de la trayectoria de la FEVI para todas las etiologías; Tomando la MCD como grupo de referencia, no hubo diferencias estadísticamente significativas con las demás etiologías, excepto en el caso de la valvulopatía, en el componente lineal de la trayectoria ($p < 0,05$). Las zonas sombreadas indican el intervalo de confianza del 95%. MC = miocardiopatía.



pacientes con ICFEr mostraron una FEVI peor en un plazo de ≤ 7 años, pero los supervivientes de ambas clases de IC se solaparon de manera progresiva, y los pa-

cientes con ICFEmr tendieron incluso a presentar resultados peores que los de los pacientes con ICFEr a los 15 años. Existe una controversia respecto a si la ICFEmr constituye realmente una entidad fisiopatológica distinta o se trata más bien de un fenotipo transicional. En muchos casos, la ICFEmr podría ser un fenotipo de transición de pacientes con una ICFEr que se están recuperando (6, 17). De hecho, en una cohorte de pacientes con IC del Olmsted County, Minnesota (Estados Unidos), cuando se cuantificó el cambio de la FEVI a lo largo del tiempo, se observó que la FEVI aumentó en $\sim 7\%$ a lo largo de 5 años en el grupo de ICFEr (9). Nuestros datos a largo plazo respaldan la caracterización de la ICFEmr como tan solo una instantánea en el camino hacia la recuperación o el deterioro de la función sistólica ventricular izquierda, más que como un fenotipo estable (18). De hecho, tal como se muestra en la figura 3, tan solo poco más de una tercera parte de los pacientes clasificados inicialmente en el grupo de ICFEmr continuaron estando en esta categoría durante todo el periodo de seguimiento, mientras que una tercera parte evolucionaron a una ICFEc y un 25% fueron clasificados en la clase de ICFEr. Se desconoce todavía cómo tratar a esos pacientes. En la actualidad, los pacientes con ICFEmr reciben un tratamiento poco uniforme, de tal manera que algunos clínicos usan el tratamiento de la ICFEr (como hacemos nosotros) y otros esperan a que haya mayor evidencia y recomendaciones de las guías.





Se observaron también diferencias entre los sexos, incluida una mejor dinámica de la FEVI en las mujeres, las cuales tenían valores de FEVI iniciales y posteriores más altos hasta los 9 años. No está claro el mecanismo exacto que subyace en estas diferencias, pero entre las posibles explicaciones se encuentran las diferencias del remodelado cardíaco según el sexo del paciente y los efectos protectores de los estrógenos frente a la apoptosis (19).

No debe subestimarse la posibilidad de un “efecto de supervivencia” en las curvas loess presentadas durante todo el período de seguimiento. De hecho, en el presente estudio observamos que los pacientes que fallecieron tenían unos valores de FEVI finales inferiores y una dinámica de la FEVI peor en el período de estudio precedente. Esto tiene importantes consecuencias clínicas, y serán necesarias nuevas investigaciones para comprenderlo

mejor. Continúa sin estar claro si los efectos beneficiosos de los betabloqueadores y los fármacos que afectan a la angiotensina en el remodelado inverso se pierden en parte a largo plazo como consecuencia de un cierto grado de resistencia a la medicación. El efecto a largo plazo de sacubitrilo/valsartán podría aportar finalmente una cierta luz sobre esta cuestión. No obstante, carecemos de una orientación clara respecto a lo que debe hacerse en los pacientes que presentan una disminución de la FEVI a lo largo del tiempo a pesar de recibir un tratamiento médico óptimo. Es de destacar que, aun teniendo en cuenta el denominado efecto de supervivencia, la supervivencia a muy largo plazo se acompañó de un deterioro progresivo de la FEVI, que tuvo una intensidad diversa en función de las covariables clínicas comentadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La FEVI se determinó mediante ecocardiografía transtorácica en la asistencia clínica ordinaria. Sin embargo, en el presente registro todas las ecocardiografías se programaron de forma prospectiva a intervalos preespecificados, y no según el criterio del médico del paciente, y no se analizaron retrospectivamente. Reconocemos que la variabilidad intraobservador e interobservador de la FEVI determinada mediante ecocardiografía es ~5%; sin embargo, teniendo en cuenta el elevado número de exploraciones realizadas, podemos asumir que esta variabilidad se distribuyó aleatoriamente durante el seguimiento del estudio. Además, la ecocardiografía con contraste podría ser superior en la evaluación de los parámetros de remodelado ventricular izquierdo; sin embargo, su uso es infrecuente en la práctica clínica, y generalmente solo se emplea en pacientes seleccionados. La ecocardiografía tridimensional y la cardiorresonancia magnética permitirán evaluar con mayor precisión los volúmenes y la función del ventrículo izquierdo, pero no se emplean de manera amplia en la práctica clínica. Como en todos los estudios publicados sobre los cambios de la función ventricular izquierda durante el seguimiento, nuestros análisis se realizaron en los pacientes que completaron el estudio, es decir, los pacientes en los que se dispuso para el análisis de una ecografía en la situación inicial y como mínimo a 1 año. No podemos descartar por completo un cierto sesgo en las curvas *spline* de Loess a causa de los abandonos, ya que no pudimos diferenciar estadísticamente las tendencias temporales autónomas de la pseudotendencia al alza causada por los abandonos sucesivos por muerte con valores de FEVI iniciales más bajos. Se asumió que la falta de datos debida a una pérdida del seguimiento era aleatoria. Además, las estimaciones de la curva *spline* de Loess al final del seguimiento son menos robustas debido al número limitado de pacientes. En la actualidad, hay una falta de datos basados en la evidencia sobre cuál es el mejor tratamiento para los pacientes con ICFeM, pero

en nuestra clínica de IC, el manejo es el mismo que para la ICFeR. En las opciones terapéuticas utilizables se han incluido los antagonistas de receptores de mineralcorticoides, ivabradina y sacubitrilo/valsartán cuando estos tratamientos han sido aceptados en las guías internacionales. No se ha establecido todavía por completo la forma en la que la introducción de estos tratamientos ha influido en la FEVI a largo plazo.

La cohorte de estudio fue una población general con IC tratada en una clínica de IC multidisciplinaria específica, en un hospital terciario, y la mayoría de los pacientes fueron remitidos por el departamento de cardiología; por consiguiente, hubo un predominio de varones relativamente jóvenes con IC de etiología isquémica, y fue una población casi exclusivamente blanca, por lo que los resultados pueden no ser plenamente extrapolables a otras poblaciones. Es de destacar que se aplicó un protocolo de tratamiento común a todos los pacientes, lo cual limita el posible sesgo introducido por el uso de estrategias terapéuticas o protocolos de tratamiento diferentes. Sin embargo, durante el seguimiento se producen a menudo cambios de dosis/retiradas y reintroducciones de los fármacos y no es posible analizar la influencia de todos estos cambios en la evolución de la FEVI. El bajo número de pacientes revascularizados a lo largo del seguimiento de 15 años nos impidió averiguar la repercusión real en la dinámica de la FEVI que añadía la revascularización más allá de la generada por el empleo del tratamiento médico según las guías.

CONCLUSIONES

Cada paciente con disfunción cardíaca sigue una trayectoria individual dentro del amplio espectro de la FEVI, en función de diversos factores modificadores de la enfermedad. Las trayectorias de la FEVI difieren según la etiología de la IC, el tiempo de evolución de la IC, la clasificación de la ESC y el sexo. En este estudio, los pacientes con IC no isquémica mostraron un patrón de remisión miocárdica a lo largo del tiempo, sin una recuperación plena (excepto la mayoría de los casos debidos al alcohol). Los pacientes con IC isquémica mostraron un aumento de la FEVI principalmente durante el primer año y luego se mantuvieron estables. Una disminución de la FEVI en el período precedente se asoció a una mayor mortalidad.

AGRADECIMIENTOS Los autores expresan su agradecimiento a Beatriz González, Roser Cabanes, Margarita Rodríguez, Carmen Rivas, Violeta Díaz, Nuria Benito y Alba Ros, enfermeras de la unidad de IC, por la recogida de los datos y su inestimable labor en la unidad. Los autores dan las gracias también a Nuria Vallejo, Francisco Gual, Albert Teis y Gladys Juncà del laboratorio de ecocardiografía del

servicio de cardiología por su valioso trabajo diario. Los autores expresan también su reconocimiento a las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) y a la Red Cardiovascular (RD12/0042/0047).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Antoni Bayés-Genís, Heart Institute, Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona, España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com. Twitter: @hgermanstria, @UABBarcelona.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Las trayectorias de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a medida que esta cambia a lo largo del tiempo son diversas en los pacientes con

insuficiencia cardíaca (IC), en función de varios factores modificadores de la enfermedad (por ejemplo, etiología y tiempo de evolución de la IC, sexo del paciente), pero habitualmente se observa un patrón en forma de U invertida, con una FEVI más baja en la fase inicial y la fase tardía del curso clínico. Una reducción de la FEVI en el período precedente se asocia a una mayor mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: El tratamiento médico contemporáneo de la IC con una fracción de eyección reducida se asocia a un aumento inicial de la FEVI, seguido de una estabilización a lo largo de aproximadamente una década, y luego una disminución lenta. Los tratamientos que prolongan la recuperación del miocardio durante un mayor período de tiempo podrían reducir la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
3. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther* 2012;30:172-81.
4. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* 2014;129:2380-7.
5. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510-8.
6. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1615-23.
7. Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: prevalence, prognosis, and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail* 2004;10:250-7.
8. de Groote P, Fertin M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy. *Circ Heart Fail* 2014;7:434-9.
9. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:720-6.
10. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001504.
11. Green P, Anshelevich M, Talreja A, et al. Long-term effects of carvedilol or metoprolol on left ventricular function in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:1114-6.
12. Zamora E, Lupón J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. J Am Coll Cardiol* 2012;59:1709-15.
13. Cleveland WS, Devlin SJ. Locally weighted regression: an approach to regression analysis by local fitting. *J Am Stat Assoc* 1988;83: 596-610.
14. Bates DM. lme4: mixed-effects modeling with R. Springer, 2010. Available at: <http://lme4.r-project.org/>. Accessed January 2016.
15. Carey VJ, Wang Y-G. Book review: Mixed-Effects Models in S and S-Plus. *J Am Stat Assoc* 2001;96:1135.
16. Basuray A, Fang JC. Management of patients with recovered systolic function. *Progress Cardiovasc Dis* 2016;58:434-43.
17. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al., on behalf of the CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19: 1258-69.
18. Bayés-Genís A, Nuñez-Villota J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail* 2017;19: 1635-7.
19. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1057-65.

PALABRAS CLAVE fracción de eyección, etiología, insuficiencia cardíaca, seguimiento a largo plazo, función ventricular

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

COMENTARIO EDITORIAL

La naturaleza dinámica de la disfunción ventricular izquierda y sus implicaciones para la práctica

Manuel Anguita

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que puede ser producido por una gran variedad de causas, que originan, como vía final común del desarrollo de IC, una alteración de la función ventricular izquierda, bien sistólica, bien diastólica o bien de ambas. En los últimos años, la IC se ha clasificado de acuerdo al valor de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), distinguiéndose dos tipos fundamentales: IC con FEVI reducida (ICr) e IC con FEVI "conservada" o "preservada" (ICp). La ICr correspondería, sin entrar en grandes profundidades fisiopatológicas, a la clásica IC con disfunción sistólica y la ICp a la IC con disfunción diastólica. El hecho común más importante desde el punto de vista clínico a ambas formas de CI es su mal pronóstico, con tasas de mortalidad que siguen siendo muy elevadas, en torno al 10-15% anuales en pacientes de la vida real (1). Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología, en sus guías de práctica clínica publicadas en 2016, ha añadido otra forma intermedia entre la ICr y la ICp, la IC con FEVI en rango intermedio (ICmr), de tal forma que se considera ICr a aquellos casos con FEVI <40%, ICmr a los que tienen una FEVI del 40-49% e ICp a aquellos con FEVI del 50% o superior (2). En los 2 años transcurridos desde la introducción de este nuevo concepto, se han publicado numerosos trabajos que han intentado acercarse al significado clínico y pronóstico de la ICmr, todavía no bien clarificado, aunque la mayor parte de los trabajos sugieren que tiene una situación intermedia entre los dos tipos clásicos.

Sin embargo, y en mi opinión, lo más importante que ha añadido al conocimiento de la IC este nuevo tipo de ICmr es el concepto de que la IC, y la disfunción ventricular izquierda que está en su origen, es una situación dinámica, que cambia en el tiempo, y que puede tener trascendentes implicaciones para el pronóstico y el tratamiento de los pacientes. Y en este sentido va el magnífico estudio de Lupón y colaboradores que estamos comen-

tando (3). Estudios previos recientes, como los de Nadruz et al (4) y Tsuji et al (5), entre otros, ya habían señalado esta naturaleza dinámica de la disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con IC. Tsuji et al (5), estudiando 3480 pacientes consecutivos con IC incluidos en el registro CHART-2 y seguidos durante 3 años, encontraron una elevada tasa de "cambios" entre los tipos de IC, debido a las modificaciones (aumentos o reducciones) de la FEVI a lo largo del tiempo. La incidencia de cambios en la FEVI fue mayor para la ICmr y para la ICr, de tal modo que a los 3 años más del 60% de casos de ICmr ya eran ICr (21%) o ICp (45%), y casi la mitad de casos con ICr se habían convertido en ICp (26%) o ICmr (21%). Los cambios en la FEVI en pacientes diagnosticados inicialmente de ICp fueron significativamente menos frecuentes, ya que en solo un 12% de los casos se redujo la FEVI por debajo del 50%. Como es fácil de entender, estos cambios plantean interrogantes prácticos, con respecto al pronóstico y al tratamiento. Nadruz et al (4) encontraron que los pacientes con ICmr que mejoraban su FEVI ("FEVI recuperada") tenían un pronóstico mucho mejor que aquellos en los que no mejoraba la FEVI, incluso mejor que el de los pacientes con ICp. Y desde el punto de vista del tratamiento, se plantea la duda de qué hacer en un paciente que normaliza su FEVI partiendo de una situación de ICr: ¿podemos suspender el tratamiento farmacológico o retirar un DAI, o no?

El trabajo de Lupón et al (3), que incluye 1160 pacientes con IC y FEVI < 50%, ofrece claves muy interesantes, debido a su diseño prospectivo en el que estaban predefinidas las determinaciones seriadas de FEVI, al gran tiempo de seguimiento (15 años) con un número muy elevado de pacientes, y a su naturaleza unicéntrica con un protocolo de manejo estable a lo largo del tiempo de seguimiento y en un centro con gran experiencia en IC. Los aspectos más interesantes de este trabajo, también discutidos por Miller en el editorial que lo acompaña (6),

son: a) la FEVI en pacientes con IC no es estática, sino que tiene una naturaleza dinámica, cambiando con el tiempo de una forma parecida en la mayoría de casos (mejoría rápida y brusca inicial, durante el primer año tras la instauración del tratamiento, seguida de una fase de meseta en la que la FEVI casi no cambia durante muchos años, y nuevo deterioro de la FEVI al cabo de aproximadamente 10 años) (curva en U invertida); b) este patrón general puede verse modificado por algunos factores (etiología, sexo, efecto de algunos fármacos como los betabloqueantes, duración previa de los síntomas), como después veremos; c) el empeoramiento de la FEVI entre dos determinaciones rutinarias se asocia a una mayor mortalidad, a pesar de que se mantenga el tratamiento apropiado sin cambios; y d) el comportamiento de la FEVI en la ICmr es distinto al de la ICr, con una elevación inicial de la FEVI menos marcada durante el primer año (3% frente a 9% en cifras absolutas). En conjunto, los resultados de este estudio son muy parecidos a los de Tsuji et al, aunque con un mayor tiempo de seguimiento: un 44% de los casos de ICr cambian a ICmr (21%) o ICp (23%), mientras que en el restante 56% la mejoría de la FEVI no es suficiente para sobrepasar la barrera del 40%.

¿Cuáles son las implicaciones prácticas de este trabajo? Muy importantes, en mi opinión. La primera, la necesidad de un seguimiento continuo de la FEVI, en contra de lo que recomiendan las actuales guías de práctica clínica, con determinaciones rutinarias cada cierto tiempo (con frecuencia aún por definir, en el trabajo de Lupón et al se hacían determinaciones cada 2 años a partir del primer año), ya que una disminución de la FEVI sin causa apa-

rente se asocia a una mayor mortalidad a corto plazo, y la identificación de estos pacientes y su remisión a una unidad especializada y a un tratamiento más "agresivo" podría mejorar el pronóstico. En segundo lugar, hay grupos de pacientes con una evolución de la FEVI diferente. Las mujeres, los casos con menos tiempo de evolución de los síntomas, los que reciben betabloqueantes y los casos de miocardiopatía dilatada no isquémica experimentan un mayor aumento inicial de la FEVI, mientras que en los isquémicos y en los casos de ICmr este incremento durante el primer año es menor. Sin embargo, en los pacientes con IC isquémica no se observa la curva en U con el paso de los años, manteniéndose la ganancia de FEVI sin deterioro final, mientras que el resto de los casos sí se observa un nuevo descenso a largo plazo de la FEVI (con la excepción de los casos relacionados con tóxicos como el alcohol, en donde se mantiene la mejoría o normalización inicial conseguida). Y por último, y con especial relevancia para el tratamiento, con la posible excepción comentada para la miocardiopatía enólica, no podemos hablar de "curación" o "recuperación" de la disfunción sistólica, sino más bien de "remisión" o mejoría transitoria, con lo que ello implica de la necesidad de mantener el tratamiento óptimo a pesar de una gran mejoría de la FEVI.

Para concluir, con las limitaciones propias de un estudio clínico no experimental, con un gran tiempo de seguimiento, creo que este trabajo añade claves muy importantes para el manejo de nuestros pacientes en la práctica real, como se ha señalado, y sobre todo pone el foco en la naturaleza dinámica y cambiante de la IC y la disfunción ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Henández AF et al. Outcomes of patients with heart failure with preserved, borderline and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721-7630.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
3. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, e Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 591-601.
4. Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE et al. Heart failure and midrange ejection fraction. Implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002826. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002826.
5. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T et al. Characterization of heart failure patients with midrange left ventricular ejection fraction. A report from the CHART-23 study. *Eur J Heart Fail* 2017. DOI: 10.1002/ejhf.807.
6. Miller L. Cardiac ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:602-604.

Pronóstico a largo plazo de los pacientes con síndrome de Takotsubo



Jelena R. Ghadri, MD,^{a,*} Ken Kato, MD, PhD,^{a,*} Victoria L. Cammann,^a Sebastiano Gili, MD,^{a,b} Stjepan Jurisic, MD,^a Davide Di Vece, MD,^a Alessandro Candreva, MD,^a Katharina J. Ding,^a Jozef Micek,^a Konrad A. Szawan,^a Beatrice Bacchi,^a Rahel Bianchi,^a Rena A. Levinson,^{a,c} Manfred Wischnewsky, PhD,^d Burkhardt Seifert, PhD,^e Susanne A. Schlossbauer, MD,^a Rodolfo Citro, MD, PhD,^f Eduardo Bossone, MD, PhD,^f Thomas Münzel, MD,^g Maike Knorr, MD,^g Susanne Heiner, MD,^g Fabrizio D'Ascenzo, MD, PhD,^b Jennifer Franke, MD,^h Annahita Sarcon, MD,ⁱ L. Christian Napp, MD,^j Milosz Jaguszewski, MD, PhD,^k Michel Noutsias, MD,^l Hugo A. Katus, MD,^h Christof Burgdorf, MD,^m Heribert Schunkert, MD,^{n,o} Holger Thiele, MD,^p Johann Bauersachs, MD,^j Carsten Tschöpe, MD,^q Burkert M. Pieske, MD, PhD,^q Lawrence Rajan, MD,^r Guido Michels, MD,^s Roman Pfister, MD,^s Alessandro Cuneo, MD,^t Claudius Jacobshagen, MD,^u Gerd Hasenfuß, MD,^u Mahir Karakas, MD,^{v,w} Wolfgang Koenig, MD,^{n,o} Wolfgang Rottbauer, MD,^x Samir M. Said, MD,^y Ruediger C. Braun-Dullaeus, MD,^y Adrian Banning, MD,^z Florim Cuculi, MD,^{aa} Richard Kobza, MD,^{aa} Thomas A. Fischer, MD,^{bb} Tuija Vasankari, MD,^{cc} K.E. Juhani Airaksinen, MD,^{cc} Grzegorz Opolski, MD,^{dd} Rafal Dworakowski, MD,^{ee} Philip MacCarthy, MD, PhD,^{ee} Christoph Kaiser, MD,^{ff} Stefan Osswald, MD,^{ff} Leonarda Galiuto, MD, PhD,^{gg} Filippo Crea, MD,^{gg} Wolfgang Dichtl, MD, PhD,^{hh} Klaus Empen, MD,^{ii,jj} Stephan B. Felix, MD,^{ii,jj} Clément Delmas, MD,^{kk} Olivier Lairez, MD, PhD,^{kk} Ibrahim El-Battrawy, MD,^{ll,mm} Ibrahim Akin, MD,^{ll,mm} Martin Borggrefe, MD,^{ll,mm} John Horowitz, MBBS, PhD,ⁿⁿ Martin Kozel, MD,^{oo} Petr Tousek, MD, PhD,^{oo} Petr Widimský, MD, PhD,^{oo} Ekaterina Gilyarova, MD,^{pp} Alexandra Shilova, MD, PhD,^{pp} Mikhail Gilyarov, MD, PhD,^{pp} David E. Winchester, MD,^{qq} Christian Ukena, MD,^{rr} Jeroen J. Bax, MD, PhD,^{ss} Abhiram Prasad, MD,^{tt} Michael Böhm, MD,^{rr} Thomas F. Lüscher, MD,^{uu,vv} Frank Ruschitzka, MD,^a Christian Templin, MD, PhD^a

RESUMEN

ANTECEDENTES El pronóstico del síndrome de Takotsubo (STT) continúa siendo controvertido debido a la escasez de datos disponibles. Además, no se ha esclarecido todavía el efecto de los factores desencadenantes.

OBJETIVOS En este estudio se comparó el pronóstico de pacientes con STT y con síndrome coronario agudo (SCA) y se investigaron los resultados clínicos a corto y largo plazo en el STT en función de los diferentes desencadenantes.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a pacientes con STT del *International Takotsubo Registry*. Se comparó la mortalidad a largo plazo de los pacientes con STT con la de una cohorte de pacientes con SCA emparejados por edad y sexo. Se compararon asimismo los resultados clínicos a corto y largo plazo de diferentes grupos de pacientes según los factores desencadenantes que mostraban.

RESULTADOS En términos generales, los pacientes con STT presentaron un riesgo de mortalidad a largo plazo comparable al de los pacientes con SCA. De los 1613 pacientes con STT, en 485 (30%) se detectó un desencadenante emocional. De los 630 pacientes (39%) con desencadenantes físicos, 98 (6%) tenían trastornos neurológicos agudos, mientras que en los otros 532 (33%), los factores desencadenantes eran actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones. En los 498 pacientes restantes (31%) no había ningún desencadenante identificable. Los pacientes con un STT asociado a la tensión física mostraron unas tasas de mortalidad superiores a las de los pacientes con SCA durante el seguimiento a largo plazo, mientras que los pacientes con un síndrome asociado al estrés emocional presentaron una evolución clínica mejor que la de los pacientes con SCA.

CONCLUSIONES En términos generales, los pacientes con STT tuvieron una evolución clínica a largo plazo comparable a las de los pacientes con SCA de igual edad y sexo. Demostramos, además, que el STT puede ser tanto un trastorno benigno como un trastorno que ponga en peligro la vida, dependiendo de cuál sea el factor desencadenante. Proponemos una nueva clasificación basada en los factores desencadenantes, que puede ser una herramienta clínica útil para predecir la evolución a corto y a largo plazo del STT. (*International Takotsubo Registry [InterTAK Registry]; NCT01947621*) (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:874-82) © 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.



El síndrome de Takotsubo (STT) se ha considerado un trastorno relativamente benigno desde su primera descripción realizada en 1990 (1). Recientemente, hemos puesto de manifiesto que el STT puede ser un trastorno que ponga en peligro la vida del paciente, con una evolución clínica adversa intrahospitalaria comparable a la del síndrome coronario agudo (SCA) (2). Sin embargo, los datos existentes sobre los

resultados a largo plazo en los pacientes con STT en comparación con los pacientes con SCA son escasos.

El STT puede asociarse a un factor de estrés emocional o de tensión física previo, y aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentan eventos desencadenantes identificables (2, 3). Los datos recientes han indicado que

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

SCA = síndrome coronario agudo

IC = intervalo de confianza

HR = hazard ratio

STT = síndrome de Takotsubo

^aUniversity Heart Center, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Suiza; ^bDivision of Cardiology, Department of Medical Sciences, AOU Citta della Salute e della Scienza, University of Turin, Turin, Italia; ^cDivision of Biological Sciences, University of California, San Diego, La Jolla, California; ^dDepartment of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Alemania; ^eDepartment of Biostatistics, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Suiza; ^fHeart Department, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno, Italia; ^gCardiology 1, Center for Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Alemania; ^hDepartment of Cardiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Alemania; ⁱUniversity of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California; ^jDepartment of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania; ^kFirst Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia; ^lDepartment of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Halle (Saale), Alemania; ^mHeart and Vascular Centre Bad Bevensen, Bad Bevensen, Alemania; ⁿDeutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Alemania; ^oDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Alemania; ^pHeart Center Leipzig, University Hospital, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Leipzig, Alemania; ^qDepartment of Cardiology, Charité, Campus Rudolf Virchow, Berlin, Alemania; ^rTJ Health Partners Heart and Vascular, Glasgow, Kentucky; ^sDepartment of Internal Medicine III, Heart Center University of Cologne, Colonia, Alemania; ^tKrankenhaus "Maria Hilf" Medizinische Klinik, Stadtlohne, Alemania; ^uClinic for Cardiology and Pneumology, Georg August University Goettingen, Goettingen, Alemania; ^vDepartment of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburgo, Alemania; ^wDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Luebeck, Hamburgo, Alemania; ^xDepartment of Internal Medicine II-Cardiology, University of Ulm, Medical Center, Ulm, Alemania; ^yInternal Medicine/Cardiology, Angiology, and Pneumology, Magdeburg University, Magdeburg, Alemania; ^zDepartment of Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals, Oxford, Reino Unido; ^{aa}Department of Cardiology, Kantonsspital Lucerne, Lucerna, Suiza; ^{bb}Department of Cardiology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Suiza; ^{cc}Heart Center, Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finlandia; ^{dd}Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia; ^{ee}Department of Cardiology, Kings College Hospital, Kings Health Partners, Londres, Reino Unido; ^{ff}Department of Cardiology, University Hospital Basel, Basilea, Suiza; ^{gg}Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University of the Sacred Heart Rome, Roma, Italia; ^{hh}University Hospital for Internal Medicine III (Cardiology and Angiology), Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁱⁱUniversity Medicine Greifswald, Department of Internal Medicine B, Greifswald, Alemania; ^{jj}DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, Greifswald, Alemania; ^{kk}Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center, University Hospital of Rangueil, Toulouse, Francia; ^{ll}First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University Medical Centre Mannheim (UMM) University of Heidelberg, Mannheim, Alemania; ^{mm}DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site, Heidelberg-Mannheim, Mannheim, Alemania; ⁿⁿDepartment of Cardiology, Basil Hetzel Institute, Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Adelaida, Australia; ^{oo}Charles University in Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Praga, República Checa; ^{pp}Intensive Coronary Care Unit, Moscow City Hospital #1 named after N. Pirogov, Moscow, Russia; ^{qq}Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida; ^{rr}Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemania; ^{ss}Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; ^{tt}Division of Cardiovascular Diseases Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^{uu}Center for Molecular Cardiology, Schlieren Campus, University of Zurich, Suiza; and the ^{vv}Royal Brompton and Harefield Hospitals Trust and Imperial College, Londres, Reino Unido. *Los Drs. Ghadri y Kato contribuyeron por igual en este trabajo. El Dr. Ghadri ha recibido una subvención de investigación "Filling the gap" de la Universidad de Zurich. El Dr. Napp ha recibido honorarios por conferencias de Abiomed, Cytosorbents, KelCon, Maquet y Zoll; ha recibido pagos como consultor de Abiomed, Bayer y Cytosorbents; y ha recibido ayudas para viajes o asistencia a congresos de Abbott, Abiomed, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Lilly, Medtronic, Merit Medical, Pfizer, Servier y Volcano. El Dr. Noutsias ha recibido honorarios por presentaciones o ha participado en consejos asesores de Abiomed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Miltenyi Biotech, Novartis, Pfizer y Zoll. El Dr. Hasenfuß ha sido consultor de Corvia, Servier, Impulse Dynamics, Novartis y Vifor Pharma; ha recibido pagos por conferencias de Corvia, Servier, Novartis, AstraZeneca y Vifor Pharma; ha sido co-investigador principal de Impulse Dynamics; y ha formado parte del Consejo Editorial de Springer. El Dr. Koenig ha recibido pagos de cantidades modestas por consultoría en reuniones de consejos asesores de Novartis, Pfizer, DalCor, Sanofi, Kowa y Amgen; y ha recibido pagos personales de cantidades modestas por conferencias de Novartis, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca y Amgen. El centro del Dr. Bax, el Departamento de Cardiología del Leiden University Medical Center, ha recibido subvenciones de investigación no condicionadas de Biotronik, Medtronic, Boston Scientific y Edwards Lifesciences. El Dr. Ruschitzka ha asistido a reuniones de consejos asesores de AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer y Roche; ha asistido a reuniones de comités de dirección de estudios de Fresenius y Vifor; ha recibido pagos por conferencias de St. Jude Medical, Servier, Zoll, Novartis, Bayer y Abbott; y ha recibido subvenciones de investigación de St. Jude Medical y Novartis. El Dr. Templin ha contado con la ayuda del H.H. Sheikh Khalifa bin Hamad Al-Tani Research Programme. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de marzo de 2018; original revisado recibido el 5 de junio de 2018, aceptado el 5 de junio de 2018.

los resultados intrahospitalarios en los pacientes con STT que tienen una enfermedad médica previa son peores que los de los pacientes con un factor de estrés emocional o los de los pacientes en los que no se ha identificado un factor desencadenante (4-6). Sin embargo, no se ha estudiado por completo el efecto de los eventos desencadenantes en los resultados a corto y a largo plazo. Esto tiene un especial interés, puesto que los factores desencadenantes pueden tener una influencia significativa en el pronóstico del STT. Los factores de tensión física incluyen un amplio espectro de situaciones, como los trastornos neurológicos, el feocromocitoma y otras actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (7, 8), lo cual valida la hipótesis de que los pacientes con desencadenantes físicos diferentes tienen diferentes resultados clínicos.

El objetivo del presente estudio fue comparar el pronóstico de los pacientes con STT y los pacientes con SCA e investigar los resultados a corto y a largo plazo en el STT en función de los diferentes desencadenantes, con el empleo de la base de datos de la cohorte del registro *InterTAK (International Takotsubo Registry)* (2, 9).

MÉTODOS

PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Se incluyó a pacientes con STT del *InterTAK Registry* según lo descrito anteriormente (2, 10). Los datos se obtuvieron del Hospital Universitario de Zurich y 25 hospitales participantes de 9 países (Austria, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos) entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014. El STT se definió según los criterios diagnósticos de la Mayo Clinic modificados (2, 11): 1) una anomalía transitoria del movimiento de la pared en el ventrículo izquierdo que va más allá del territorio de una única arteria coronaria epicárdica; 2) ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva o de signos angiográficos de ruptura aguda de placa, que puedan explicar la anomalía del movimiento de la pared; 3) anomalías electrocardiográficas de nueva aparición o elevación de los valores de troponina cardíaca; y 4) ausencia de miocarditis. Se incluyó a los pacientes con un STT focal que cumplieran todos los demás criterios y en los que la anomalía del movimiento de la pared era idéntica a la del territorio de una única arteria coronaria con el que coincidía. No se excluyó a los pacientes con STT que fallecieron durante la fase aguda antes de una recuperación completa del movimiento de la pared. Cuando la aptitud para la inclusión no estaba clara, los casos fueron examinados por los miembros principales del Hospital Universitario de Zurich para alcanzar un acuerdo. Como grupo control se seleccionó una cohorte de pacientes con SCA emparejados por edad y sexo, formada por pacientes con infarto agudo de miocardio con

elevación del segmento ST, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable, del registro *Zurich Acute Coronary Syndrome Registry*. En un artículo previo se han descrito ya detalladamente los métodos de selección de los pacientes con SCA (2). Se obtuvieron datos sobre el perfil clínico y los resultados clínicos. Ello incluía la información relativa a características demográficas, constantes vitales, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, valores analíticos, resultados de la electrocardiografía y coronariografía, uso de medicaciones y uso de cuidados críticos. Se obtuvo una información de seguimiento de los pacientes con STT y los pacientes con SCA a través de entrevistas telefónicas, visitas clínicas o el examen de las historias clínicas.

Se clasificó a los pacientes en diversos grupos en función del tipo de factores desencadenantes previos (estrés emocional, tensión física y ausencia de desencadenantes identificables). Además, los factores de tensión física se clasificaron en 2 grupos: 1) actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones; y 2) trastornos neurológicos. Los pacientes que presentaban una combinación de estrés emocional y tensión física fueron excluidos del presente análisis.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. La mortalidad a largo plazo de los pacientes con STT se comparó con la de una cohorte de pacientes con SCA emparejados por edad y sexo. Se compararon también los resultados a corto y largo plazo, incluida la muerte por cualquier causa, en los grupos de STT establecidos según los desencadenantes y con los pacientes con SCA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos de variables continuas se muestran en forma de media \pm DE, las variables asimétricas se presentan mediante la mediana (rango intercuartílico), y las variables discretas con el número y el porcentaje. Las comparaciones de las características de los pacientes de los diferentes grupos se realizaron con un análisis de la varianza de una vía o con la prueba de Kruskal-Wallis para los datos de variables continuas y con la prueba de χ^2 de Pearson para las variables discretas.

El análisis de los resultados se realizó con estimaciones de Kaplan-Meier y con una prueba de orden logarítmico (*log-rank*), así como mediante un análisis con un punto de referencia temporal establecido a los 30 días. Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para determinar los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para el resultado a largo plazo de los respectivos factores desencadenantes, utilizando los pacientes con factor de estrés emocional como grupo de referencia. Con objeto de tener en cuenta las posibles diferencias en las características clínicas y las comorbilidades entre los distintos grupos de STT, se llevó a cabo un análisis de ajuste multivariable con la inclusión de las

covariables que mostraban una diferencia significativa en la comparación realizada en la situación inicial o que fuera probable que tuvieran una relación con la mortalidad a largo plazo, utilizando para ello un modelo de regresión de Cox. Los datos no disponibles de las covariables se completaron con imputaciones múltiples antes de la regresión de Cox multivariable. Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox adicional para obtener los factores que predecían la mortalidad a 30 días. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y la significación estadística se definió por un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics, versión 25.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Los gráficos se compilaron con el programa Prism 7 (GraphPad, La Jolla, California, Estados Unidos).

RESULTADOS

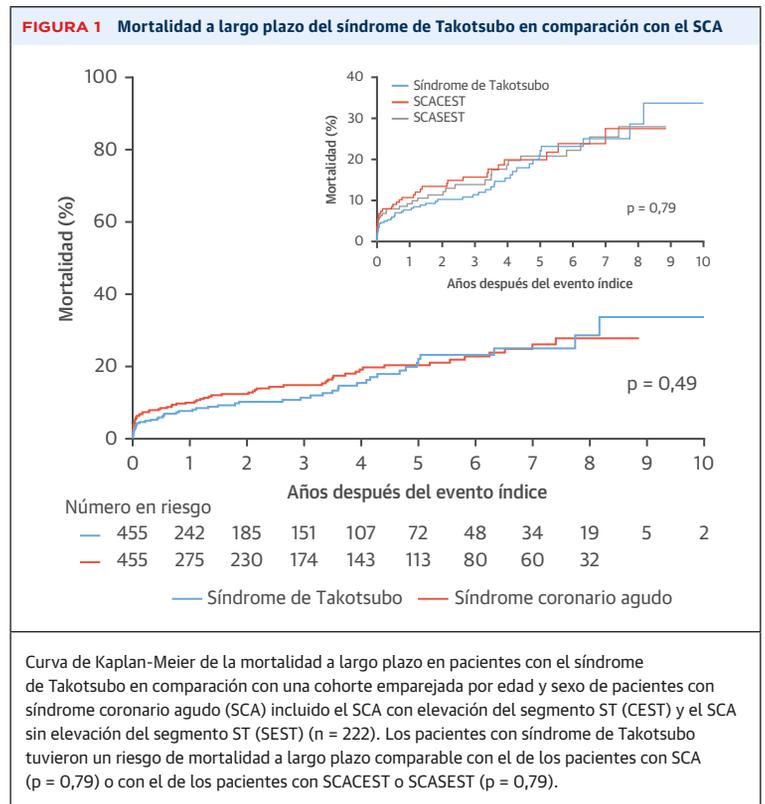
COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON STT CON LOS PACIENTES CON SCA EMPAREJADOS POR EDAD Y SEXO.

Del total de pacientes con STT del *InterTAK Registry*, 455 fueron incluidos en un análisis para la comparación con la cohorte emparejada por edad y sexo de 455 pacientes con SCA, que incluía 233 pacientes con un SCA con elevación del segmento ST y 222 con un SCA sin elevación del segmento ST (2). Las características de los pacientes y los resultados clínicos durante la hospitalización en la cohorte de STT y la cohorte de SCA emparejada por edad y sexo se han publicado ya con anterioridad (2). El análisis de la mortalidad a largo plazo mostró unos resultados similares en los pacientes con STT y los pacientes con SCA ($p = 0,49$) (figura 1).

COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS CON DIFERENTES DESENCADENANTES.

Con objeto de investigar los factores desencadenantes previos, se incluyó a 1613 pacientes tras la exclusión de aquellos en los que no fue posible diferenciar claramente las situaciones desencadenantes (solapamiento de desencadenantes emocionales y físicos, $n = 137$), y se les clasificó en los respectivos grupos en función de los desencadenantes. Se detectó un factor de estrés emocional definitivo en 485 pacientes (30%). De los 630 pacientes (39%) con un desencadenante físico, en 98 (6%) se identificó la presencia de un trastorno neurológico agudo. Los demás pacientes con un desencadenante físico ($n = 532$, 33%) presentaron un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones. En un total del 31% de los pacientes con STT no hubo ningún factor desencadenante identificable ($n = 498$).

En la **tabla 1** se resumen las características principales de los pacientes de todos los grupos. La prevalencia de mujeres fue significativamente superior en el STT asociado al estrés emocional (95%) en comparación con el asociado a actividades físicas, trastornos médicos o inter-



venciones (85%), el STT secundario a trastornos neurológicos (87%) y el STT sin un factor desencadenante identificable (91%) ($p < 0,001$). Los pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas tenían una edad significativamente inferior ($61,8 \pm 14,9$ años) a la de los pacientes de los demás grupos ($p < 0,001$). Los análisis de laboratorio realizados al ingreso mostraron que la tropoina, la creatina-cinasa y el péptido natriurético cerebral eran comparables en todos los grupos. Los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C reactiva y el recuento leucocitario, fueron significativamente mayores en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y en el STT secundario a enfermedades neurológicas. No se observaron diferencias en los resultados electrocardiográficos al ingreso. Los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y con un STT secundario a enfermedades neurológicas presentaron una frecuencia cardíaca superior y una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al ingreso ($p < 0,001$ en ambas comparaciones). La diabetes mellitus fue más frecuente en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones, y lo fue menos en el STT secundario a enfermedades neurológicas. El cáncer fue más frecuente en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y en el STT secundario a enfermedades neurológicas. No hubo diferencias significativas en las medicaciones utiliza-

TABLA 1 Características clínicas de los diferentes grupos de desencadenantes

	Estrés emocional (n = 485)	Actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (n = 532)	Trastornos neurológicos (n = 98)	Sin factores de estrés (n = 498)	Valor de p
Características demográficas					
Mujeres	459/485 (94,6)	454/532 (85,3)	85/98 (86,7)	452/498 (90,8)	<0,001
Edad, años	65,4 ± 12,4 (n = 485)	66,5 ± 13,4 (n = 532)	61,8 ± 14,9 (n = 98)	68,0 ± 12,5 (n = 498)	<0,001
Tipo de Takotsubo					
Tipo apical	384/485 (79,2)	434/532 (81,6)	75/98 (76,5)	426/498 (85,5)	0,033
Biomarcadores cardíacos al ingreso					
Troponina, aumento de factor en LSN*	8,56 (3,00-21,75) n = 408	8,57 (2,60-26,00) n = 419	7,25 (2,11-38,28) n = 86	6,69 (2,00-21,72) n = 374	0,33
Creatina-cinasa, aumento de factor en LSN	0,88 (0,58-1,42) n = 346	0,83 (0,47-1,50) n = 354	0,80 (0,50-2,20) n = 60	0,78 (0,51-1,38) n = 329	0,29
BNP, aumento de factor en LSN†	7,24 (2,16-18,22) n = 143	5,93 (1,95-20,06) n = 140	6,52 (1,49-19,24) n = 20	6,09 (2,31-12,57) n = 102	0,87
Marcadores inflamatorios al ingreso					
PCR, mg/l	3,00 (1,08-7,38) n = 348	6,40 (2,00-28,20) n = 311	5,30 (2,00-28,35) n = 54	3,10 (1,15-9,90) n = 325	<0,001
Recuento leucocitario, 10 × 10 ³ /μl	9,30 (7,20-11,40) n = 403	10,45 (7,90-14,15) n = 446	11,22 (8,07-11,37) n = 90	9,35 (7,30-12,06) n = 402	<0,001
ECG al ingreso					
Ritmo sinusal	427/455 (93,8)	423/470 (90,0)	72/78 (92,3)	417/453 (92,1)	0,20
Elevación del segmento ST	204/455 (44,8)	181/470 (38,5)	34/77 (44,2)	214/450 (47,6)	0,44
Depresión del segmento ST	27/455 (5,9)	42/470 (8,9)	7/77 (9,1)	31/450 (6,9)	0,31
Inversión de la onda T	185/455 (40,7)	199/470 (42,3)	25/77 (32,5)	184/450 (40,9)	0,44
QTc, ms	458,7 ± 44,9 (n = 334)	454,9 ± 52,1 (n = 367)	465,3 ± 60,3 (n = 64)	456,8 ± 49,8 (n = 293)	0,43
Hemodinámica					
Frecuencia cardíaca, latidos/min	85,4 ± 19,2 (n = 416)	91,5 ± 24,0 (n = 425)	92,2 ± 26,9 (n = 79)	85,4 ± 21,2 (n = 410)	<0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	130,8 ± 27,2 (n = 421)	127,3 ± 30,6 (n = 421)	134,6 ± 33,4 (n = 81)	132,8 ± 26,6 (n = 408)	0,021
Fracción de eyección ventricular izquierda, %‡	42,5 ± 10,9 (n = 452)	39,0 ± 12,2 (n = 492)	37,7 ± 12,9 (n = 90)	42,3 ± 11,7 (n = 437)	<0,001
Factores de riesgo cardiovascular/antecedentes					
Hipertensión	293/478 (61,3)	348/518 (67,2)	54/91 (59,3)	327/477 (68,6)	0,049
Diabetes mellitus	50/476 (10,5)	99/519 (19,1)	6/91 (6,6)	64/481 (13,3)	<0,001
Tabaquismo actual	85/471 (18,0)	107/505 (21,2)	24/91 (26,4)	79/459 (17,2)	0,15
Hipercolesterolemia	154/478 (32,2)	159/516 (30,8)	27/90 (30,0)	165/478 (34,5)	0,61
Comorbilidades					
Cáncer	48/453 (10,6)	108/497 (21,7)	20/88 (22,7)	65/441 (14,7)	<0,001
Trastornos psiquiátricos§	150/396 (37,9)	162/496 (32,7)	32/90 (35,6)	84/413 (20,3)	<0,001
Medicamento al ingreso					
Inhibidor de la ECA o ARA	158/415 (38,1)	148/422 (35,1)	27/73 (37,0)	154/375 (41,1)	0,38
Betabloqueador	143/415 (34,5)	128/422 (30,3)	20/73 (27,4)	133/375 (35,5)	0,28
Estatina	73/403 (18,1)	79/417 (18,9)	11/73 (15,1)	62/362 (17,1)	0,83
Ácido acetilsalicílico	141/403 (35,0)	122/417 (29,3)	21/73 (28,8)	132/362 (36,5)	0,17
Complicaciones intrahospitalarias					
Shock cardiogénico	20/479 (4,2)	111/524 (21,2)	23/98 (23,5)	40/483 (8,3)	<0,001
Muerte	17/479 (3,5)	94/523 (18,0)	13/98 (13,3)	36/483 (7,5)	<0,001
Muerte	5/485 (1,0)	37/532 (7,0)	13/98 (13,3)	14/498 (2,8)	<0,001
Asistencia cardíaca aguda					
Bomba de balón intraaórtico	38/484 (7,9)	199/527 (37,8)	49/98 (50,0)	47/489 (9,6)	<0,001
Ventilación invasiva o no invasiva	7/484 (1,4)	21/527 (4,0)	2/98 (2,0)	11/489 (2,2)	0,07
Reanimación cardiopulmonar	21/484 (4,3)	174/527 (33,0)	45/98 (45,9)	39/489 (8,0)	<0,001
Uso de catecolaminas	16/484 (3,3)	73/527 (13,9)	16/98 (16,3)	33/489 (6,7)	<0,001
Uso de catecolaminas	24/484 (5,0)	116/527 (22,0)	28/98 (28,6)	31/489 (6,3)	<0,001

Los valores corresponden a n/N (%), media ± DE o mediana (rango intercuartílico). * Incluidos los límites superiores del rango normal para la troponina T, la troponina T de alta sensibilidad y la troponina I. † Incluidos los límites superiores del rango normal para el péptido natriurético cerebral y el fragmento aminoterminal de la prohormona péptido natriurético cerebral. ‡ Datos obtenidos durante el cateterismo o la ecocardiografía; si se disponía de ambas cosas, se utilizaron los resultados del cateterismo. § Los pacientes podían tener un trastorno agudo, así como un trastorno previo o crónico.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; BNP = péptido natriurético cerebral; PCR = proteína C reactiva; ECG = Electrocardiograma; QTc = intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca; LSN = límite superior de la normalidad.

das al ingreso, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, betabloqueadores, estatinas y ácido acetilsalicílico. El tratamiento de asistencia cardíaca aguda fue mucho más frecuente en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (38%) y en el STT secundario a enfermedades neurológicas (50%) en comparación con los demás grupos ($p < 0,001$) (tabla 1).

MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO. La comparación de la mortalidad a 30 días en los diferentes grupos definidos según las situaciones desencadenantes mostró una diferencia sustancial ($p < 0,001$) (figura 2). Los pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas fueron los que tuvieron un peor pronóstico, mientras que los pacientes con un STT asociado al estrés emocional fue el que tuvo un resultado clínico más favorable. Además, un análisis con un punto de referencia temporal (establecido a los 30 días) puso de manifiesto una diferencia sustancial de la mortalidad a largo plazo entre los diferentes grupos ($p < 0,001$) (figura 2). Mientras que los pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas o con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones presentaron unos resultados clínicos a largo plazo menos favorables que los del SCA, los pacientes con STT asociado al estrés emocional mostraron un pronóstico más favorable que el del SCA. La presencia previa de actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (HR: 3,78; IC del 95%: 2,21 a 6,44; $p < 0,001$), trastornos neurológicos (HR: 5,76; IC del 95%: 2,96 a 11,2; $p < 0,001$), y la ausencia de desencadenantes identificables (HR: 2,14; IC del 95%: 1,20 a 3,82; $p = 0,010$) fueron factores de riesgo independientes potentes para la mortalidad a 5 años, tomando como grupo de referencia el de los pacientes con factores de estrés emocional previos (figura 3). En un análisis de regresión de Cox adicional, la presencia previa de actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones; trastornos neurológicos; y la ausencia de desencadenantes identificables fueron también factores predictores independientes para la mortalidad a 30 días (figura 1 online).

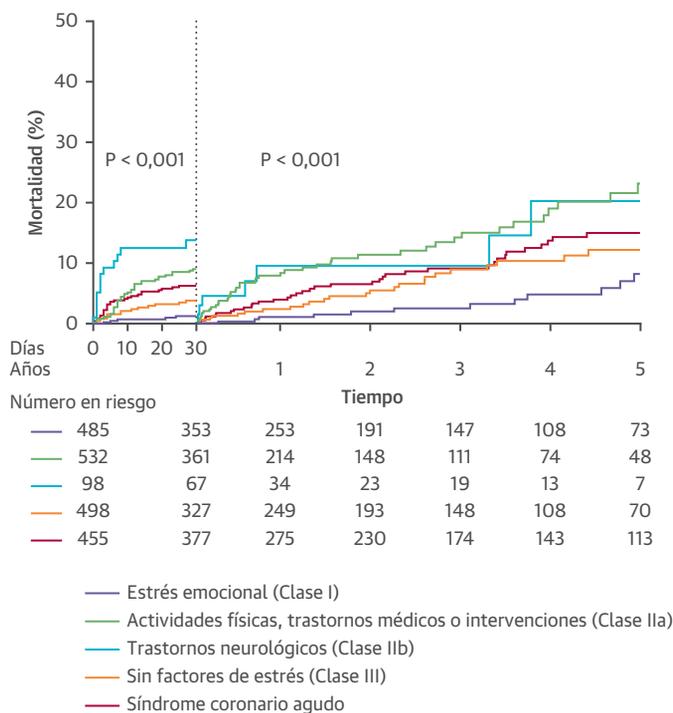
DISCUSIÓN

Los principales resultados del presente estudio fueron los siguientes: 1) en general, los pacientes con un STT mostraron unos resultados clínicos a largo plazo similares a los de los pacientes con SCA emparejados por edad y sexo; 2) los pacientes con STT en los que los episodios estaban asociados a un estrés emocional mostraron un pronóstico favorable a corto y a largo plazo; 3) el STT secundario a enfermedades neurológicas fue el que tuvo peor pronóstico a corto plazo; y 4) el STT secundario a enfermedades neurológicas y el STT secundario a actividades físicas,

trastornos médicos o intervenciones tuvieron unas tasas de mortalidad significativamente superiores a las del SCA durante el seguimiento a largo plazo.

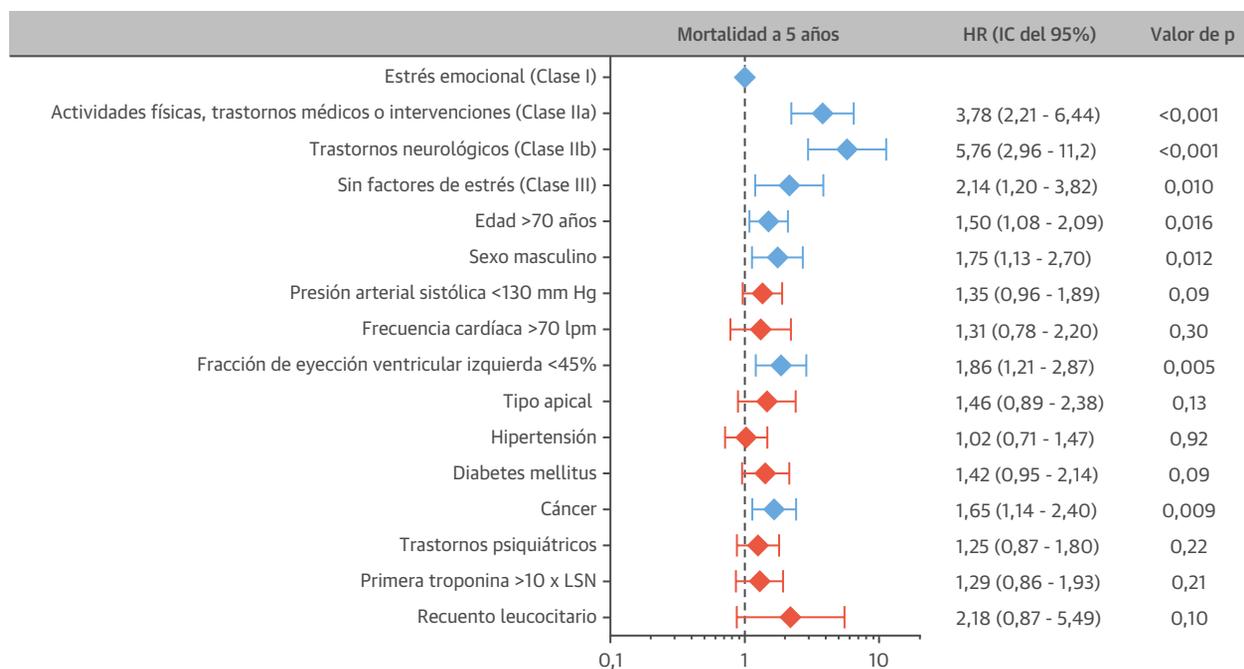
Recientemente, hemos descrito que la mortalidad intrahospitalaria del STT es similar a la del SCA (2). Sin embargo, hay pocos datos sobre la evolución clínica a largo plazo en los pacientes con STT en comparación con los pacientes con infarto de miocardio (12-14). Además, estos estudios (13, 15) se ven limitados por el hecho de que incluyen tan solo pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST como grupo de comparación, sin tener en cuenta a los pacientes con angina inestable, lo cual tiene importancia puesto que los pacientes con STT pueden presentar también signos y síntomas de angina inestable, sin ninguna anomalía electrocardiográfica notable. En segundo lugar, estos estudios han presentado resultados poco uniformes por lo que respecta a la evolución clínica de los pacientes, de tal manera que en algunos se ha observado una tasa de mor-

FIGURA 2 Mortalidad a corto y largo plazo de los grupos con diferentes desencadenantes



Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los grupos con diferentes desencadenantes y de la cohorte con síndrome coronario agudo utilizada como grupo de referencia, con un análisis con un punto de referencia temporal establecido a los 30 días. La comparación de la mortalidad a 30 días en los diferentes grupos definidos según las situaciones desencadenantes mostró una diferencia sustancial ($p < 0,001$). A los 30 días, continúa existiendo una diferencia sustancial en la mortalidad a largo plazo (5 años) entre los diferentes grupos ($p < 0,001$). Los pacientes con síndrome coronario agudo mostraron una mortalidad a corto y largo plazo intermedia entre la de los grupos de pacientes con STT con desencadenantes emocionales y con desencadenantes físicos. STT = síndrome de Takotsubo.

FIGURA 3 Factores predictores del resultado



Regresión de Cox múltiple para el ajuste respecto a los posibles factores de confusión en la mortalidad a largo plazo. Situaciones previas de actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones; de trastornos neurológicos; y la ausencia de desencadenantes identificables fueron factores de riesgo independientes potentes para la mortalidad a 5 años, tomando los pacientes con factores de estrés emocionales previos como grupo de referencia. La edad > 70 años, el sexo masculino, la fracción de eyección ventricular izquierda <45% y el cáncer fueron también factores predictores independientes. El color azul indica factores predictores estadísticamente significativos y el color naranja no significativos. lpm = latidos/min; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; LSN = límite superior del rango normal.

talidad igual a la del SCA y en otros un aumento de la mortalidad en los pacientes con STT (12, 13, 15).

El STT es desencadenado habitualmente por la presencia previa de un factor de estrés emocional o de tensión física, y en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes hay episodios desencadenantes identificables (2, 3, 16, 17). Recientemente hemos puesto de manifiesto que los desencadenantes físicos constituyen un factor predictor independiente para un peor resultado clínico intrahospitalario (2). Sin embargo, las situaciones desencadenantes, y en especial los desencadenantes físicos del STT, muestran diferencias considerables, que van desde trastornos críticos como el shock séptico tratado en la unidad de cuidados intensivos hasta situaciones inocuas como el trabajo doméstico enérgico (7, 18). En consecuencia, planteamos la hipótesis de que los pacientes con diferentes tipos de desencadenantes físicos puedan tener resultados diferentes a corto y a largo plazo.

Es de destacar que los pacientes con STT que tenían un factor de estrés emocional mostraron con mayor frecuencia las características típicas del STT, como el sexo femenino y el dolor torácico, en comparación con lo observado en los pacientes de otros grupos. Tiene interés señalar que los pacientes con un STT secundario a un trastorno neurológico tenían una edad significativamente inferior a la de los pacientes con STT de otros grupos.

Estas diferencias epidemiológicas podrían reflejar el trasfondo biológico. Los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y los que tenían un STT secundario a trastornos neurológicos mostraron una frecuencia cardíaca superior a la de los que tenían desencadenantes emocionales. Esta observación podría sugerir que el grado de elevación de las catecolaminas fue más intenso en los pacientes con desencadenantes físicos o neurológicos en comparación con lo observado en los que tenían desencadenantes emocionales. Además, es probable que unos niveles superiores de catecolaminas puedan elevar el riesgo de presentar un shock cardiogénico a través de un fallo de bombeo debido a un área grande de degeneración balonizante y/o una obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo como consecuencia de la hipercontractilidad del segmento basal (19). Por otra parte, los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y el recuento leucocitario fueron también superiores en los pacientes con trastornos físicos o neurológicos. Así pues, parece concebible que un efecto sinérgico de una disfunción cardíaca grave y un aumento de la respuesta inflamatoria dé lugar a un mal estado hemodinámico, que a su vez cause una evolución desfavorable a corto plazo.

Por lo que respecta a las situaciones desencadenantes, los pacientes con un STT que tenían episodios secunda-

rios a trastornos neurológicos fueron los que mostraron una mortalidad más alta; esto es coherente también con un trabajo recientemente publicado que muestra que las enfermedades neurológicas se asocian a un pronóstico desfavorable (10). Esto no resulta extraño puesto que es probable que el pronóstico de estos pacientes se vea afectado por la enfermedad subyacente. En otras palabras, el aumento de la mortalidad en los pacientes con desencadenantes neurológicos puede ser consecuencia del riesgo combinado del STT más el riesgo intrínseco de cualquier comorbilidad desencadenante, como una hemorragia cerebrovascular. Los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones fueron los que tuvieron el segundo peor pronóstico a los 30 días de seguimiento. Sin embargo, el STT secundario a trastornos neurológicos y el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones mostraron unos resultados desfavorables casi similares a los 5 años del evento índice de STT; de hecho, las enfermedades neurológicas fueron la principal razón de los resultados clínicos de los pacientes durante la fase aguda. Dado que la tasa de mortalidad del STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones aumenta respecto a la del STT secundario a enfermedades neurológicas en el seguimiento a los 5 años, esto puede explicarse por una mayor prevalencia de las comorbilidades crónicas coexistentes como la diabetes mellitus en los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones en comparación con los que tienen un STT secundario a enfermedades neurológicas. Singh *et al.* (20) realizaron un metanálisis en el que observaron que los pacientes con STT que tenían trastornos subyacentes no cardíacos mostraban una tasa de mortalidad intrahospitalaria superior a la de los pacientes que no tenían tales trastornos. Es de destacar que nuestro estudio pone de manifiesto resultados a corto y a largo plazo diferentes en los pacientes con STT que presentan

distintos desencadenantes físicos. Además, los pacientes con un STT que tenían un factor de estrés emocional mostraron un resultado a corto y largo plazo favorable en comparación con el de los pacientes con un desencadenante físico o los pacientes con un SCA. En consecuencia, el STT es un síndrome mucho más complejo de lo que anteriormente se había pensado, y debiera clasificarse según el episodio desencadenante subyacente para estratificar el riesgo con exactitud y predecir los resultados a corto y a largo plazo de cada paciente concreto. Así pues, proponemos una nueva clasificación según los resultados del presente estudio (**Ilustración central**). Esta nueva clasificación (Clasificación InterTAK) podría ser útil para predecir los resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con STT.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este es un registro de carácter observacional. En consecuencia, no puede descartarse la existencia de factores de confusión no detectados. Los pacientes con actividad física fueron clasificados en la Clase IIa y no en una única categoría debido al pequeño tamaño muestral.

CONCLUSIONES

Durante bastante tiempo se ha asumido que el STT es un trastorno benigno; sin embargo, recientemente se ha observado que se trata de una enfermedad que puede poner en peligro la vida y tiene una morbilidad y mortalidad considerables en la fase aguda, así como unos resultados clínicos similares a los del SCA. Dado el carácter heterogéneo de los desencadenantes, el STT engloba un amplio espectro que va de un trastorno benigno a uno mortal. En consecuencia, el STT tiene muchas más facetas de las que se había sugerido. Ciertamente, la mujer anciana con un episodio desencadenante combinado y una degeneración balonzante apical, “el paciente clásico con STT”, tiene un buen pronóstico a corto y largo plazo, mientras que los

ILUSTRACIÓN CENTRAL Clasificación InterTAK

Clase I:	Síndrome de Takotsubo asociado a estrés emocional
Clase II:	Síndrome de Takotsubo asociado a tensión física
Clase IIa:	Síndrome de Takotsubo secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones
Clase IIb:	Síndrome de Takotsubo secundario a trastornos neurológicos
Clase III:	Síndrome de Takotsubo sin un factor desencadenante identificable

Ghadri, J.R. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(8):874-82.

Nueva clasificación propuesta, basada en el tipo de evento desencadenante.

pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas o secundario actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones tienen unos resultados desfavorables. A medida que la medicina se aproxima a un enfoque personalizado y aumentan nuestros conocimientos sobre el STT, resulta crucial considerar al "paciente individual" para, tal vez, mejorar su pronóstico. En este sentido, la nueva Clasificación InterTAK basada en tipo de episodio desencadenante podría ser una herramienta clínica útil para la estratificación del riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Christian Templin, Andreas Grüntzig Heart Catheterization Laboratories, University Hospital Zurich, University Heart Center – Department of Cardiology, Raemistrasse 100, 8091 Zurich, Suiza. Correo electrónico: christian.templin@usz.ch.

PERSPECTIVAS

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

La evolución a largo plazo de los pacientes con un STT es muy diversa. El pronóstico es más favorable cuando el síndrome es desencadenado por episodios emocionales que cuando se produce en respuesta a situaciones físicas o neurológicas.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarias nuevas investigaciones sobre las relaciones entre las circunstancias desencadenantes, para ayudar a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos responsables de este trastorno cardíaco agudo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990: 56-64.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
- Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333-41.
- Yerasi C, Koifman E, Weissman G, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:280-6.
- Brinjkij W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164:215-21.
- Khera R, Light-McGroary K, Zahr F, Horwitz PA, Girotra S. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2016;172:53-63.
- Schlossbauer SA, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo- Syndrom-ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:1185-92.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
- Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: rationale, design, objectives, and first results. *Heart Fail Clin* 2016; 12:597-603.
- Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335-40.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
- Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931-6.
- Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016;18:650-6.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
- Redfors B, Vedad R, Angeras O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015; 185:282-9.
- Ghadri JR, Ruschitzka F, Luscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;100:1804-12.
- Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, et al. Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:1824-9.
- Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37: 2823-9.
- Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
- Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113: 1420-8.

PALABRAS CLAVE síndrome coronario agudo, síndrome del corazón roto, clasificación, evolución clínica, factor de estrés, síndrome de Takotsubo

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

COMENTARIO EDITORIAL

Takotsubo. Un síndrome no tan benigno

Miguel Fiol^a, Alberto Rodríguez^b, Vicente Peral^c

Desde la descripción del denominado síndrome Takotsubo (STT) en 1990 (1) en que fue considerado como una condición relativamente benigna, se han descrito numerosas complicaciones que le han condicionado un pronóstico no tan benigno. La percepción actual es que el pronóstico depende, sobre todo, de la causa desencadenante. Este hecho ha determinado la realización de una investigación a gran escala multinacional en 1750 pacientes (InterTAK Registry)(2,3) de la que se han derivado los datos de la publicación de Ghradi et al (4) focalizada en observar el diferente pronóstico a largo plazo y las complicaciones intrahospitalarias de los pacientes según la causa desencadenante, comparándola con el pronóstico de un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo. Aparte de que el pronóstico global del síndrome coronario agudo fue similar al del STT, los resultados de su análisis pueden considerarse lógicos: a) si el desencadenante es una situación de estrés emocional o ningún tipo de estrés (mayormente mujeres postmenopáusicas) el pronóstico es benigno al no asociarse con patología de base; b) cuando se asocia a desencadenantes como actividad física, procedimientos, alteraciones neurológicas y diversas patologías médicas el pronóstico empeora. Los criterios de inclusión fueron los de la Clínica Mayo modificados (5) aunque también incluyeron alteraciones de la motilidad ventricular focal y fallecidos durante la fase aguda. La mortalidad fue del 5,6% paciente/año. Otros autores confirman una mortalidad similar del STT y síndrome coronario agudo (6,7) debido a shock cardiogénico, rotura ventricular o arritmias malignas (8).

Núñez-Gil et al (9) muestran que las "formas secundarias" de STT tienen diferente pronóstico y género (10) con datos del Registro RETAKO en 562 pacientes, observando mayor mortalidad (4,4% vs 0,2%) en hombres, que presentan una incidencia de STT de solo 12,3% respecto a las mujeres. La edad del paciente también se relaciona con el pronóstico. Citro et al (11) han observado complicaciones intrahospitalarias en el 50% de los pacientes \geq 75 años y de sólo el 25% en $<$ de 75 años. Datos semejantes se han referido del German Takotsubo

Registry (12). La mortalidad global intrahospitalaria es del 4,4% y la tasa de recurrencia del 3,8% según el meta-análisis de Singh et al (13). La mortalidad tras el alta hospitalaria es significativamente más alta que la de una población semejante sin patología (14).

La fisiopatología del STT no está aún aclarada pero hay evidencia de la hipótesis de un exceso de concentración de catecolaminas como desencadenante (15). Algunas entidades clínicas que cursan con aumento de catecolaminas circulantes pueden dar lugar a un cuadro similar al STT: feocromocitoma, tirotoxicosis, hemorragia subaracnoidea, estrés emocional de cualquier causa, estrés físico (cocaína, cirugías, traumatismos, anestesia, administración exógena de catecolaminas, etc), síndrome ansioso. La concentración elevada de epinefrina y norepinefrina activa los centros cognitivos del cerebro incluyendo el eje hipotálamo-hipofisario. Seguidamente pueden desencadenarse varios mecanismos fisiopatológicos: a) espasmo arterial periférico que produce un aumento de la postcarga y aumento transitorio de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo y espasmo coronario (16) provocando isquemia miocárdica y disminución secundaria del gasto cardíaco, b) efecto directo de las catecolaminas sobre el miocardio, especialmente a nivel apical, donde la densidad de β -receptores es más elevada (17). La mayor incidencia del STT en mujeres postmenopáusicas puede relacionarse con la pérdida del efecto simpaticolítico de los estrógenos (18).

A nivel práctico hay que señalar dos cosas: a) la incidencia real del STT es probablemente más elevada porque no se practica coronariografía a todos los posibles casos y b) es dudoso, en nuestra opinión, que deba utilizarse la denominación de Takotsubo para todos los casos de disfunción ventricular transitoria sin lesiones coronarias evidentes ya que la imagen de la ventriculografía y los mecanismos desencadenantes son muy diversos, así como el tratamiento. Esta consideración es importante puesto que, en nuestra experiencia, otras situaciones clínicas con coronariografía "aparentemente sin lesiones" pueden atribuirse erróneamente a STT (tras observar disfunción apical en la ventriculografía). Dichas

^aInstituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), ^bUnidad Coronaria. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Espases. Palma, ^cServicio de Cardiología. Hospital Son Espases. Palma

situaciones serían: autoreperfusión de una oclusión coronaria a nivel medio de la arteria descendente anterior; disección coronaria espontánea (más frecuente en mujeres) y espasmo coronario intermitente también en el mismo nivel (19,20). El diagnóstico de las mismas se facilita enormemente utilizando técnicas de imagen como la

tomografía de coherencia óptica (OCT) y/o la ecografía intracoronaria (IVUS).

Podemos concluir que, efectivamente, lo que determina el pronóstico del STT, es la causa desencadenante y la presencia de patología de base, como demuestran Ghadri et al (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sato H, Teteishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990:56-64
2. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:335-40.
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-38.
4. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL et al. Long-term prognosis of patients with Takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:883-4
5. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 ;155:408-17.
6. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail*. 2016 ;18:650-6.
7. Redfors B, Vedad R, Angerås O et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015;185:282-9.
8. Lyon AR, Bossone E, Schneider B et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016 ;18:8-27
9. Núñez Gil J, Andrés M, Almendro Delia M et al. Characterization of tako-tsubo cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO national registry. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:505-512
10. Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H et al. Síndrome de tako-tsubo en varones: infrecuente, pero con mal pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 2018;71:703-708
11. Citro R, Rigo F, Previtali M et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:93-8.
12. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;176:199-205.
13. Singh K, Carson K, Shah R et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113:1420-8.
14. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:333-41.
15. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:387-97.
16. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:147-52.
17. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:22-9.
18. Kneale BJI, Chowieńczyk PJ, Brett SE, Coltart DJ, Ritter JM. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1233-8.
19. Fiol M, Carrillo A, Rodríguez A, Herrero J, García-Niebla J. Left ventricular ballooning syndrome due to vasospasm of the middle portion of the left anterior descending coronary artery. *Cardiol J*. 2012;19(3):314-6.
20. Carrillo A, Fiol M, García-Niebla J, Bayés de Luna A. Electrocardiographic differential diagnosis between Takotsubo syndrome and distal occlusion of LAD is not easy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1610-1

PRESENTE Y FUTURO

PERSPECTIVAS DEL CONSEJO

Marcapasos de haz de His



Pugazhendhi Vijayaraman, MD,^a Mina K. Chung, MD,^b Gopi Dandamudi, MD,^c Gaurav A. Upadhyay, MD,^d Kousik Krishnan, MD,^e George Crossley, MD,^f Kristen Bova Campbell, PHARM D,^g Byron K. Lee, MD,^h Marwan M. Refaat, MD,ⁱ Sanjeev Saksena, MD,^{j,k} John D. Fisher, MD,^l Dhananjaya Lakkireddy, MD,^{m,n} en nombre del Consejo de Electrofisiología de la ACC

RESUMEN

El marcapasos ventricular derecho (VD) tradicional para el tratamiento de las bradiarritmias se ha utilizado con éxito durante décadas, aunque continúa existiendo una controversia respecto a la localización óptima en relación con los resultados hemodinámicos y clínicos. Los efectos nocivos del marcapasos apical VD a largo plazo han sido claramente reconocidos. Ello ha generado un interés por enfoques que produzcan una estimulación más fisiológica, a saber, el marcapasos del haz de His (MHH). En este artículo se examina la anatomía del haz de His, las observaciones clínicas iniciales y los enfoques actuales para el empleo de un MHH permanente. Mediante la estimulación de la red de His-Purkinje, el MHH provoca la activación eléctrica de ambos ventrículos y puede evitar que se produzca una disincronía marcada. Estudios recientes han evidenciado también el potencial del MHH en pacientes con una patología subyacente de bloqueo de rama izquierda y miocardiopatía. El MHH parece prometedor como un modo atractivo de alcanzar un marcapasos fisiológico. La aceptación generalizada de esta técnica dependerá de las mejoras que se consigan introducir en la tecnología, así como de una validación más amplia de su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño. (J Am Coll Cardiol 2018;72:927-47) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

La necesidad de un marcapasos cardíaco continúa haciéndose cada vez más manifiesta a medida que envejece la población. Además, el marcapasos cardíaco sigue siendo el único tratamiento definitivo existente para las bradiarritmias no reversibles. A pesar de años de tratamiento exitoso con marcapasos, continúa existiendo un debate respecto a los lugares óptimos para la aplicación del marcapasos en especial en el

Las opiniones expresadas en este artículo por el Consejo de Electrofisiología del American College of Cardiology (ACC) no reflejan necesariamente las opiniones de JACC o del ACC.

^aGeisinger Heart Institute, Geisinger Commonwealth School of Medicine, Wilkes-Barre, Pennsylvania; ^bDivision of Electrophysiology, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio; ^cKrannert Institute of Cardiology, Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana; ^dElectrophysiology Section, Division of Cardiology, University of Chicago, Chicago, Illinois; ^eElectrophysiology Section, Division of Cardiology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; ^fVanderbilt Heart and Vascular Institute, Nashville, Tennessee; ^gDivision of Cardiology, Duke University, Durham, North Carolina; ^hDivision of Electrophysiology, University of California San Francisco, California; ⁱElectrophysiology Section, Division of Cardiology, American University of Beirut, Beirut, Líbano; ^jElectrophysiology Research Foundation, Warren, New Jersey; ^kRutgers' Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey; ^lElectrophysiology Section, Division of Cardiology, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York; ^mKansas City Heart Rhythm Institute, Overland Park, Kansas; y ⁿUniversity of Missouri, Columbia, Missouri. El Dr. Vijayaraman ha dictado conferencias y ha recibido ayuda para investigación de Medtronic; ha sido consultor de Medtronic, Boston Scientific y Abbott; y tiene una patente solicitada para una herramienta de aplicación en el His. El Dr. Chung ha recibido apoyo para investigación de Medtronic, Boston Scientific y Abbott; y ha formado parte de los comités directivos de EPIC Alliance y Biotronik (sin recibir compensación). El Dr. Dandamudi ha dictado conferencias, ha sido consultor y ha recibido ayudas para investigación de Medtronic. El Dr. Upadhyay ha recibido apoyo para investigación de Medtronic y Biotronik. El Dr. Krishnan ha recibido apoyo para investigación de Abbott; y ha sido consultor de Zoll. El Dr. Crossley ha dictado conferencias, ha sido consultor y ha recibido apoyo para investigación de Medtronic; y ha sido consultor de Boston Scientific. El Dr. Fisher ha recibido apoyo para investigación de Medtronic; ha sido consultor de Medtronic y MDT; y ha recibido becas de formación de Medtronic, Abbott y Biotronik. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 16 de marzo de 2018; original revisado recibido el 1 de junio de 2018, aceptado el 4 de junio de 2018.



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



**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AV** = auriculoventricular**BRD** = bloqueo de rama derecha**BRI** = bloqueo de rama izquierda**ECHP** = enfermedad de conducción
de His-Purkinje**FA** = fibrilación auricular**HV** = intervalo His-ventricular en
el electrograma**IC** = insuficiencia cardíaca**MHH** = marcapasos de haz de His**MVD** = marcapasos ventricular
derecho**VI** = ventrículo/ventricular
izquierdo

ventrículo. Los dispositivos iniciales de marcapasos únicamente ventricular proporcionaban un apoyo suficiente de la frecuencia, pero no estaban sincronizados con la contracción auricular, y tenían consecuencias hemodinámicas negativas, como un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) y fibrilación auricular. Sin embargo, incluso el marcapasos sincronizado auriculoventricular (AV) aplicado en el vértice ventricular derecho (VD) mostró una peor función contráctil en muchos pacientes. Al cabo de un cierto tiempo quedó bien establecida la conexión entre el grado de marcapasos apical ventricular derecho (AVD) y la disfunción cardíaca (1). La búsqueda de ubicaciones alternativas para el marcapasos ha

incluido las del tabique VD, el tracto de salida VD y el ventrículo izquierdo (VI) (2). Aunque el marcapasos biventricular ha mejorado de forma inequívoca los resultados clínicos de IC y ha reducido la mortalidad en los pacientes con bloqueo de rama izquierda (BRI) y una disfunción sistólica VI grave (3), continúa sin haberse aclarado su papel en los pacientes con una función sistólica VI conservada.

Desde el principio se consideró que el abordaje fisiológico ideal de la estimulación ventricular debía comportar una conducción normal a través del sistema de conducción de His-Purkinje. El concepto de marcapasos aplicado al cuerpo principal del haz de His no es nuevo. Los primeros investigadores describieron un marcapasos de haz de His (MHH) transitorio (4). Posteriormente se describió el concepto de un marcapasos aplicado directamente al haz de His con un dispositivo permanente (5). Aunque su función electrofisiológica en la conducción AV hace del haz de His un lugar atractivo para aplicar un ritmo de marcapasos fisiológico, la colocación real del electrodo puede resultar técnicamente difícil debido a su ubicación anatómica y a las estructuras cardíacas circundantes. En este artículo, presentamos una revisión detallada de la anatomía, fisiología, técnicas de implantación y utilidad clínica del MHH permanente.

**ANATOMÍA DEL HAZ DE HIS Y LAS RAMAS
PROXIMALES DEL HAZ**

El conocimiento detallado de la anatomía de este haz de His y de las ramas proximales es crucial para comprender la base anatómica de diversos trastornos de la conducción, así como para abordar el MHH permanente. Wilhelm His Jr, un anatomista y cardiólogo suizo fue el primero en describir la estructura del haz de His y su papel en la transmisión de los impulsos auriculares a los ventrículos en 1893. El anatomopatólogo japonés Sunao Tawara realizó algunas observaciones fundamentales relativas al sis-

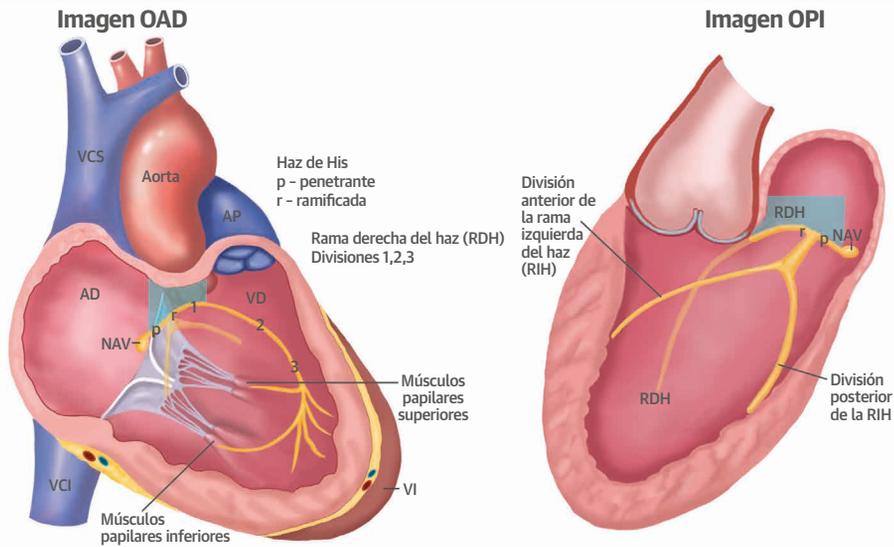
tema de conducción cardíaco en 1903 (6), que revelaron la existencia de la estructura del nódulo AV e hizo observaciones detalladas del sistema de His-Purkinje (SHP). Aunque parezca increíble, basándose únicamente en las observaciones anatómicas, fue capaz de deducir los atributos fisiológicos del SHP, incluidas las velocidades de conducción. El haz de His constituye una continuación anatómica del nódulo AV, y aporta una conexión para que las señales eléctricas procedentes del nódulo AV lleguen a los ventrículos derecho e izquierdo a través de las ramas derecha e izquierda del haz, respectivamente (7).

El haz de His y las ramas proximales se originan inicialmente como parte del tabique interventricular primitivo. Durante el segundo trimestre de la gestación, el nódulo AV se conecta con la parte proximal del haz de His en desarrollo. Si no se forma esta unión, se produce un bloqueo cardíaco completo congénito (7). El haz de His se extiende hacia abajo y hacia la izquierda a partir del nódulo AV, pasa directamente a los márgenes posterior e inferior del tabique interventricular membranoso y se mantiene sin dividirse durante unos pocos milímetros. En la cresta del tabique interventricular muscular, el haz de His empieza a dividirse (**Ilustración central**, panel A) en las ramas derecha e izquierda (8). El tronco de la rama izquierda se divide a menudo en 3 fascículos tras los primeros 2 cm proximales, y hay múltiples ramificaciones subendocárdicas e interconexiones. La parte proximal del haz de His descansa en la parte auricular derecha-ventricular izquierda del tabique membranoso, y el haz de His más distal tiene un trayecto a lo largo de la parte VD-VI del tabique membranoso, inmediatamente por debajo de la raíz aórtica.

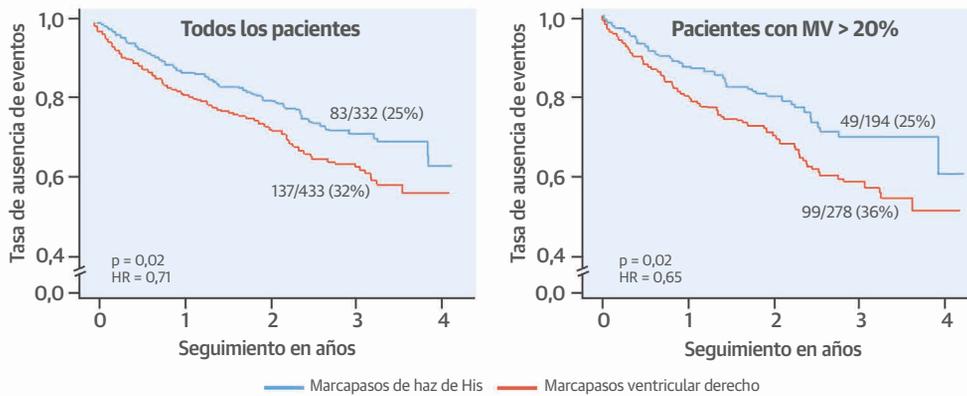
Investigaciones de anatomía macroscópica recientes (9) han permitido esclarecer 3 variantes frecuentes del haz de His por lo que respecta a la parte membranosa del tabique ventricular (**figura 1**). En la anatomía de tipo I (46,7% de 105 casos), el haz de His tenía un trayecto uniforme a lo largo del borde inferior de la parte membranosa del tabique interventricular, pero estaba cubierto por una fina capa de fibras miocárdicas que tenían su origen en la parte muscular del tabique. En el tipo II (32,4%), el haz de His estaba apartado del borde inferior de la parte membranosa del tabique interventricular y transcurría por dentro del músculo interventricular. En el tipo III (21%), el haz de His se encontraba inmediatamente por debajo del endocardio y transcurría sobre la parte membranosa del tabique interventricular (haz AV desnudo). Otras descripciones de localizaciones anómalas del haz de His incluyen un curso situado predominantemente en el lado izquierdo. Estas variantes anatómicas del haz de His pueden tener consecuencias clínicas por lo que respecta a los MHH permanentes en cuanto a la posibilidad de obtener un ritmo de marcapasos del haz de His selectivo (MHH-S) o no selectivo (MHH-NS), además de la

ILUSTRACIÓN CENTRAL Ritmo de haz de His: Sistema de conducción y resultados

A El sistema de conducción

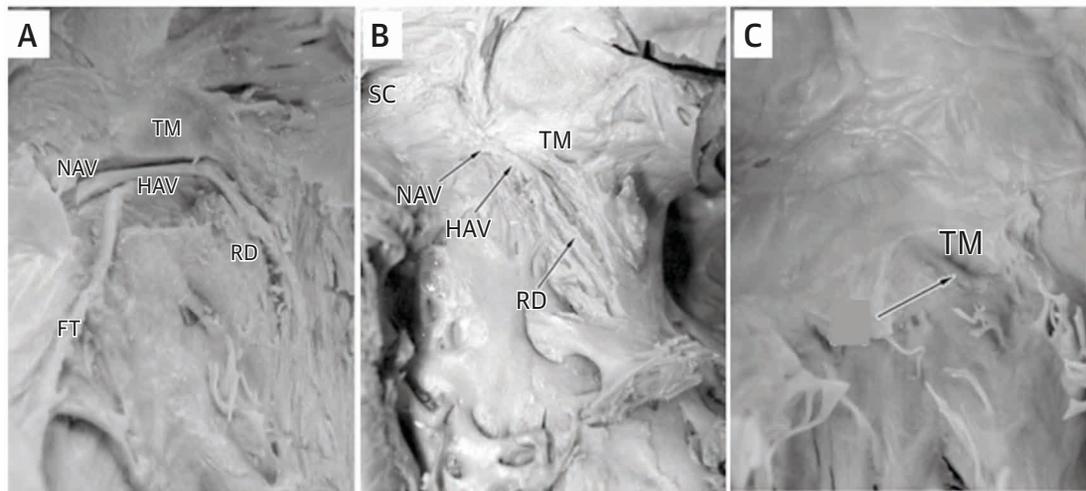


B Variable de valoración combinada de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca o aumento de nivel a marcapasos biventricular



Vijayaraman, P. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(8):927-47.

(A) Representación esquemática del sistema de conducción de His-Purkinje. El tabique membranoso se indica en amarillo. Imagen cortesía de K. Shivkumar, MD, PHD, UCLA Cardiac Arrhythmia Center, Wallace A. McAlpine MD collection. Reproducido con permiso. (B) Resultados clínicos del MHH. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran una reducción estadísticamente significativa en la variable de valoración principal (variable combinada formada por la mortalidad por cualquier causa, la HIC o el aumento de nivel a un marcapasos biventricular) con el marcapasos de haz de His (MHH) en comparación con el marcapasos ventricular derecho (MVD) en el conjunto de todos los pacientes y en los pacientes con ritmo de marcapasos ventricular (MV) >20%. Reproducido de Abdelrahman et al. (62). NAV = nódulo auriculoventricular; SC = seno coronario; HH = haz de His; VCI = vena cava inferior; RIH = rama izquierda del haz; VI = ventrículo izquierdo; AP = arteria pulmonar; AD = aurícula derecha; RDH = rama derecha del haz; VCS = vena cava superior.

FIGURA 1 Variantes anatómicas del haz de His

(A) Tipo I: El haz de His (HAV) transcurre por debajo de la parte membranosa del tabique interventricular (TM) (B) El haz de His de tipo II transcurre por dentro de la parte muscular del músculo interventricular separado del borde inferior de la parte membranosa del tabique interventricular. (C) El haz de His de tipo III (flecha) no está recubierto y transcurre por debajo del endocardio sin fibras miocárdicas circundantes. FT = fijación de valva tricuspídea septal; HAV = haz auriculoventricular; NAV = nódulo auriculoventricular; SC = seno coronario.

Reproducido de Kawashima y Sasaki (9).

posibilidad de causar lesiones en el haz de His que comporten un bloqueo de rama (BR) o un bloqueo AV completo transitorio o persistente (10). Puede accederse tanto a la parte auricular como a la parte ventricular del haz de His para la colocación de un marcapasos ventricular permanente.

MHH: DEL BANCO DE PRUEBAS A LA CABECERA DEL PACIENTE

REGISTROS FISIOLÓGICOS FUNDAMENTALES DEL HAZ DE HIS. Con el empleo de corazones perfundidos aislados y de agujas penetrantes en animales, Alanís *et al.* (11) fueron los primeros en describir los electrogramas del haz de His en 1958. Se atribuye a estos autores la descripción del haz de His como una “zona” de conducción y carente de propiedades de decremento de la transmisión, a diferencia de lo que ocurre en el nódulo AV. Scherlag *et al.* (12) fueron quienes desarrollaron el abordaje mediante catéter en el ser humano para el registro del haz de His en 1969, que se ha mantenido luego básicamente inalterado en los laboratorios de electrofisiología hasta la actualidad.

DISOCIACIÓN LONGITUDINAL FUNCIONAL DEL HAZ DE HIS. Kaufmann y Rothberger (13) propusieron por primera vez la idea de una disociación longitudinal funcional del haz de His en 1919. Según esta teoría, las fibras de conducción tenían su origen en las partes proximales del haz de His común y estaban ya predestinadas a una u

otra rama del haz. Varios investigadores estudiaron este concepto en modelos de animales y humanos. En 1971, James y Sherf (14) describieron la arquitectura del haz de His con el empleo de microscopía óptica y electrónica. Sus observaciones permiten explicar las propiedades de conducción que se observan en la práctica clínica con el MHH (14). Describieron el haz de His como múltiples filamentos aislados contenidos dentro de un único cable común. Este grupo hizo las siguientes observaciones:

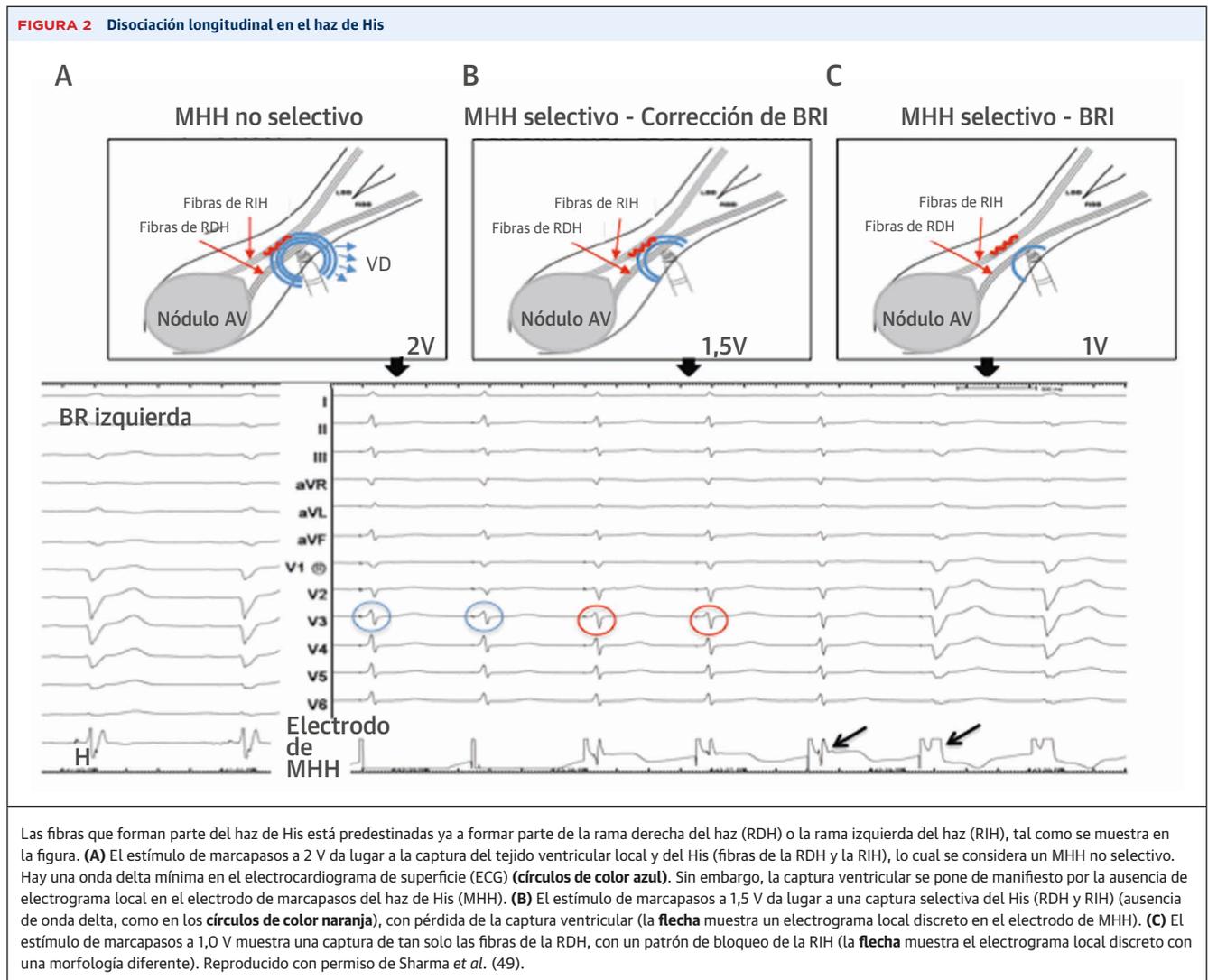
1. El grosor del haz de His está formado por células que finalmente transcurren hacia las ramas izquierdas del haz (tan solo un número reducido de ellas van a parar a la rama derecha).
2. Las células que forman las fibras de His-Purkinje son más anchas y más cortas que las células miocárdicas operativas habituales, y tienen relativamente pocas miofibrillas.
3. Estas células tienen una forma alargada y oblonga, y contactan predominante a través de sus extremos terminales y en menor medida por los márgenes laterales.
4. Estas células tienen una partición intrincada por fibras de colágeno; de hecho, la división longitudinal del haz de His por colágeno hace que esta estructura tenga unas características únicas desde un punto de vista histológico, en comparación con el nódulo AV y el miocardio funcional.
5. El colágeno puede reducir al mínimo o incluso impedir la extensión lateral del impulso propagado, al

tiempo que el tejido compartimentalizado, con conexiones intercelulares especializadas, podría facilitar una propagación longitudinal rápida del impulso propagado.

Una consecuencia de estas observaciones es que algunos pacientes con una enfermedad de conducción de His-Purkinje (ECHP) pueden tener una enfermedad relativamente proximal y que la aplicación de un ritmo de marcapasos en un lugar distal a la zona del bloqueo tenga la posibilidad de superar dicho bloqueo y estrechar los complejos QRS. El trabajo inicial realizado por Narula (15) fue clave para demostrar que en los pacientes con un BRI podía obtenerse una corrección con un ritmo de marcapasos aplicado en un lugar inmediatamente distal a la presunta localización del bloqueo. Estas observaciones fundamentales abrieron el camino a la confirmación

de la viabilidad del MHH incluso en un sustrato de afectación avanzada del intervalo His-ventricular (HV) en el electrograma (**figura 2**).

MHH EN LA PRÁCTICA CLÍNICA – CÓMO EMPEZÓ TODO. La introducción del MHH permanente en el ser humano se debió a Deshmukh *et al* (5), en el año 2000. Estos autores investigaron el papel del MHH en pacientes con IC y fibrilación auricular (FA) rápida, que causaba una miocardiopatía inducida por la taquicardia. Entre 2006 y 2011, se publicó un puñado de presentaciones de casos y series de casos, en los que se utilizó el MHH de manera más general en la práctica clínica (16-20). Estos estudios y observaciones iniciales han conducido a una exploración más detallada de la utilidad del MHH permanente en pacientes que necesitan un marcapasos y un tratamiento de la IC mediante un dispositivo.

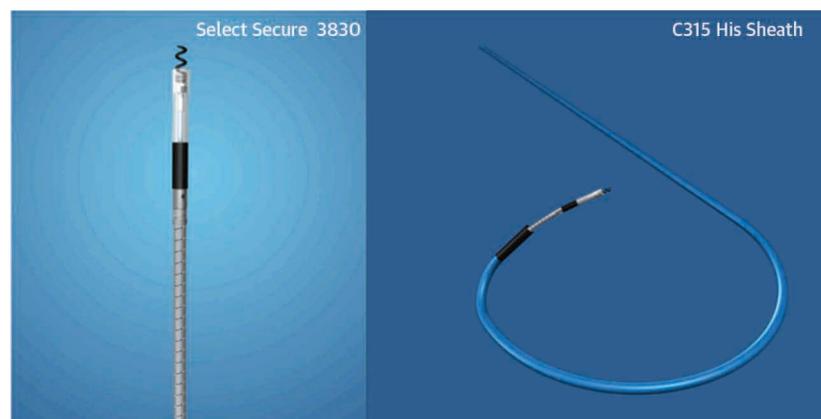


TÉCNICA DE IMPLANTE DEL ELECTRODO DEL MHH

La aplicación del MHH permanente se realizó inicialmente con el empleo de electrodos de marcapasos estándares, modificando la forma del estilete o usando un estilete con capacidad de deflexión para colocar con precisión el electrodo en un lugar próximo al catéter de mapeo de electrofisiología que mostrara la máxima deflexión del His. Este método resultaba técnicamente difícil y era laborioso. El desarrollo de un cable de electrodo de marcapasos especializado (SelectSecure 3830, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) y de vainas especializadas (C315His, C304 SelectSite, Medtronic) ha hecho que el empleo de un MHH permanente sea viable en la práctica clínica ordinaria (21). Se ha observado que la región del haz de His puede localizarse satisfactoriamente con el empleo del electrodo de marcapasos en >95% de los pacientes (sin un catéter de mapeo) sin que ello prolongue de manera significativa la duración de la intervención (22). El mapeo del haz de His se realiza generalmente con el empleo del electrodo de marcapasos en modo unipolar. La vaina de curva fija C315His es más eficaz que la vaina con capacidad de deflexión C304 para el implante del electrodo del MHH. Esta vaina tiene una curva proximal que dirige la vaina hacia el anillo tricuspídeo, mientras que la curva secundaria del tabique apunta la vaina en dirección perpendicular a la superficie del miocardio, permitiendo una fijación segura del electrodo (figura 3). La técnica de implantación se ha descrito anteriormente (23). Una vez obtenido el acceso venoso, se introduce la vaina C315His sobre una guía y se coloca en el anillo tricuspídeo (vídeo 1 online). A continuación se introduce el electrodo de marcapasos 3830 hacia la

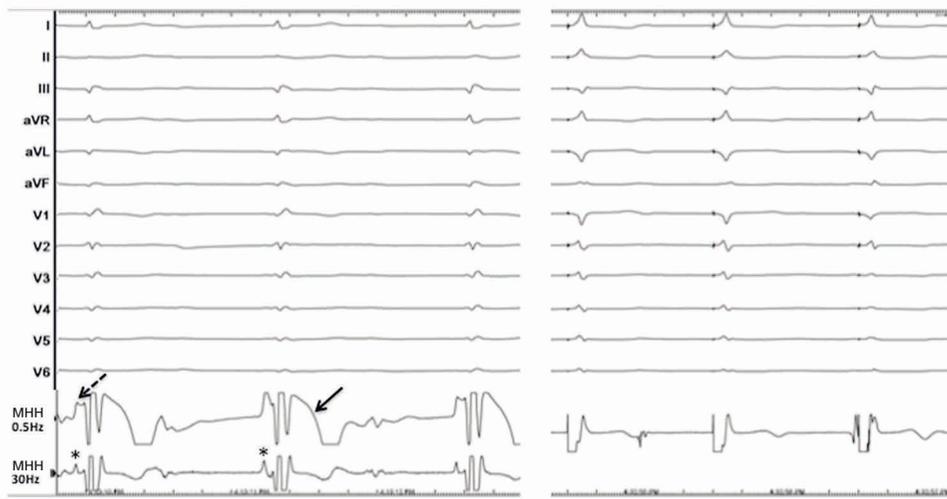
punta de la vaina y se muestran simultáneamente los electrogramas de ese electrodo en el sistema de registro EF a una velocidad de barrido de 100 mm/s y el analizador del sistema del marcapasos con el empleo de un cable *jumper*. Si se observan electrogramas auriculares más prominentes, se aplica una rotación suave de la vaina en el sentido de las agujas del reloj que permite desplazar ligeramente el electrodo en dirección al ventrículo. Una vez se observa una relación del electrograma auricular a ventricular de 1:2 o superior, se apunta la vaina hacia el tabique superoanterior o medio mediante una rotación mínima en el sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario, respectivamente. Se identifica un electrograma de His de un campo próximo, se aplica el ritmo de marcapasos a 5 V a 1 ms para evaluar la captura del His. Se muestran electrocardiogramas de doce derivaciones junto con los electrogramas de His durante el mapeo y la aplicación del ritmo de marcapasos para facilitar una evaluación exacta de la captura del haz de His y la corrección de los bloqueos de rama. Tras la identificación de la ubicación del haz de His, se guarda la imagen fluoroscópica como referencia. Se mantiene fija la vaina, y se aplica una rotación lenta del electrodo de marcapasos en el sentido de las agujas del reloj aproximadamente 5 veces, sin soltar el electrodo entre las rotaciones. Esto permite transmitir la fuerza de torsión a lo largo de todo el cable y la punta del electrodo. Si el electrodo ha quedado bien anclado, habrá un giro retrógrado del cable en sentido contrario a las agujas del reloj para liberar el exceso de fuerza de torsión. Una vez fijado el electrodo, se retira la vaina hacia la parte alta de la aurícula derecha hasta que se forma un bucle (flojo) suficiente. A continuación se verifican los umbrales de percepción y de marcapasos en configuración unipolar y bipolar. Es preferible probar el

FIGURA 3 Cable con electrodo de marcapasos SelectSecure 3830 y vaina C315 His utilizada para la aplicación



Puede consultarse una descripción completa sobre la forma de aplicar el MHH utilizando el cable de electrodo 3830 y la vaina C315 His en el vídeo 1 online.

FIGURA 4 Corriente de lesión del haz de His



Los electrogramas del electrodo de marcapasos de haz de His en un contexto de filtro de paso alto de 0,5 Hz muestran la presencia de una corriente de lesión en el haz de His (flecha a trazos) y en el ventrículo (flecha continua). Se muestra el electrograma del haz de His con un contexto de filtro de paso alto de 30 Hz (*). (Derecha) Marcapasos de haz de His no selectivo con corrección del bloqueo de rama derecha subyacente.

umbral de MHH a una amplitud de pulso de 1 ms para permitir el uso de un voltaje de captura inferior. En la mayor parte de los pacientes es aceptable un umbral de captura del haz de His de $\leq 2,0$ V a 1 ms. En los pacientes con una ECHP, puede aceptarse un umbral de captura del haz de His superior siempre que el umbral de captura del VD sea significativamente inferior (MHH-NS). En esos pacientes, es esencial que se hagan intentos de mapeo del haz de His distal más allá de la localización del bloqueo intra-His para alcanzar unos umbrales de captura del His bajos. A menudo puede registrarse una corriente de lesión del haz de His tras la fijación del electrodo en $\sim 40\%$ de los pacientes. Para registrar la corriente de lesión, es necesario ajustar el filtro de alto paso a 0,5 Hz a partir de los 30 Hz del sistema de registro EF (figura 4). Se ha demostrado que la presencia de una corriente de lesión del haz de His predice unos umbrales de captura excelentes de forma aguda y a largo plazo (24).

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS. El MHH permanente puede ser difícil debido a la disponibilidad limitada de herramientas de aplicación, en especial en pacientes con una aurícula derecha agrandada y una región tricuspídea desplazada o implantes pectorales derechos. Recientemente se han descrito modificaciones de las técnicas de implantación para alcanzar mejores resultados en estos pacientes (25).

RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN. En el trabajo original de Deshmukh *et al.* (5), el porcentaje de éxitos del MHH permanente en pacientes seleccionados con mio-

cardiopatía a los que se practicó una ablación del nódulo AV fue de alrededor del 66% con el empleo de electrodos de marcapasos tradicionales (5). Zanon *et al.* (26) describieron un porcentaje de éxitos agudos del implante del 92% en 26 pacientes sin una ECHP subyacente, con el empleo del electrodo de marcapasos 3830. En un estudio posterior de Sharma *et al.* (22), el porcentaje de éxitos agudos del implante del MHH fue del 80% en una serie consecutiva de 94 pacientes no seleccionados (que incluía pacientes con ECHP) a los que se implantaron marcapasos permanentes. Con la mayor experiencia con la intervención, la viabilidad de los MHH permanentes en series de pacientes no seleccionados (“all-comers”), que incluía pacientes con bloqueos AV infranodulares, fue $>90\%$. Aunque en los estudios iniciales se describieron tiempos de intervención significativamente mayores, los estudios recientes sugieren unos tiempos de fluoroscopia y de intervención similares a los del marcapasos ventricular derecho (MVD) (22).

En comparación con los umbrales de captura del haz de His altos descritos con los electrodos de marcapasos tradicionales en los estudios iniciales, las investigaciones recientes muestran unos umbrales de captura del His aceptables tanto en la implantación como durante un seguimiento a largo plazo. En un estudio de 75 pacientes con un MHH permanente implantado con éxito, Vijayaraman *et al.* (27) describieron unos umbrales de captura del His de $1,35 \pm 0,5$ V a 0,5 ms en el momento de la implantación, que se mantuvieron estables durante un seguimiento de 5 años ($1,62 \pm 1,0$ V a 0,5 ms). En otro

estudio de ablación del nódulo AV y MHH en 42 pacientes, el umbral de captura del His en el momento de la implantación fue de $1,5 \pm 1,0$ V a 0,5 ms y se mantuvo inalterado durante una mediana de seguimiento de 20 meses (28). En un estudio de 100 pacientes consecutivos con bloqueo AV avanzado, el umbral agudo de captura del His al realizar el implante fue de $1,3 \pm 0,9$ V a 0,5 ms y aumentó ligeramente a $1,7 \pm 1,0$ V a 0,5 ms durante una media de seguimiento de 19 meses (29).

DEFINICIONES DE MHH-S Y MHH-NS. La falta de uniformidad en la terminología utilizada en los datos publicados sobre el MHH permanente ha contribuido a crear una cierta confusión respecto a los tipos de captura del haz de His observados y las definiciones de los umbrales de marcapasos. Recientemente, un grupo de trabajo de colaboración multicéntrico sobre el MHH ha propuesto un conjunto mejorado de criterios para definir el MHH en pacientes con una conducción de His-Purkinje normal y en pacientes con una ECHP (30). Los autores definieron de manera general dos formas de captura del haz de His: captura selectiva, en la que el haz de His es el único tejido capturado por el estímulo del marcapasos; y captura no selectiva, en el que hay una captura de fusión del haz de His y de los tejidos ventriculares adyacentes (tabla 1). En el texto que sigue se describen diversos criterios para el MHH-S o el MHH-NS.

MHH SELECTIVO. Durante el MHH-S, la activación ventricular se produce de manera directa y completa en todo el SHP y se acompaña de los siguientes criterios:

- 1 El intervalo del estímulo del marcapasos al inicio del QRS (E-QRS) es igual al intervalo del His nativo al inicio del QRS (H-QRS). Sin embargo, en los pacientes con ECHP, el intervalo E-QRS puede ser más breve que los

intervalos H-QRS, como ocurre en los pacientes con un BR o un bloqueo HV debido a la captura de tejido fascicular en periodo de latencia.

2. El electrograma ventricular local en el electrodo de marcapasos se diferenciará del artefacto del marcapasos.
3. La morfología del QRS del ritmo de marcapasos es la misma que la morfología del QRS nativo. En los pacientes con una ECHP, la duración del QRS con el marcapasos puede ser inferior a la del QRS nativo con un BR o al ritmo de escape.
4. Generalmente se observa un único umbral de captura (captura del His). Sin embargo en los pacientes con ECHP, pueden observarse 2 umbrales de captura de His diferenciados (con y sin corrección del BR subyacente) (figura 5).

MHH NO SELECTIVO. Durante el MHH-NS, se produce la culminación de la captura tanto del haz de His como ventricular.

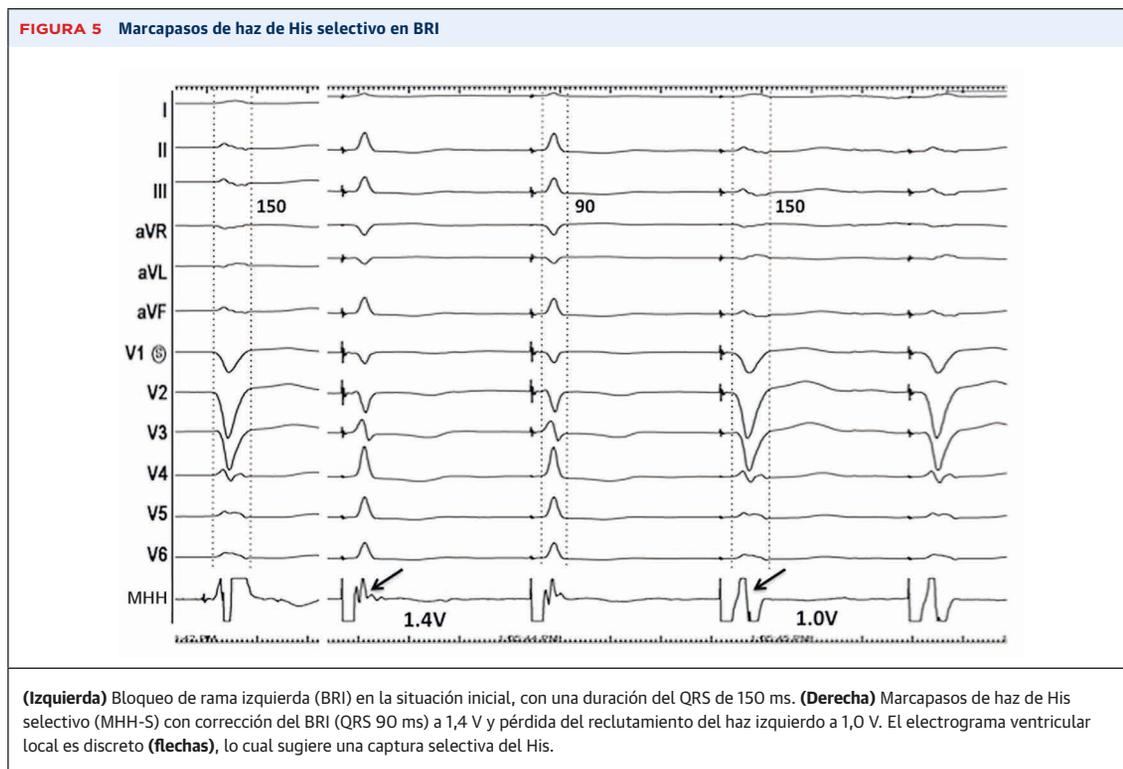
1. El intervalo E-QRS es generalmente de cero, puesto que no hay un intervalo isoeléctrico entre el estímulo de marcapasos y el QRS debido a la presencia de una onda pseudo-delta (a causa de la captura del miocardio local).
2. El electrograma ventricular local es capturado directamente por el estímulo del marcapasos y no se observa como un componente diferenciable.
3. La duración del QRS con el marcapasos será generalmente superior a la duración del QRS nativo según el intervalo H-QRS, y el eje eléctrico global del QRS con marcapasos concordará con el eje eléctrico del QRS intrínseco. En los pacientes con una ECHP, la duración del QRS con marcapasos puede ser menor que la del QRS nativo debido a la corrección del BR subyacente.

TABLA 1 Criterios para el marcapasos de haz de His

Situación inicial	QRS normal	Enfermedad de conducción de His-Purkinje	
		Con corrección	Sin corrección
MHH selectivo	<ul style="list-style-type: none"> E-QRS = H-QRS con intervalo isoeléctrico Electrograma ventricular local discreto en electrodo de MHH con E-V = H-V QRS con marcapasos = QRS nativo Un solo umbral de captura (haz de His) 	<ul style="list-style-type: none"> E-QRS \leq H-QRS con intervalo isoeléctrico Electrograma ventricular local discreto en electrodo de MHH QRS con marcapasos < QRS nativo 2 umbrales de captura diferenciados (MHH con corrección del BR, MHH sin corrección del BR) 	<ul style="list-style-type: none"> E-QRS \leq o > H-QRS con intervalo isoeléctrico Electrograma ventricular local discreto en electrodo de MHH QRS con marcapasos = QRS nativo Un solo umbral de captura (MHH con BR)
MHH no selectivo	<ul style="list-style-type: none"> E-QRS < H-QRS (E-QRS generalmente 0, E-QRS_{final} = H-QRS_{final}) con o sin intervalo isoeléctrico (onda pseudodelta +/-) Captura directa de electrograma ventricular local en electrodo de MHH por artefacto del estímulo (captura de miocardio local) QRS de marcapasos > QRS nativo con normalización de los ejes de las derivaciones precordiales y de extremidades respecto a los componentes de dV/dt rápida del QRS 2 umbrales de captura distintos (captura del haz de His, captura del VD) 	<ul style="list-style-type: none"> E-QRS < H-QRS (E-QRS generalmente 0, E-QRS_{final} < H-QRS_{final}) con o sin intervalo isoeléctrico (onda pseudodelta +/-) Captura directa de electrograma ventricular local en electrodo de MHH por artefacto del estímulo QRS con marcapasos \leq QRS nativo 3 umbrales de captura distintos posibles (MHH con corrección de BR, MHH sin corrección de BR, captura de VD) 	<ul style="list-style-type: none"> E-QRS < H-QRS (E-QRS generalmente 0) con o sin intervalo isoeléctrico (onda pseudodelta +/-) Captura directa de electrograma ventricular local en electrodo de MHH por artefacto del estímulo QRS con marcapasos > QRS nativo 2 umbrales de captura distintos (MHH con BR, captura de VD)

BR = bloqueo de rama; dV/dt = tasa de cambio del voltaje; H-QRS = His-QRS; H-V = His-ventricular; VD = ventrículo derecho; E-QRS = estímulo-QRS; E-V = estímulo-ventricular.

Reproducido con permiso de Vijayaraman et al. (30).



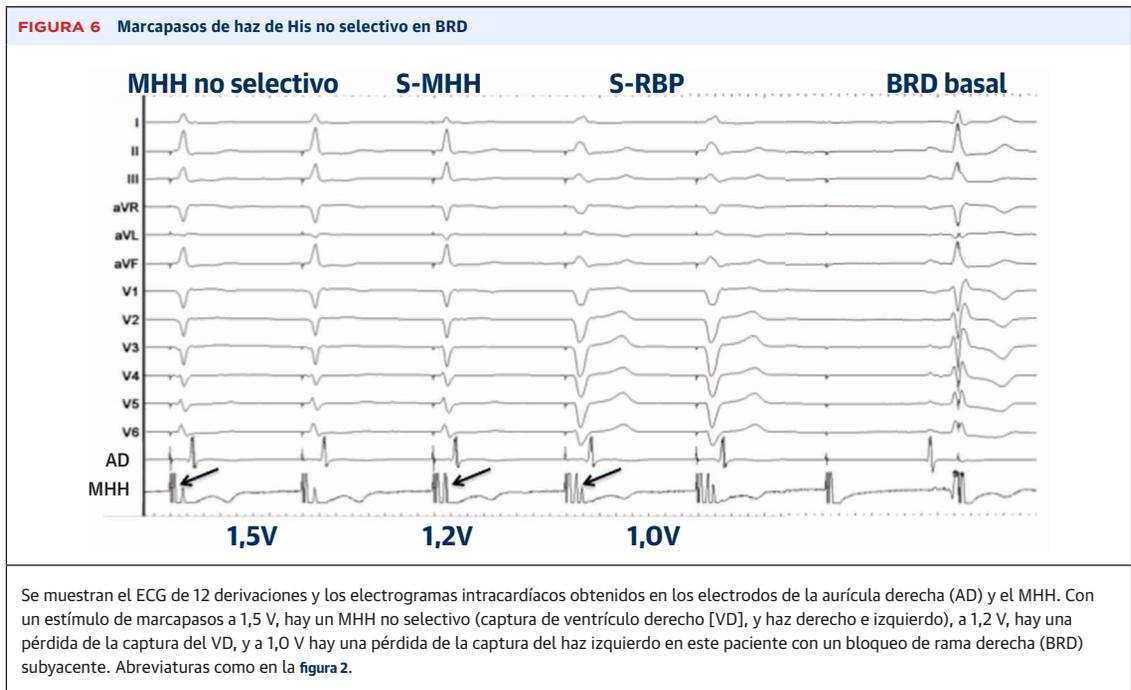
4. Generalmente habrá 2 umbrales de captura diferenciados: captura del ventrículo derecho y captura del His. El umbral de captura del His puede ser inferior o superior al umbral de captura ventricular. La diferencia del resultado con los 2 umbrales (VD y His) suele ser pequeña, y el resultado programado final, incluido el margen de seguridad, daría lugar a una captura del His no selectiva. *En los pacientes con una ECHP, pueden observarse 3 umbrales de captura diferenciados en diversas combinaciones (captura del VD, captura del His con corrección del BR y captura del His sin corrección del BR) (figura 6).*

La captura selectiva o no selectiva del haz de His depende a menudo de la ubicación del electrodo de marcapasos en relación con el haz de His, el tejido auricular o ventricular circundante y la amplitud del resultado del marcapasos (31, 32). Aunque intuitivamente cabría prever que la captura selectiva fuera preferible a la del MHH-NS, los datos publicados indican que hay pocas diferencias hemodinámicas y clínicas entre las 2 formas de captura, debido posiblemente a la rápida conducción del sistema de His-Purkinje en comparación con la conducción miocárdica ventricular (33, 34). El aspecto más importante del MHH es el de documentar claramente los umbrales de captura del VD y de His junto con los umbrales de corrección del BR (si procede), para los fines del seguimiento y la programación de los ajustes de emisión final.

MARCAPASOS DE HAZ DE HIS PARA LA ABLACIÓN DEL NÓDULO AV Y EL BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

A menudo se emplean algoritmos de evitación del ritmo de marcapasos ventricular en los pacientes con un bloqueo AV de primero o segundo grado, para impedir un ritmo de marcapasos VD. Sin embargo, en el bloqueo AV completo, el ritmo de marcapasos VD es inevitable. En la **tabla 2** se muestran diversos estudios del MHH en pacientes con bloqueo AV y ablación del nódulo AV.

ABLACIÓN DEL NÓDULO AV Y MHH. Deshmukh *et al.* (5) fueron los primeros en describir la viabilidad de un MHH permanente en 12 de 18 pacientes con fibrilación auricular a los que se practicó una ablación del nódulo AV. En una serie posterior de 54 pacientes con FA y miocardiopatía dilatada a los que se practicó una ablación del nódulo AV, se alcanzó un MHH directo (selectivo) en 39 pacientes, con una mejora de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) que pasó de $23 \pm 11\%$ en la situación inicial a $33 \pm 15\%$ durante una media de seguimiento de 42 meses (35). En 2006, Occhetta *et al.* (36) describieron la ventaja clínica de un marcapasos para-His en comparación con el MVD en 16 de 18 pacientes a los que se practicó una ablación del nódulo AV en un estudio aleatorizado, de grupos cruzados de 6 meses. En ese estudio, el marcapasos para-His (no selectivo) produjo una mejora del retraso mecánico interventricular, la



clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), la calidad de vida (CDV), la prueba de la marcha de 6 minutos y la insuficiencia mitral y tricuspídea (36).

Más recientemente, Huang *et al.* (28) han descrito los beneficios del MHH combinado con una ablación del nódulo AV en 52 pacientes con FA sintomática e IC. Estos autores implantaron con éxito MHH permanentes en 42 (81%) pacientes y obtuvieron una mejora en las dimensiones telediastólicas del VI, la FEVI y la clase funcional. La duración del QRS durante el MHH se mantuvo inalterada en comparación con los valores iniciales ($107,1 \pm 25,8$ ms frente a $105,3 \pm 23,9$ ms). Vijayaraman *et al.* (37) han publicado también un trabajo sobre la viabilidad de la ablación del nódulo AV y el MHH permanente. Se alcanzó con éxito el MHH en 40 de 42 (95%) pacientes, con una mejora de la FEVI, que pasó de $43 \pm 13\%$ a $50 \pm 11\%$ ($p = 0,01$) junto con una mejora de la clase funcional.

La guía de práctica clínica sobre la FA de *American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society* recomienda la ablación de la unión AV con marcapasos ventricular permanente como estrategia razonable para el control de la frecuencia cardíaca en la FA cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente y no puede alcanzarse un control del ritmo (Clase IIa, Nivel de evidencia: B) (38). La evidencia obtenida en pacientes tratados con una ablación del nódulo AV indica unos efectos hemodinámicos nocivos del marcapasos VD, en especial en pacientes con una FEVI reducida (39). El MHH puede ser especialmente atractivo en esta población. Mientras que algunos centros pueden esperar de 2 a 4 semanas tras el implante del dispositivo inicial para realizar la ablación

del nódulo AV, otros realizan esta ablación durante el implante inicial del marcapasos (23, 37). El catéter de ablación se coloca inicialmente en la ubicación del haz de His a través de una vía de acceso venoso femoral y ello puede servir de marcador para la colocación del electrodo de MHH. Se realiza la ablación del nódulo AV tras haber implantado con éxito el electrodo de MHH. Puede ser prudente obtener una localización del His ligeramente distal para el electrodo de MHH (señal auricular muy pequeña $<0,5$ mV y una señal ventricular más grande). Los electrodos de MHH pueden ser un excelente marcador para el lugar de la ablación del nódulo AV. A continuación se coloca el catéter de ablación al nivel del electrodo del anillo o por debajo de él. Hay que tener precaución en evitar toda localización que esté más próxima al electrodo distal. Se ha demostrado que la ablación más próxima a la punta del electrodo puede comportar un aumento significativo de los umbrales de captura del His (37). En cuanto se ha alcanzado el bloqueo AV durante la ablación, se inicia el MHH entre 0,5 y 1,0 V por encima del umbral de captura del His. Cualquier pérdida de la captura del His deberá servir de señal de alarma para detener de inmediato la ablación. Si se alcanza un umbral de captura del His excelente ($<1,5$ V) o un MHH-NS con un umbral de captura de VD <1 V, puede evitarse el uso de un electrodo de MVD de respaldo. En los pacientes con FA crónica y en los aquellos en los que se desea utilizar un electrodo de marcapasos VD de respaldo, el electrodo del MHH puede conectarse al puerto auricular de un dispositivo de doble cámara (marcapasos o DAI) y programarse en modo DVIR para evitar la percepción del electrodo del MHH.

TABLA 2 Marcapasos de haz de His permanente en la ablación de nódulo AV/bloqueo AV

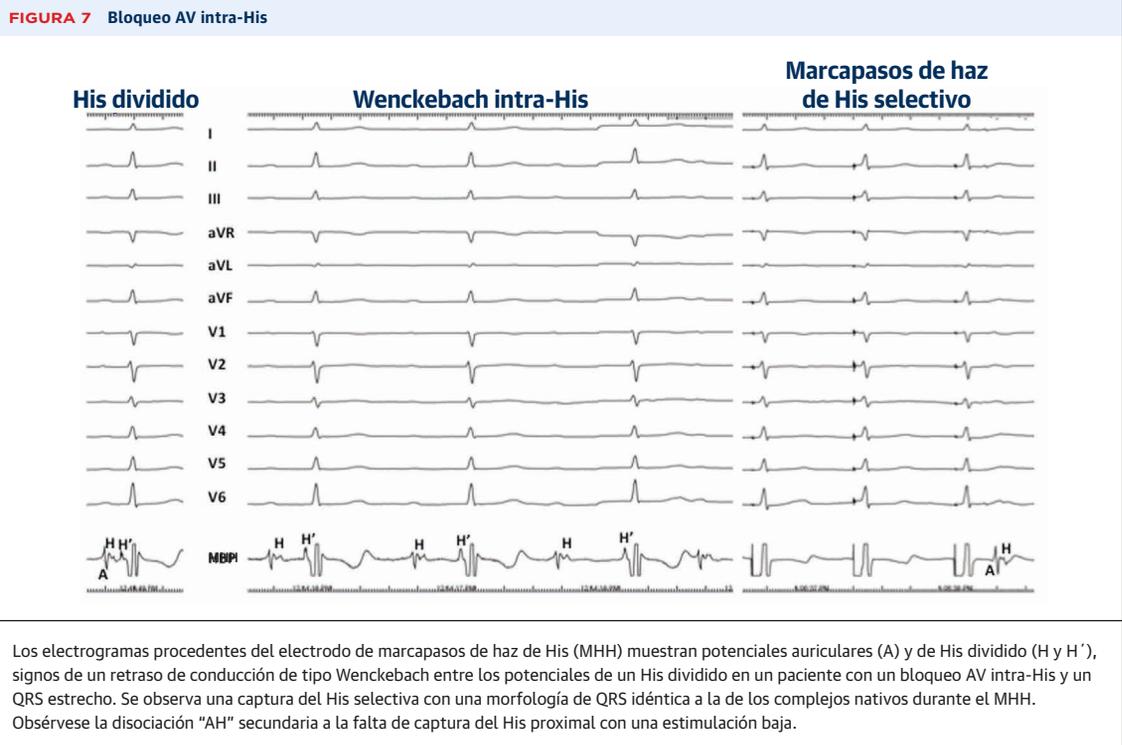
Primer autor, año (número de referencia)	Diseño	Seguimiento (meses)	N	Indicación	Éxitos (%)	Características importantes	Resultados
Deshmukh <i>et al.</i> , 2000 (5)	Observacional	36	18	Ablación del nódulo AV	66	FA crónica, FEVI < 40%, duración del QRS <120 ms	Mejora de dimensiones del VI, clase funcional de la NYHA y FEVI
Deshmukh <i>et al.</i> , 2004 (35)	Observacional	42	54	Ablación del nódulo AV	72	FA crónica, FEVI < 40%, duración del QRS <120 ms	Mejora de FEVI, clase funcional de la NYHA, VO ₂ máxima
Occhetta <i>et al.</i> , 2006 (36)	Aleatorizado, 6 meses, grupos cruzados para MVD frente a MHH	12	18	Ablación del nódulo AV	94	FA crónica, QRS <120 ms	Mejora de clase funcional de la NYHA, 6MWT, CDV y hemodinámica
Huang <i>et al.</i> , 2017 (28)	Observacional	20	52	Ablación del nódulo AV	81	FA crónica, ICC	Mejora de dimensiones del VI, clase funcional de la NYHA y FEVI
Vijayaraman <i>et al.</i> , 2017 (37)	Observacional	19	42	Ablación del nódulo AV	95	FA paroxística o persistente, ICC	Mejora de clase funcional de la NYHA, FEVI
Barba-Pichardo <i>et al.</i> , 2010 (41)	Prospectivo	>3	91	Nódulo AV 65 Infranodular 26	68 57	182 pacientes con bloqueo AV mapeado con catéter EF	5% de fallos del electrodo
Kronborg <i>et al.</i> , 2014 (40)	Aleatorizado, de grupos cruzados para MHH frente a MTVD	24	38	Bloqueo de nódulo AV	84	Bloqueo AV, QRS inicial estrecho, FEVI >40%	Mejora de FEVI, sin mejora significativa de clase funcional, 6MWT, CDV
Pastore <i>et al.</i> , 2015 (58)	Retrospectivo	12	148	Nódulo AV 100 Infranodular 48		BAV de alto grado, FA paroxística	MHH asociado a un riesgo inferior de progresión de la FA en comparación con el ritmo de marcapasos VD
Vijayaraman <i>et al.</i> , 2015 (29)	Observacional	19	100	Nódulo AV 46 Infranodular 54	93 76	Bloqueo AV de alto grado, sin marcapasos VD de respaldo	Éxito elevado en el bloqueo infranodular. Fallos del electrodo 5%

FA = fibrilación auricular; nódulo AV = auriculoventricular; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = *New York Heart Association*; CDV = calidad de vida; MTVD = marcapasos del tabique ventricular derecho; 6MWT = prueba de la marcha de 6 minutos.

BLOQUEO AV Y MHH. Aunque se prevé que sea viable el uso de un MHH permanente en los pacientes con un bloqueo del nódulo AV, hay un número sorprendentemente elevado de pacientes con bloqueos infranodulares que pueden corregirse con un MHH. En una serie reciente de Kronborg *et al.* (40), el MHH permanente tuvo éxito en un 85% de los pacientes con bloqueo AV de alto grado y complejos QRS estrechos. Estos autores alcanzaron un MHH-S en un 11% (4 de 38) y un MHH-NS en un 74% de los pacientes (28 de 38). En este estudio aleatorizado, se aplicó a los pacientes inicialmente un marcapasos en el vértice del VD o un MHH, y luego se cambió a la otra estrategia al cabo de 12 meses. Los autores observaron una mejora significativa de la FEVI con el MHH, en comparación con el marcapasos AVD (55% frente a 50%). Barba-Pichardo *et al.* (41) estudiaron a 182 pacientes con bloqueo AV (84 con QRS estrecho y 98 con QRS ancho). Intentaron utilizar un MHH permanente en tan solo un 68% de estos pacientes, debido a los umbrales de MHH elevados durante el mapeo. Al considerar la totalidad de los pacientes con bloqueo cardíaco, se alcanzó un MHH satisfactorio en tan solo un 32% de los pacientes (44 de 84 con QRS estrecho y 15 de 98 con QRS ancho). Las diferencias en la metodología y en los instrumentos utilizados podrían explicar los bajos porcentajes de este estudio. En 2015, Vijayaraman *et al.* (29) presentaron

una de las series más amplias de MHH en pacientes con bloqueo AV, y alcanzaron un MHH en el 84% de 100 pacientes. El éxito fue mayor en los pacientes con un bloqueo del nódulo AV (93%) que en los que tenían un bloqueo infranodular (76%). En un pequeño porcentaje de pacientes (5%) hubo unos umbrales elevados en el seguimiento que requirieron una modificación del electrodo. En ese estudio se alcanzó un porcentaje de éxitos elevado del MHH en pacientes con un bloqueo infranodular AV (HV) a pesar de que solo se presentó un número reducido de casos con potenciales de His partido o con complejos QRS estrechos (figura 7). Los mecanismos que se han propuesto para el reclutamiento del His distal y las ramas del haz en los pacientes con un bloqueo intra-His son los siguientes: 1) disociación longitudinal en el haz de His con un marcapasos adyacente o distal al lugar del bloqueo/retraso; 2) efecto de polarización de electrodo virtual; y/o 3) relación fuente-disipador diferente durante el marcapasos en comparación con la propagación de impulsos intrínsecos. La interrelación entre la intensidad del impulso de activación (la fuente) y la carga eléctrica representada por el tejido que debe activar (el disipador) determina la excitabilidad y la conducción del tejido.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS. Dado el carácter inestable del ritmo de escape en el bloqueo infranodular



AV, sería prudente colocar el electrodo auricular en el VD para proporcionar un marcapasos transitorio de respaldo durante el mapeo del haz de His. A pesar del bloqueo AV avanzado, el haz de His puede localizarse con facilidad en los pacientes con un bloqueo infranodular. En estos pacientes, parece razonable un mapeo del potencial del His distal, más allá del lugar del bloqueo, en especial en los que presentan una conducción AV 2:1 o un ritmo de escape estable (figura 8), en que puede alcanzarse un umbral de captura del His inferior. Es preferible tener como objetivo un MHH-NS en este grupo, con objeto de tener la seguridad de una captura del miocardio ventricular, por si la enfermedad de conducción progresa en sentido distal. En los pacientes con un bloqueo del nódulo AV, puede ser necesario el empleo de isoproterenol intravenoso para aumentar la frecuencia de escape de la unión con objeto de identificar los electrogramas del His. En los pacientes sin un ritmo de escape estable, puede realizarse un mapeo de marcapasos en la región anatómica del haz de His con objeto de alcanzar un MHH satisfactorio.

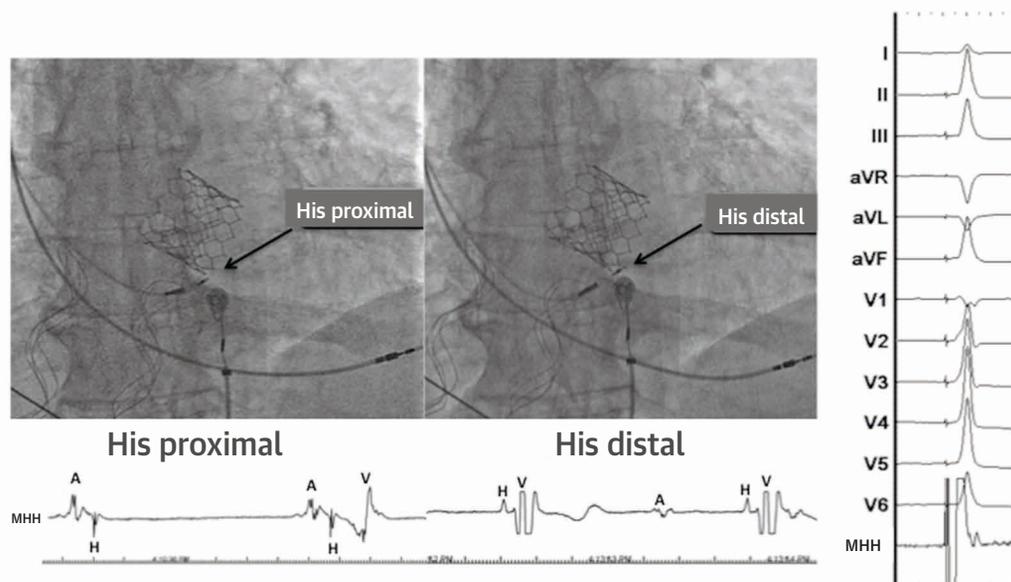
MARCAPASOS DE HAZ DE HIS PARA LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) con colocación de un electrodo en el seno coronario (SC) ha pasado a ser una técnica establecida como tratamiento de primer línea para los pacientes con IC sintomática de clase II a IV, disfunción sistólica VI, BRI y una duración

del QRS ≥ 150 ms (42). A pesar del desarrollo de conjuntos de herramientas sofisticadas para facilitar el implante y las estrategias intra-intervención que han evolucionado para tener en cuenta el retraso mecánico y eléctrico al abordar el electrodo del VI, los porcentajes de falta de respuesta a la TRC continúan siendo altos, de un 30% a un 40% (43). Además, los porcentajes de fallo del implante en la TRC son de entre un 5% y un 9%, debido en parte a las tasas elevadas de desalojo del electrodo del SC (3% a 7% en los principales ensayos) (44). Teniendo esto en cuenta, han ganado impulso estrategias alternativas para alcanzar la resincronización, como el marcapasos con electrodo VI endocárdico, la estimulación con un electrodo VI "inalámbrico" y el MHH permanente. De entre estas opciones, el MHH puede tener una ventaja teórica respecto a la TRC convencional, ya que restablece la secuencia de activación electromecánica intrínseca del corazón.

Aunque Narula describió en 1977 que el MHH puede normalizar el BRI durante el estudio de electrofisiología (16), tuvieron que pasar más de 20 años hasta que estas observaciones iniciales pudieron reproducirse en pacientes a los que se implantó un MHH como parte de una estrategia de marcapasos permanente. Tras la descripción inicial de Moriña-Vásquez *et al.* (45) en 2005, otros estudios adicionales han confirmado también la viabilidad del MHH permanente para corregir el bloqueo de rama del haz. En los resultados presentados de estos estudios, en gran parte a corto y medio plazo, los pacientes han mostrado una mejora del estado funcional, una reducción

FIGURA 8 Mapeo del haz de His distal en un bloqueo AV infranodular tras un reemplazo percutáneo de la válvula aórtica



Se muestra la localización fluoroscópica del electrodo de marcapasos de haz de His y el correspondiente electrograma intracardíaco en la localización proximal y distal del haz de His. La distancia entre las 2 localizaciones en relación con la válvula protésica muestra claramente que el lugar del bloqueo es muy discreto. **(Derecha)** Morfología del QRS estrecho producido por el marcapasos del His.

de la insuficiencia mitral, una reducción de la disincronía y una mejora de la FEVI tras el MHH, igual que se ha observado en los pacientes que responden a la TRC.

DATOS CLÍNICOS INICIALES. Hasta la fecha, se han publicado 5 series de casos en las que se ha examinado el uso del MHH para la resincronización (tabla 3). Barba-Pichardo *et al.* (46) fueron los primeros en presentar el uso del MHH en pacientes en los que el implante de TRC no había dado resultado. Lustgarten *et al.* (47) intentaron el empleo del MHH para la TRC en 29 pacientes (28 con BRI), y se alcanzó de forma aguda un estrechamiento del QRS en 21 (72%). El protocolo del ensayo exigía una adaptación en Y del electrodo del His y el SC para permitir la realización de un estudio de grupos cruzados, y no pudo alcanzarse un MHH permanente en 12 pacientes, con un fallo de la colocación del electrodo de VI en el SC convencional en 1 paciente. Un total de 12 pacientes completaron 12 meses de seguimiento y una comparación en grupos cruzados. El estudio puso de manifiesto que los pacientes obtenían un beneficio similar cuando se les asignaba el MHH o un marcapasos biventricular. Aunque se observó una mejora significativa de la clase funcional de la NYHA, la CDV, la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos y la FEVI, tanto con el MHH como con el marcapasos biventricular en comparación con la situación inicial, el estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre las 2 estrategias.

Ajjola *et al.* (48) presentaron la primera serie de casos de MHH primario (electrodo de MHH en lugar de electrodo de VI tradicional) en pacientes aptos para una TRC (48). De un total de 21 pacientes (17 con BRI, 4 con bloqueo de rama derecha [BRD]), se alcanzó un MHH permanente en 16 (76%). La mayoría de los pacientes mostraron un estrechamiento del QRS con una captura no selectiva, y la reducción media del QRS fue de aproximadamente un 30%, pero no <120 ms en la mayoría de los pacientes. Más recientemente, Sharma *et al.* (49) combinaron los datos de 5 centros y reunieron la serie de casos retrospectiva más amplia de pacientes aptos para una TRC presentada hasta ahora. Identificaron 2 cohortes importantes: el grupo I, formado por pacientes en los que se había intentado una TRC previa pero sin éxito y se utilizó un MHH como estrategia de rescate; y el grupo II, formado por pacientes tratados con un MHH en casos aptos para una TRC (bloqueo AV, tras ablación de unión AV, BRI subyacente, o pacientes en los que se había planificado un aumento del nivel a causa de un marcapasos VD de >40%). A lo largo de un período medio de seguimiento de 14 meses, los pacientes presentaron un estrechamiento del QRS y una mejora de la clase funcional de la NYHA y de la FEVI. La proporción de éxitos del implante fue elevada (95 de 106 pacientes, 90%) y la tasa de complicaciones asociadas al electrodo de marcapasos fue globalmente baja (7 de 95 pacientes, 7,3%). Es importante señalar que

TABLA 3 Marcapasos de haz de His para indicación de TRC

Primer autor (número de la referencia)	Año	N	Indicación	Electrodo de MHH	Éxito del implante (%)	Resultados principales
Barba-Pichardo et al. (46)	2013	16	Fallo del implante de TRC	Tendril 1488T, 1788TC, 1888TC	56	Estrechamiento del QRS alcanzado en 13 de 16 pacientes con MHH, en 9 de los cuales se realizó el implante. Durante una media de seguimiento de 31,3 ± 21,5 meses, hubo una mejora de la clase funcional de la NYHA de III→II y una mejora de la FEVI de 29%→36% (<0,05)
Lustgarten et al. (47)	2015	29	Estudio de grupos cruzados del MHH y la TRC convencional	Select-Secure 3830	59	Se alcanzó un estrechamiento del QRS en 21 de 29 pacientes con MHH, en 17 de los cuales se realizó un implante y en 12 de los cuales se completó el seguimiento. Ambos grupos mostraron una mejora significativa de la clase funcional de la NYHA, la prueba de la marcha de 6 minutos, la CDV y la FEVI en comparación con la situación inicial.
Su et al. (50)	2015	16	Fallo del implante de TRC	Select-Secure 3830	100	No se indicó el grado de estrechamiento del QRS alcanzado, pero se logró una corrección en todos los pacientes. Se observó que la configuración en espiral de punta de His-VD obtenía unos umbrales de captura mejores que los de la configuración bipolar.
Ajjola et al. (48)	2017	21	MHH primario	Select-Secure 3830	76	Se alcanzó un estrechamiento del QRS en los 16 pacientes con éxito del implante (de 180 ± 23 ms a 129 ± 13 ms; p < 0,0001). Clase funcional de la NYHA III→II (p < 0,001), y mejora de la FEVI de 27 ± 10% a 41 ± 13% (p < 0,001)
Sharma et al. (49)	2017	106	Fallo del implante de TRC (Grupo I) y MHH primario (Grupo II)	Select-Secure 3830	90	Se alcanzó un estrechamiento del QRS en todos los pacientes con un éxito del implante (de 157 ± 33 ms a 117 ± 18 ms; p = 0,0001). Había un BR subyacente en 48 pacientes y el implante se realizó con éxito en un 92% de los casos en este grupo (33 de 36 con BRI y 11 de 12 sin BRI). En el conjunto de los pacientes, la clase funcional de la NYHA mejoró de 2,8 ± 0,5 a 1,8 ± 0,6 (p = 0,0001) y la FEVI mejoró de 30 ± 10% a 43 ± 13% (p = 0,0001).

BR = bloqueo de rama; TRC = terapia de resincronización cardíaca; BRI = bloqueo de rama izquierda; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association; CDV = calidad de vida; VD = ventrículo derecho.

había un BR en 48 pacientes (45%), y que el MHH resultó efectivo en este grupo (92% de éxito de los implantes).

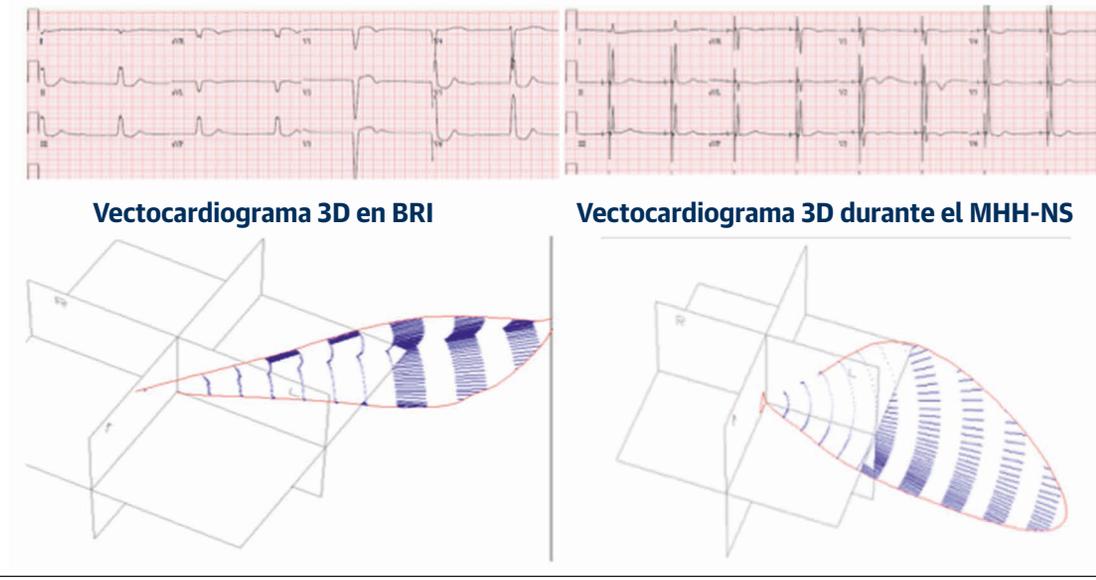
CUESTIONES PENDIENTES DE RESOLVER Y PERSPECTIVAS FUTURAS. Aunque el MHH muestra unos resultados iniciales prometedores, continúa sin haberse definido una selección apropiada de los pacientes. El uso del MHH en los pacientes con un retraso de la conducción intraventricular y/o una cicatriz VI amplia continúa sin estar claro. En alrededor de un 10% a 30% de los pacientes, el BRI puede no ser corregible con un MHH permanente. Es posible que persista un retraso residual de la conducción intraventricular a causa de una cicatriz o una enfermedad de conducción periférica. ¿Se puede combinar un MHH con un marcapasos VI, o es posible aplicar de manera fiable un ritmo de marcapasos en la parte proximal del haz izquierdo más allá del lugar del bloqueo existente en el VD (50)? Aunque los abordajes convencionales del MHH sugieren un objetivo de captura selectiva, el MHH-NS puede producir un beneficio similar con mejores umbrales de captura y mejor percepción de la onda R (34,51). Teniendo en cuenta las tasas elevadas de ausencia de respuesta a la TRC convencional, hay una incertidumbre clínica que justifica el examen del posible papel del MHH en la TRC con estudios aleatorizados (ensayo His-SYNC [*His Bundle Pacing Versus Coronary Sinus Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy*]; NCT02700425; HOPE-HF [*The His Optimised Pacing Evaluated for Heart Failure Trial*]; NCT02671903). Con los ensayos actuales y futuros,

podremos esclarecer mejor el papel del MHH en los pacientes con BRI, BRD, intervalos PR prolongados o una IC subyacente. De hecho, es posible que llegue un momento en el que el electrodo del SC o del VI epicárdico sea un tratamiento de rescate para el MHH en los pacientes adecuadamente seleccionados.

SINCRONÍA ELÉCTRICA Y HEMODINÁMICA DEL MHH

MHH-S FRENTE A MHH-NS. La principal ventaja clínica del MHH es que puede mantener la sincronía electromecánica (tanto intravascular como interventricular). En el MHH-S con una conducción del SHP normal, la duración y la morfología de los QRS producido por marcapasos y los QRS nativos son idénticas, y la sincronía electromecánica no se ve afectada. En el MHH-S con un BR subyacente y una corrección completa, la sincronía eléctrica probablemente se normalizaría con una mejora de la sincronía mecánica (figura 9). En el MHH-NS, en el que la conducción a través del SHP y la preexcitación del miocardio del tabique se fusionan, se puede discutir si esto podría conducir a un cierto grado de disincronía ventricular. El MHH-NS da lugar a una onda pseudo-delta que tiene una transición brusca a una dV/dT pronunciada cuando la conducción de His-Purkinje alcanza el miocardio, con una cronología que se aproxima al intervalo HV que conduce a un ensanchamiento del QRS en una duración ≤ intervalo HV. El

FIGURA 9 Vectocardiograma tridimensional en el BRI y durante la estimulación del marcapasos de haz de His

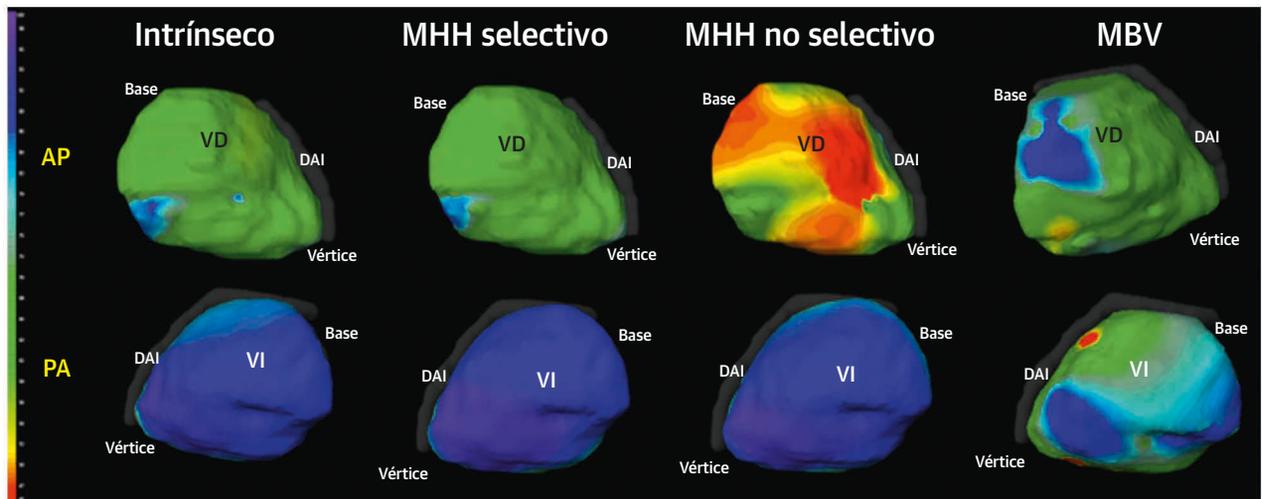


Se muestran el ECG de 12 derivaciones y los correspondientes vectocardiogramas tridimensionales (3D) en la situación inicial con un BRI y durante el MHH con corrección del BRI. Obsérvese la normalización del patrón de activación con el MHH. Cortesía de Terry D. Bauch, Geisinger Heart Institute. Abreviaturas como en las figuras 2, 5 y 6.

tiempo de activación total del VI no mostró una diferencia significativa durante el MHH-NS en comparación con el MHH-S o la activación intrínseca (52). Sin embargo, du-

rante el marcapasos biventricular, el patrón de activación es totalmente diferente, con una activación temprana que se produce en el epicardio del VI (figura 10).

FIGURA 10 Sincronía eléctrica del marcapasos de haz de His



De izquierda a derecha, mapas de activación epicárdica con imagen de ECG para el QRS intrínseco, el marcapasos de haz de His selectivo, el marcapasos de haz de His no selectivo y el marcapasos biventricular (MBV) en un mismo paciente con una duración y morfología normales del QRS. Arriba se muestran los mapas del ventrículo derecho (VD) y abajo los del ventrículo izquierdo (VI). La **escala de colores** de la izquierda indica los tiempos de activación. El MHH selectivo activa ambos ventrículos de forma idéntica a la del ritmo intrínseco. El MHH no selectivo activa el VI de manera idéntica al MHH selectivo y al ritmo intrínseco, pero en los mapas del VD se observa una activación temprana (**color rojo**) en la parte basal y media del ventrículo, lo cual indica una captura del miocardio ventricular derecho local a lo largo del haz de His. El marcapasos biventricular activa el corazón con un patrón totalmente diferente, con la activación inicial (**color rojo**) en el VI. Cortesía de Ahran Arnold y Zachary Whinnett, Imperial College London, Reino Unido.

Las mejoras hemodinámicas parecen ser comparables con el MHH-S y el MHH-NS. Catanzariti *et al.* (53) presentaron determinaciones ecocardiográficas en 23 pacientes a los que se implantó un MHH-S o un MHH-NS y electrodos de marcapasos AVD (53). En comparación con el marcapasos AVD, el MHH-S o el MHH-NS se asociaron a una disincronía interventricular y disincronía intraventricular inferiores y a un mejor índice de rendimiento miocárdico, sin que hubiera diferencias entre el MHH-S y el MHH-NS. Lustgarten *et al.* (47) demostraron que tanto el MHH-S como el MHH-NS adelantaron el tiempo de activación de VI, lo cual confirmó la participación del SHP con una activación más rápida del VI (**figura 11**).

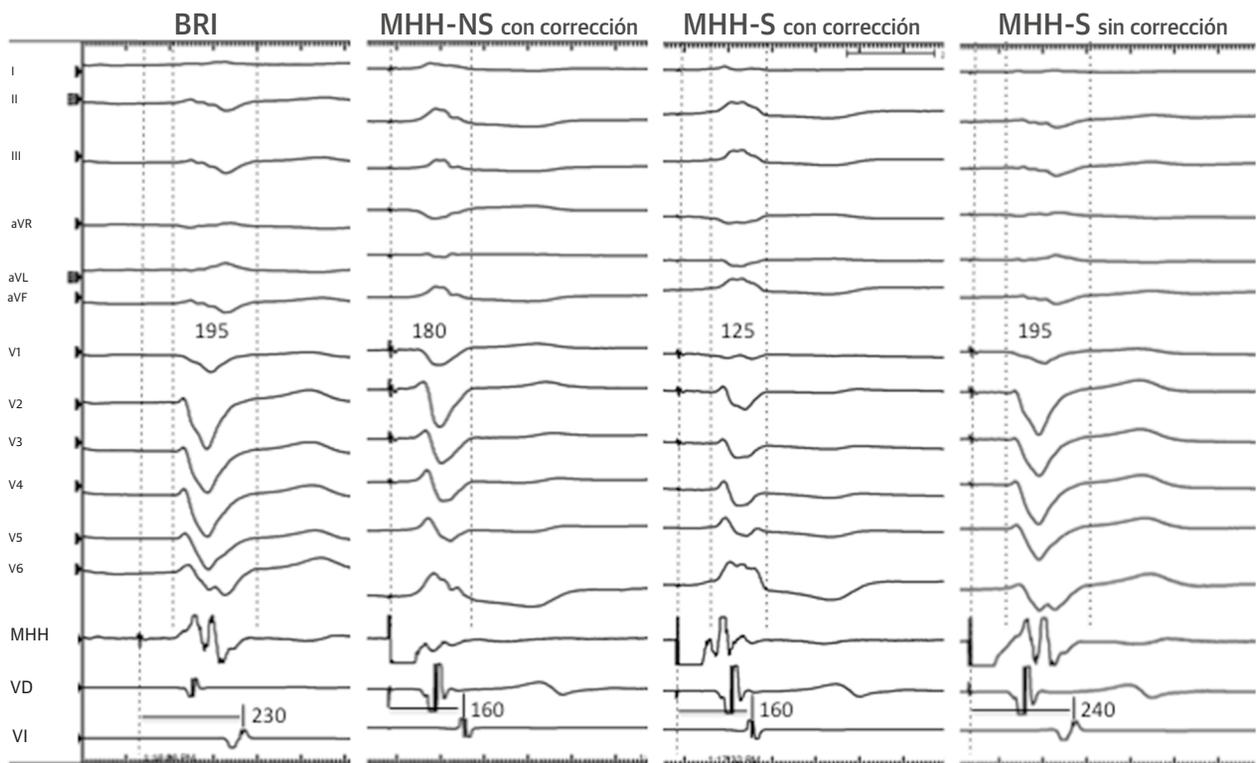
ESTUDIOS AGUDOS DEL MHH

MHH FRENTE A MVD. Los estudios agudos de electrofisiología han descrito resultados de hemodinámica favorables durante el MHH en comparación con el MVD. En 31 pacientes con un QRS estrecho a los que se practicó

un estudio electrofisiológico, Ji *et al.* (54) no observaron diferencias significativas del *strain* (deformación) circunferencial del VI, el *strain* radial, el giro o la disincronía mecánica al comparar los marcapasos de His y de AD, mientras que el marcapasos del tracto de salida VD o de AVD produjeron un empeoramiento de estos parámetros. Pastore *et al.* (55) realizaron estudios de imagen con ecocardiografía Doppler tisular en 29 pacientes con MHH-S y 15 con MHH-NS (55). El marcapasos de AVD y el de tracto de salida VD mostraron efectos variables en la activación electromecánica del VI, con una latencia electromecánica más prolongada y mayor disincronía intra-VI en comparación con el marcapasos desde la región del haz de His.

MHH FRENTE A MARCAPASOS VI O BIVENTRICULAR. Una comparación del MHH con el marcapasos VI o biventricular podría ser útil para establecer si el MHH puede reemplazar al marcapasos VI en los pacientes aptos para una TRC. En un estudio de marcapasos transitorio

FIGURA 11 Resincronización cardíaca durante el MHH



Se muestran el ECG de 12 derivaciones y los electrogramas intracardíacos de los electrodos de MHH, ventrículo derecho (VD) y ventrículo izquierdo (VI) a una velocidad de barrido de 100 mm/s. En la situación inicial, la duración del QRS es de 195 ms con un intervalo His-VI de 230 ms. Durante el MHH no selectivo a 3 V, a pesar de una duración del QRS de 180 ms, el intervalo estímulo-VI se reduce a 160 ms. Durante el MHH selectivo a 2 V, la duración del QRS es de 125 ms con un intervalo estímulo-VI de 160 ms, lo cual demuestra el reclutamiento de fascículos izquierdos. A 1 V y con un MHH selectivo, la duración del QRS es ahora de 195 ms con una activación del VI que se prolonga a 230 ms, con pérdida del reclutamiento de fascículos izquierdos. Abreviaturas como en la **figura 2**.

agudo MHH en comparación con el biventricular realizado por Sohaib *et al.* (56), 14 pacientes con IC sistólica, un PR prolongado >200 ms y un QRS estrecho <140 ms o un BRD presentaron una mejora de la presión arterial (que aumentó en alrededor de 4 mm para el marcapasos biventricular y el MHH con acortamiento AV/optimización) en comparación con lo observado con el ritmo intrínseco, lo cual sugiere una mejora de la función hemodinámica aguda. Padeletti *et al.* (57) estudió la hemodinámica aguda con el empleo de bucles de presión-volumen en pacientes con IC que tenían un BRI. En comparación con el marcapasos AAI, el marcapasos biventricular y el de tan solo VI mejoraron la función sistólica y la sincronía del VI en retrasos AV optimizados de forma individualizada, mientras que el marcapasos de His-VI mejoró los índices en todos los retrasos AV. Sin embargo, una limitación importante de este estudio es que el MHH transitorio no estrechó el BRI en ninguno de los pacientes estudiados.

HEMODINÁMICA ECOCARDIOGRÁFICA Y ESTUDIOS FUNCIONALES CON MHH PERMANENTE

En comparación con el marcapasos AVD, el MHH se ha asociado a una mejora de la fracción de acortamiento, la dP/dt, la FEVI y el índice de rendimiento miocárdico (índice Tei). Además, se ha observado una mejora del retraso electromecánico interventricular, la disincronía intraventricular, el retraso electromecánico sistólico-diastólico, la contracción isovolumétrica del VI y los tiempos de relajación, y del tiempo de eyección VI (20, 30, 35, 36, 53, 55, 58, 59). Estos estudios se resumen en la **tabla 4**. En 12 pacientes a los que se implantaron marcapasos con una conducción del haz de His conservada, Zanon *et al.* (19) aplicaron un MHH durante 3 meses y luego cambiaron a un marcapasos AVD. Se evaluó la gammagrafía miocárdica, la CDV, la evaluación clínica, la ecocardiografía y el péptido natriurético cerebral. No hubo diferencias en la clase funcional de la NYHA, el péptido

TABLA 4 Hemodinámica del MHH permanente					
Primer autor, año (número de referencia)	N	Éxito inicial de la intervención	Seguimiento	Resultados	
Catanzariti <i>et al.</i> , 2006 (53)	24	23 (96%)	7,5 meses	<ul style="list-style-type: none"> En comparación con el marcapasos AVD, el MHH selectivo o no selectivo se asocia a una menor disincronía interventricular, disincronía intraventricular, IM y mejor índice de rendimiento miocárdico (índice Tei) Ausencia de diferencias entre el MHH selectivo y el no selectivo 	
Zanon <i>et al.</i> , 2008 (19)	12		3 meses, diseño cruzado de MHH a marcapasos AVD	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con conducción en SHP preservada Gammagrafía miocárdica, CDV, evaluación clínica, ecocardiografía, BNP Puntuación de perfusión, escalas de estado físico y mental del Short Form-36 significativamente mejores durante el MHH que durante el marcapasos AVD Ausencia de diferencias en clase funcional de la NYHA, BNP, media de FEVI, volúmenes VI Menor IM y disincronía mecánica durante el MHH La mitad de los marcapasos AVD mostraron disincronía; no hubo ninguna con el MHH 	
Catanzariti <i>et al.</i> , 2013 (20)	26	20 MHH-S 6 MHH-NS	34 meses Diseño cruzado al final a AVD	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con MHH y electrodo AVD de respaldo En el último seguimiento, media de QRSd NS respecto al implante inicial Tras una media de 346 meses, se cambió el marcapasos a AVD con una disminución de la FEVI del 57,3% al 50,1%, un aumento de la IM, un agravamiento del retraso interventricular y un índice de asincronía en las imágenes de Doppler tisular, aunque sin cambios en el índice de rendimiento miocárdico Umbral de marcapasos superiores en el haz de His en comparación con el electrodo de marcapasos AVD (media 18 V frente a 06 V a < 05 ms), pero estable tras el implante 	
Kronborg <i>et al.</i> , 2014 (40)	38	84% MHH	Diseño cruzado a los 12 meses, MHH frente a MTVD	<ul style="list-style-type: none"> QRS estrecho <120 ms c BAV, FEVI >40% El MHH preservó la FEVI y la sincronía mecánica (tiempo hasta la velocidad sistólica máxima entre segmentos basales opuestos) en comparación con el MTVD Ausencia de diferencias en clase funcional de la NYHA, 6MWT, CDV o complicaciones Media de umbral superior en los electrodos de MHH en comparación con los de MTVD 	
Pastore <i>et al.</i> , 2014 (58)	37		3 meses, diseño cruzado de MHH a marcapasos AVD	<ul style="list-style-type: none"> En comparación con el MHH, el marcapasos AVD aumentó el retraso electromecánico sistólico-diastólico, la disincronía intra-VI, la contracción isovolumétrica VI y los tiempos de relajación; el tiempo de eyección del VI fue inferior El MHH mostró un mejor índice de rendimiento miocárdico y una mejor función diastólica, con una PAPS inferior El marcapasos AVD mostró unos volúmenes AI superiores antes de la contracción auricular y un volumen mínimo con reducción de la fracción de vaciado pasivo y la fracción de vaciado total El área del His en comparación con el marcapasos AVD produjo una activación/relajación electromecánica del VI más fisiológica y, por consiguiente una mejor función AI. 	
Zhang <i>et al.</i> , 2017 (33)	23	MHH-NS 11 MHH-S 12 MTVD 23	MHH frente a MTVD Intrapaciente	<ul style="list-style-type: none"> Los parámetros de disincronía mecánica fueron significativamente mejores durante el MHH en comparación con el marcapasos de tabique VD, sin diferencias significativas entre el MHH-S y el MHH-NS 	

BNP = péptido natriurético cerebral; MHH = marcapasos de haz de His; VI = ventrículo izquierdo; DTDVI = diámetro telediastólico ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; DTSVE = diámetro telesistólico ventricular izquierdo; MHH-NS = marcapasos de haz de His no selectivo; CDV = calidad de vida; AVD = apical ventricular derecho; MTVD = marcapasos de tabique ventricular derecho; MHH-S = marcapasos de haz de His selectivo.

natriurético cerebral, la media de FEVI ni los volúmenes VI. Sin embargo, la puntuación de perfusión miocárdica, las escalas de estado físico y mental del Short Form-36, la insuficiencia mitral y la disincronía mecánica fueron significativamente mejores con el MHH en comparación con lo observado durante el marcapasos AVD. La mitad de los pacientes tenían una disincronía con un marcapasos AVD, mientras que la disincronía no se observó en ninguno durante el empleo del MHH.

MHH EN LA TRC. El MHH tiene posibles beneficios teóricos respecto al marcapasos en el SC o en el VI epicárdico. Eléctricamente, el marcapasos de SC/VI continúa produciendo una activación miocárdica con grados inherentes de disincronía que pueden atenuar los efectos beneficiosos en los pacientes con una miocardiopatía isquémica, morfologías del QRS sin BRI y ciertas posiciones del electrodo, como la apical o la de áreas con cicatriz excesiva. En los pacientes candidatos a una TRC con una duración prolongada del QRS, los porcentajes de éxito de la sincronización eléctrica con estrechamiento del QRS durante el MHH van del 70% al 92% (47-49). El MHH produjo un QRS más estrecho que el observado con el marcapasos biventricular y requirió tiempos de implantación más breves que los de los marcapasos VI (47). Estos estudios mostraron mejoras significativas de la clase funcional de la NYHA, la CDV, el diámetro telediastólico VI y la FEVI. Recientemente, 2 estudios de observación han mostrado que el MHH puede mejorar los resultados ecocardiográficos y clínicos en pacientes en los que ha fallado un implante de un marcapasos VI tradicional y en pacientes sin respuesta a la TRC (48, 49).

RESULTADOS A MEDIO PLAZO

La presencia de un electrodo de MHH no parece influir negativamente en la conducción del SHP a medio plazo. En un estudio de 20 pacientes con MHH en el momento del cambio del generador (media de seguimiento de 70 ± 24 meses) no se observaron diferencias en los intervalos HV ni en la duración del QRS, y se evidenció una tendencia a la mejora de la FEVI y el diámetro telediastólico VI ($p = 0,06$), con una conducción de His-Purkinje 1:1 coherente, al aplicar un ritmo de marcapasos decreciente hasta 500 ms (60). Los datos publicados sobre los resultados clínicos a largo plazo del MHH son escasos. Recientemente, Vijayaraman *et al.* (27) presentaron los resultados clínicos y ecocardiográficos durante un seguimiento de 5 años en un estudio observacional de casos y controles en el que se comparó el MHH con el MVD. El MHH se asoció a una reducción significativa de la variable de valoración combinada formada por la hospitalización por IC o la mortalidad, en pacientes con un ritmo de marcapasos ventricular >40% (32% frente a 53%;

hazard ratio [HR]: 1,9; $p = 0,04$). La FEVI se mantuvo inalterada en el grupo de MHH ($55 \pm 8\%$ frente a $57 \pm 6\%$; $p = 0,13$), mientras que se observó un descenso significativo en el MVD ($57 \pm 7\%$ frente a $52 \pm 11\%$; $p = 0,002$). La miocardiopatía inducida por el marcapasos fue significativamente inferior con el MHH en comparación con el MVD (2% frente a 22%; $p = 0,04$). Abdelrahman *et al.* (61) compararon 332 pacientes consecutivos tratados con un MHH con 433 pacientes tratados con un MVD en un estudio de cohorte observacional. La variable de valoración final combinada formada por la mortalidad por cualquier causa, el tiempo hasta la primera HIC (hospitalización por insuficiencia cardíaca) o el aumento de nivel a un marcapasos biventricular, se redujo significativamente con el MHH (25% frente a 32%; HR: 0,71, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,534 a 0,944, $p = 0,02$). Esta diferencia se dio principalmente en los pacientes con un marcapasos ventricular >20% (25% con el MHH frente a 36% con el MVD; HR: 0,65; IC del 95%: 0,456 a 0,927; $p = 0,02$) (Ilustración central, panel B). La incidencia de HIC se redujo significativamente en el MHH (12,4% frente a 17,6%; HR: 0,63; IC del 95%: 0,430 a 0,931, $p = 0,02$). Hubo una tendencia a la reducción de la mortalidad con el MHH (17,2% frente a 21,4%; $p = 0,06$). Los mecanismos a través de los cuales el MHH puede reducir la mortalidad pueden explicarse en parte por la eliminación de la disincronía ventricular y la reducción de la IC. Otros factores adicionales, como la reducción de la dispersión en la repolarización ventricular, pueden desempeñar también un papel. Además del estrechamiento del QRS, el MHH reduce también el tiempo entre el pico de la T y el final de la T, que se sabe que es un marcador del riesgo de arritmia y podría contribuir a reducir la mortalidad (62). Aunque este estudio observacional tiene un carácter generador de hipótesis, serán necesarios ensayos controlados y aleatorizados para confirmar los posibles beneficios de mortalidad atribuibles a la MHH.

MHH: RETOS CLÍNICOS Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

UMBRALES DE CAPTURA. La región del haz de His se encuentra en el cuerpo fibroso central y está rodeado de manera mínima por el tejido miocárdico. A menos que la punta del electrodo atraviese el aislamiento fibroso del haz de His o esté en estrecha proximidad, los umbrales de captura del His pueden ser significativamente superiores a los umbrales de captura tradicionales del VD. En algunos pacientes, el haz de His puede tener una localización más profunda y la hélice puede no ser lo suficientemente larga para alcanzar unos umbrales de His aceptables. Según nuestra experiencia, el MHH puede alcanzarse de manera uniforme en >95% de los pacientes con una conducción de His-Purkinje normal. Sin embargo, pueden

observarse umbrales de captura del His >2 V a 1 ms en $\sim 10\%$ de los pacientes en el momento de realizar el implante. Nosotros aceptamos estos valores al realizar el implante, siempre que haya una captura no selectiva con unos umbrales de captura del VD significativamente inferiores. Además, en algunos pacientes, el umbral de captura del haz de His puede aumentar progresivamente durante el seguimiento. Vijayaraman *et al.* (27) señalaron que los umbrales de captura del His se mantenían relativamente estables durante el seguimiento de 5 años de 75 pacientes ($1,35 \pm 0,9$ V en el momento del implante frente a $1,62 \pm 1,00$ V a 0,5 ms; $p < 0,05$). Se observó un aumento del umbral de marcapasos crónico de >1 V respecto al inicial en 9 pacientes con un MHH en comparación con 6 pacientes con un MVD (12% frente a 6%; $p = 0,04$) (27).

REVISIONES DEL ELECTRODO DE MARCAPASOS. Una de las primeras inquietudes que surgió con el MHH fue la del riesgo de fallo del electrodo. Muchos operadores implantaban sistemáticamente un electrodo de marcapasos VD de respaldo. Estudios recientes han indicado que los electrodos de MHH son relativamente estables y que la colocación sistemática de electrodos de marcapasos VD de respaldo no es necesaria en la mayor parte de los pacientes (22, 27, 29, 60). En un estudio reciente de Vijayaraman *et al.* (29), se produjo una pérdida aguda de la captura en 2 de 100 pacientes con bloqueo AV y un MHH. Fueron necesarias revisiones de los electrodos de marcapasos en otros 3 pacientes a los 2 a 6 meses del implante, a causa del aumento progresivo del umbral de captura, con lo que el porcentaje de revisiones del electrodo fue del 5% (29). En un estudio a largo plazo de 75 pacientes con MHH, fueron necesarias revisiones del electrodo en 5 pacientes (6,7%), y en 4 de ellos se realizó con éxito una sustitución del electrodo en la región del haz de His hasta 5 años después del implante inicial (27). Lo más probable es que un aumento agudo del umbral del MHH o la pérdida de la captura se deban a una fijación insuficiente del electrodo del MHH. El mecanismo del aumento tardío del umbral del MHH durante un seguimiento a más largo plazo es menos claro. Es probable que, debido a la proximidad anatómica del bucle del cable del MHH, el movimiento de la válvula tricúspide cause un desplazamiento lento del electrodo. No puede descartarse la posibilidad de una fibrosis local y bloqueo de la salida. El electrodo del marcapasos 3830 tiene una longitud de hélice de tan solo 1,8 mm y la profundidad del haz de His respecto a la superficie endocárdica es diversa. Dada la escasez de tejido activable alrededor del haz de His en el cuerpo fibroso central, un microdesalojo del electrodo puede conducir a un aumento considerable del umbral de captura del haz de His en comparación con el miocardio del VD. En un estudio reciente de extracción de electrodos de marcapasos, Vijayaraman *et al.* (63) señalaron

que 21 de 22 electrodos ubicados en el haz de His pudieron ser retirados satisfactoriamente sin ninguna lesión del sistema de conducción tras un periodo medio de permanencia de 26 ± 18 meses. Se pudo implantar con éxito un nuevo electrodo de MHH en 10 de 13 pacientes. No obstante, no se conocen las repercusiones de la extracción del electrodo de marcapasos en los pacientes con un MHH de mayor duración.

AGOTAMIENTO DE LA BATERÍA. El entusiasmo de los primeros investigadores respecto al MHH se desvaneció debido a los umbrales elevados de captura del His y la necesidad de un electrodo de VD de respaldo, que hacían que hubiera un agotamiento prematuro de la batería, que obligaba a un cambio temprano del generador. En estudios recientes se ha demostrado que la mayoría de los pacientes a los que se implante un MHH evolucionan bien sin necesidad de un cambio temprano del generador (27, 60, 61). En los pacientes a los que se aplica una TRC con un MHH, los umbrales de captura necesarios para corregir un BR subyacente son con frecuencia más altos y el agotamiento temprano de la batería puede continuar siendo un obstáculo importante. Serían necesarias nuevas mejoras en la tecnología de las baterías, con el desarrollo de sistemas de marcapasos específicos para el haz de His de larga duración, capaces de suministrar una estimulación elevada.

PERCEPCIÓN. El electrograma obtenido del electrodo del MHH puede mostrar señales auriculares, del His o ventriculares, según la localización de la punta del electrodo por encima o por debajo del plano de la válvula tricúspide y la orientación del electrodo en el anillo. La amplitud del electrograma ventricular tiende a ser significativamente inferior a la del sensor de VD tradicional. En pacientes con un MHH selectivo en los que la punta del electrodo está por encima del plano de la válvula, la amplitud del electrograma ventricular puede ser inferior a 1 a 2 mV junto con un electrograma auricular relativamente más grande. Resulta crucial programar los parámetros de percepción ventricular de manera apropiada en comparación con los parámetros de VD tradicionales. Aunque la amplitud del electrograma unipolar es con frecuencia mejor que la de las señales bipolares, la sobrepercepción y la inhibición pueden ser un problema. Es posible que sea necesario elaborar algoritmos de percepción específicos capaces de blanquear los electrogramas auriculares de campo lejano y modificar la distancia interelectrodos y las características de los electrodos del cable de marcapasos, para optimizar los sistemas de marcapasos específicos para el haz de His.

SEGUIMIENTO DEL DISPOSITIVO. Durante el seguimiento, se recomienda la evaluación de la captura del haz de His con el empleo de un ECG de varias derivaciones

(preferiblemente de 12 derivaciones). En el seguimiento realizado a los 3 meses, los estímulos del marcapasos se programan como mínimo 1 v por encima del umbral de captura del His, y se confirman con un ECG de varias derivaciones en vez de con un margen de seguridad doble, con objeto de preservar la duración de la batería. En los pacientes con un BR, pueden observarse 3 umbrales de captura diferentes (**figuras 2, 5 y 10**) según haya una captura del His selectiva o no selectiva con corrección (captura de VD, haz derecho o haz izquierdo y haz de His completo). De manera similar a lo que ocurre con el marcapasos biventricular temprano, un examen atento del electrograma local en el electrodo de marcapasos y el ECG de 12 derivaciones permite esclarecer si la captura es selectiva o no selectiva. La utilidad de las funciones de prueba automática del umbral es limitada en el MHH. En los pacientes con un MHH selectivo, debido a la falta de potenciales evocados, esta función puede no ser capaz de detectar el umbral verdadero de captura del His. En cambio, en los pacientes con un MHH no selectivo, esta función detectará el umbral de captura del miocardio en vez del de captura del haz de His. La elaboración de algoritmos de umbral automáticos para identificar con exactitud los umbrales de captura del His sería un paso importante para ampliar la duración de las baterías. Es importante señalar que es necesaria una capacitación adicional del personal de la clínica de estos dispositivos para asegurar la programación apropiada durante el seguimiento.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de los recientes avances y el interés por el MHH, continúa habiendo varias preguntas e inquietudes pendientes de resolver (64). Aunque un MHH permanente puede ser una opción atractiva para el marcapasos fisiológico en varios grupos de pacientes, su fiabilidad y su rendimiento a largo plazo no se han validado aún por completo en estudios prospectivos amplios. Tienen especial interés los pacientes con un bloqueo AV infranodular, intra-His o un BR, en los que no se ha estudiado aún bien la seguridad a largo plazo de un MHH. ¿Debe colocarse en estos pacientes un electrodo de marcapasos VD de respaldo cuando se usa un MHH? ¿Qué le sucede al haz de

His a largo plazo cuando sufre un traumatismo causado por el tornillo de la punta del electrodo del marcapasos? ¿Puede colocarse con éxito un segundo marcapasos en el haz de His si el marcapasos previo falla a largo plazo? Serán necesarios esfuerzos considerables para mejorar el diseño y la estructura del electrodo de marcapasos y las herramientas para su aplicación con objeto de conseguir una implantación más sencilla y una mejor estabilización del electrodo. Después de realizado el implante, ¿qué consecuencias tiene la extracción de un electrodo de MHH crónico? Y más allá de la hemodinámica del marcapasos, ¿qué repercusiones tiene el MHH en la arritmia? ¿Reduce el MHH el riesgo de taquiarritmias ventriculares en presencia de una cicatriz miocárdica? Estas y otras preguntas están aún por resolver.

Lo que es seguro es que esta técnica tiene potencial y requiere una mayor validación en estudios más amplios y con un seguimiento más prolongado. Está claro que será necesario un esfuerzo colectivo y una colaboración de científicos médicos, colaboradores de la industria, sociedades científicas y autoridades reguladoras para desarrollar con éxito esta tecnología y avanzar en el conocimiento de la fisiología del marcapasos.

CONCLUSIONES

El MHH es un modo atractivo de marcapasos fisiológico que es muy prometedor para futuras aplicaciones en pacientes que son candidatos tradicionales a un marcapasos de VD así como a una TRC. La adopción amplia de esta técnica dependerá de la mejora de las herramientas y de una mayor validación de su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados grandes.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a la Sra. Avani Pugazhendhi por su ayuda en la edición del vídeo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Pugazhendhi Vijayaraman, Cardiac Electrophysiology, Geisinger Heart Institute, 1000 E Mountain Boulevard, MC 36-10, Wilkes-Barre, Pennsylvania 18711. Correo electrónico: pvijayaraman1@geisinger.edu O pvijayaraman@gmail.com. Twitter: @Hisdoc1, @GeisingerHealth.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator—The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:3115-23.
2. Vijayaraman P, Bordachar P, Ellenbogen KA. The continued search for physiological pacing: where are we now? *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 3099-114.
3. Prinzen FW, Vernooij K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation* 2013;128: 2407-18.
4. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol* 1967;22: 584-7.
5. Deshmukh P, Casavant D, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent direct HB pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101: 869-77.
6. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugerherzens. Eine Anatomisch-Histologische Studie Über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena: Gustav Fischer, 1906.

7. James TN. Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I-structure. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1971;45:235-67.
8. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clinical Anatomy* 2009;22: 99-113.
9. Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surg Radiol Anat* 2005;27:206-13.
10. Vijayaraman P, Dandamudi G, Ellenbogen KA. Electrophysiological observations of acute His bundle injury during permanent His bundle pacing. *J Electrocardiol* 2016;49:664-9.
11. Alanís J, González H, López E. The electrical activity of the bundle of His. *J Physiol* 1958;142: 127.
12. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN. Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation* 1969;39:13-8.
13. Kaufmann R, Rothberger CJ. Beiträge zur ent-stehungsweise extrasystolischer allorhythmien. *Zeitschrift für die Gesamte Experimentelle Medizin* 1919;9:104-22.
14. James TN, Sherf L. Fine structure of the His bundle. *Circulation* 1971;44:9-28.
15. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996-1006.
16. Occhetta E, Bortnik M, Marino P. Permanent parhisian pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006;7:110-25.
17. Barba-Pichardo R, Moríña-Vázquez P, Venegas-Gamero J, Maroto-Monserrat F, Cid- Cumplido M, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing in patients with infra-Hisian atrioventricular block. *Revista Española de Cardiología* 2006;59:553-8.
18. Kronborg MB, Mortensen PT, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His and para-His pacing in AV block: feasibility and electrocardiographic findings. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;31: 255-62.
19. Zanon F, Bacchiega E, Rampin L, et al. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Europace* 2008;10:580-7.
20. Catanzariti D, Maines M, Manica A, Angheben C, Varbaro A, Vergara G. Permanent His-bundle pacing maintains long-term ventricular synchrony and left ventricular performance, unlike conventional right ventricular apical pacing. *Europace* 2013;15:546-53.
21. Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al. Multicenter clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *PACE* 2006;29:858-65.
22. Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. *Heart rhythm* 2015;12:305-12.
23. Vijayaraman P, Dandamudi G. How to perform His bundle pacing: tips and tricks. *PACE* 2016;39: 1298-304.
24. Vijayaraman P, Dandamudi G, Worsnick S, Ellenbogen KA. His bundle injury current during implantation of permanent His bundle pacing lead predicts excellent pacing outcomes. *PACE* 2015; 38:540-6.
25. Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Approach to permanent His bundle pacing in challenging implants. *Heart Rhythm* 2018 Mar 8 [E-pub ahead of print].
26. Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct His bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17: 29-33.
27. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm* 2018;15:696-702.
28. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017 Apr 1;6:e005309.
29. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Permanent His bundle pacing in advanced AV block. Electrophysiological insights into site of AV block. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1: 571-81.
30. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing (HBP): recommendations from International HBP Collaborative Group for standardization of definitions, implant measurements and follow-up. *Heart Rhythm* 2018;15:460-8.
31. Correa de Sa, Hardin NJ, Crespo EM, Nichoas KB, Lustgarten DL. Autopsy evaluation of the implantation site of a permanent direct His bundle pacing lead. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:244-6.
32. Vijayaraman P, Dandamudi G, Bauch T, Ellenbogen KA. Imaging evaluation of implantation site of permanent direct His bundle pacing lead. *Heart Rhythm* 2014;11:529-30.
33. Zhang J, Guo J, Hou X, et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony. *Europace* 2018;20:1010-7.
34. Upadhyay GA, Tung R. Selective versus nonselective His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol* 2017;50: 191-4.
35. Deshmukh P, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing. present and future. *PACE* 2004; 27:862-87.
36. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1938-45.
37. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10-6.
38. 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.
39. Vanderheyden M, Goethals M, Anguera I, et al. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2422-8.
40. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His or para-His pacing preserves left ventricular function in AV block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace* 2014;16:1189-96.
41. Barba-Pichardo R, Moríña-Vázquez P, Fernández-Gómez JM, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing. *Europace* 2010;12:527-33.
42. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6-75.
43. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34:2281-329.
44. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012;9:1524-76.
45. Moríña-Vázquez P, Barba-Pichardo R, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Cardiac resynchronization through selective His bundle pacing in a patient with the so-called InfraHis atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:726-9.
46. Barba-Pichardo R, Manovel Sanchez A, Fernandez-Gomez JM, Morina-Vazquez P, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace* 2013;15:83-8.
47. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
48. Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* 2017;14:1353-61.
49. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His bundle pacing as an alternative to

- biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018;15:413-20.
50. Huang W, Su L, Wu S, et al. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017;33:1736. e1-3.
51. Ajjola OA, Romero J, Vorobiof G, Suh WM, Shivkumar K, Tung R. Hyper-response to cardiac resynchronization with permanent His bundle pacing: is parahisian pacing sufficient? *Heart Rhythm Case Reports* 2015;1:429-33.
52. Arnold A, Shun-Shin M, Keene D, et al. Left ventricular activation time and pattern are preserved during both selective and non-selective His pacing (abstr). *Heart Rhythm* 2016;13:S342.
53. Catanzariti D, Maines M, Cemin C, Broso G, Marotta T, Vergara G. Permanent direct His bundle pacing does not induce ventricular dyssynchrony unlike conventional right ventricular apical pacing. An inpatient acute comparison study. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;16:81-92.
54. Ji L, Hu W, Yao J, et al. Acute mechanical effect of right ventricular pacing at different sites using velocity vector imaging. *Echocardiography* 2010;27:1219-27.
55. Pastore G, Zanon F, Noventa F, et al. Variability of left ventricular electromechanical activation during right ventricular pacing: Implications for the selection of the optimal pacing site. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:566-74.
56. Sohaib SMA, Wright I, Lim E, et al. Atrioventricular optimized direct His bundle pacing improves acute hemodynamic function in patients with heart failure and PR interval prolongation without left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:582-91.
57. Padeletti L, Pieragnoli P, Ricciardi G, et al. Simultaneous His bundle and left ventricular pacing for optimal cardiac resynchronization therapy delivery: acute hemodynamic assessment by pressure-volume loops. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003793.
58. Pastore G, Aggio S, Baracca E, et al. Hisian area and right ventricular apical pacing differently affect left atrial function: an intra-patients evaluation. *Europace* 2014;16:1033-9.
59. Shan P, Su L, Zhou X, et al. Beneficial effects of upgrading to His bundle pacing in chronically paced patients with left ventricular ejection fraction <50. *Heart Rhythm* 2018;15:405-12.
60. Vijayaraman P, Dandamudi G, Lustgarten D, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: Electrophysiological and echocardiographic observations from long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:883-91.
61. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing: Results from the HBP registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2319-30.
62. Logue J, Vijayaraman P, Pavri B. Could cardiac resynchronization via His bundle pacing reduce arrhythmic risk (abstr)? *Circulation* 2017;136:A16112.
63. Vijayaraman P, Subzposh FA, Panikkath R, Abdelrahman M, Naperkowski A. Extraction of His bundle pacing lead: safety outcomes and feasibility of reimplantation (abstr). *Heart Rhythm* 2018;15:S407.
64. Yuyun MF, Chaudhry GM. His bundle pacing: state of the art. *US Cardiology Review* 2018;12:57-65.

PALABRAS CLAVE terapia de resincronización cardíaca, insuficiencia cardíaca, marcapasos de haz de His permanente, marcapasos ventricular derecho

APÉNDICE Puede consultarse un vídeo complementario en la versión de este artículo online.

COMENTARIO EDITORIAL

Estimulación hisiana: ¿una solución a los males de la estimulación?

Bieito Campos, Xavier Viñolas

La estimulación cardíaca es un tratamiento con indicaciones bien establecidas y creciente en nuestro entorno. El aumento en la esperanza de vida y el envejecimiento de la población han llevado a un incremento notable en el número de implantes y de pacientes portadores de marcapasos a lo largo de los últimos años (1). El marcapasos es aún en nuestros días el único tratamiento efectivo disponible para la bradicardia (2). La consolidación de la resincronización cardíaca en pacientes con disincronía eléctrica por bloqueo de rama izquierda, disfunción ventricular sistólica e insuficiencia cardíaca ha ampliado aún más la prevalencia de pacientes portadores de un dispositivo de electroestimulación cardíaca (2, 3).

La estimulación convencional en ventrículo derecho, tal y como está concebida actualmente, excluye de manera sistemática al sistema de conducción natural cardíaco, el eje His-Purkinje, en el proceso de activación eléctrica del miocardio ventricular, lo que conlleva ineludiblemente la aparición de disincronía eléctrica y mecánica. Por ello, y a pesar de su demostrado beneficio clínico en otros aspectos, la estimulación en ventrículo derecho conlleva también, en algunos casos, riesgo de deterioro de la función sistólica ventricular, insuficiencia cardíaca y arritmias (4). La posibilidad de aplicar una terapia de estimulación que preserve la funcionalidad del sistema nativo de conducción abre la oportunidad de 1) evitar los efectos potencialmente deletéreos a largo plazo de la estimulación en ventrículo derecho para los pacientes que requieren estimulación "convencional", y 2) se postula por otro lado como una alternativa a priori menos compleja para los pacientes con indicación de resincronización cardíaca.

Los autores presentan en este artículo una revisión exhaustiva sobre la estimulación hisiana, desde las bases anatómicas y funcionales, que motivaron el inicio de su exploración como técnica de estimulación definitiva en pacientes con bradicardia hace casi dos décadas, hasta la evidencia actual que la presenta como una posible alternativa con importantes ventajas potenciales, incluso

frente a estrategias de terapia bien establecidas en nuestros días como la resincronización cardíaca.

La exploración de la utilidad clínica de la estimulación hisiana ha evolucionado lentamente desde que Deshmukh et al describieron por primera su potencial aplicabilidad clínica en humanos (5). Aquel y otros estudios posteriores de pequeño tamaño han descrito su utilidad potencial en pacientes con fibrilación auricular que requieren ablación del nodo AV por frecuencia ventricular elevada e insuficiencia cardíaca. La estimulación convencional en ápex de ventrículo derecho y la consiguiente alteración de la sincronía ventricular es especialmente deletérea en este contexto, contrarrestando el beneficio del control óptimo de la frecuencia cardíaca (6). El beneficio de la estimulación hisiana parece claro en aquellos pacientes en los que ésta es consistente, con un QRS estimulado tras ablación de duración similar al conducido previo a la ablación del nodo AV, observando una mejoría franca en parámetros tanto clínicos como ecocardiográficos, incluida la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (7-9). Los estudios más recientes reportan además una tasa de éxito elevada, hasta el 95%, para la estimulación hisiana efectiva en el implante. La posibilidad de controlar el punto donde se induce el bloqueo AV mediante ablación permite optimizar la localización del electrodo de marcapasos durante el implante, y sin duda facilita la aplicabilidad de la técnica en este contexto (7, 9).

La estimulación hisiana para el paciente con bloqueo AV adquirido plantea diferentes escenarios en función del nivel anatómico al que se produce el trastorno de conducción. En los pacientes en los que el bloqueo se produce en el nodo AV la búsqueda de un punto de implante adecuado por debajo de éste es probablemente más sencilla y las tasas de éxito reportadas son elevadas, entre el 68 y 93%, parecidas a las descritas en los pacientes en los que se realiza ablación del nodo AV (10-12). Por otra parte, la existencia de un trastorno de conducción infranodal obliga a una detallada exploración del tejido de conducción para implantar el electrodo por de-

bajo del nivel donde se produce el bloqueo. A pesar del mayor nivel de dificultad, las tasas de éxito reportadas en centros con experiencia son relativamente elevadas, 57-76%, algo que refuerza el concepto de que buena parte de los bloqueos infranodales se producen en el propio His o en el inicio de las ramas a nivel troncular (10, 12). La posible afectación difusa de la enfermedad del tejido de conducción infranodal plantea una cuestión relevante sobre la seguridad de la estimulación hisiana ante la eventual aparición de bloqueo distal al punto de estimulación y que obliga a la búsqueda de patrones de captura hisiana no selectiva en el implante.

La resincronización cardíaca mediante la implantación de un electrodo adicional en ventrículo izquierdo a través del seno coronario ha demostrado ser efectiva para corregir la disincronía ventricular inducida por un bloqueo de la rama izquierda o por la estimulación convencional en ventrículo derecho. El beneficio clínico de la resincronización en los pacientes en los que a la disincronía se añade disfunción ventricular sistólica e insuficiencia cardíaca es indudable. Sin embargo, el implante del electrodo de ventrículo izquierdo en una vena epicárdica a través del seno coronario puede verse limitado en diversas circunstancias como una anatomía venosa desfavorable, la presencia de escaras miocárdicas, captura frénica o umbrales de estimulación elevados. Además, la respuesta clínica a la terapia puede ser limitada y hasta un 30% de los casos llegan a considerarse no respondedores a pesar de una localización adecuada de los electrodos de estimulación y una buena indicación (2). Por otro lado, la necesidad de un electrodo adicional y la complejidad asociada a la resincronización expone también al paciente a un mayor riesgo de complicaciones, tanto en el implante como durante el seguimiento. Situaciones especiales como la extracción completa de un sistema de resincronización por infección o la disfunción del electrodo de ventrículo izquierdo representan un desafío clínico que hacen anhelar la disponibilidad de una alternativa razonable al reimplante de un nuevo sistema de resincronización convencional. Desde la primera descripción realizada por Narula et al en 1977, varios estudios han confirmado la capacidad de la estimulación hisiana para corregir el patrón eléctrico de bloqueo de rama en pacientes con indicación de terapia de resincronización cardíaca (13). Estos estudios reportan una tasa de implante exitoso entre el 56 y 100%. A pesar del pequeño número de pacientes incluidos, la capacidad de la estimulación hisiana para reducir de manera significativa la duración del QRS parece traducirse en una respuesta clínica al menos similar a la observada con la resincronización convencional (14-18). Aunque resulta difícil de explicar, el acortamiento del QRS y la respuesta clínica favorable parece observarse también en pacientes con trastorno de conducción intraventricular sin bloqueo

de rama manifiesto. La documentación, en estudios observacionales, de pacientes no respondedores a resincronización convencional que presentan mejoría clínica y ecocardiográfica tras estimulación hisiana resulta francamente prometedor (15, 16). Varios estudios en marcha acabarán de dar luz a las observaciones descritas en el futuro próximo y permitirán probablemente establecer los contextos clínicos concretos en los que la estimulación hisiana pueda plantearse como alternativa real a la resincronización convencional.

La implantación de un electrodo de estimulación en la región hisiana para conseguir capturar el sistema de conducción a baja energía de manera efectiva y duradera no es sencillo y ésta es probablemente su limitación más importante. Los estudios más recientes reflejan la evolución técnica del material específico de implante y la mayor experiencia de algunos grupos en este tipo de intervenciones, con tasas de éxito más elevadas y mantenidas en el tiempo. Sin embargo, en torno a un 10% de los pacientes pueden quedar con umbrales de captura hisiana marcadamente elevados, superiores a 2V a 1 ms, y la necesidad de revisión de electrodo durante el seguimiento es también más elevada en comparación con la estimulación convencional en ventrículo derecho (19). La cuestión sobre seguridad y coste-beneficio que se plantea en estos casos, por riesgo de fallo de la estimulación, queda amortiguada por el patrón de estimulación habitualmente no selectivo y con el umbral de captura ventricular generalmente menor. Sin embargo, el dilatado consumo de energía que implica mantener la terapia indicada aboca ineludiblemente en estos casos al agotamiento precoz de la batería y a la necesidad de recambios de generador más frecuentes(19). Otras dificultades como el posible sobresensado de campo lejano auricular o la incapacidad de los algoritmos actuales de control automático de captura para garantizar una estimulación hisiana real son cuestiones que la evolución tecnológica debe resolver en el futuro próximo para que la terapia se pueda expandir.

En definitiva, la estimulación hisiana representa una técnica prometedora con desafíos pero también oportunidades importantes para pacientes con necesidad de estimulación ventricular. A pesar de las limitaciones inherentes a la propia técnica, la información clínica disponible justifica mantener la perseverancia en el desarrollo de nuevas herramientas que mejoren el resultado de los implantes y en el estudio mediante ensayos clínicos aleatorizados que permitan identificar los escenarios clínicos favorables y consolidar futuras indicaciones. En los pacientes con necesidad de estimulación convencional la indicación de la estimulación hisiana deberá traducirse en un beneficio clínico neto que justifique el "precio a pagar" por una estimulación más fisiológica, que a día de hoy implica una mayor dificultad técnica, menor duración de la batería y más riesgo de complicación y de nece-

sidad de reintervención. La expansión de la técnica dependerá también, en este contexto, de su reproducibilidad en centros con menor experiencia, en los que podría ser difícil sustituir una intervención sencilla como son los implantes convencionales actuales. En pacientes con indicación de resincronización cardíaca, la estimulación hisiana como estrategia de primera elección para el primoimplante parece aún lejana y sin duda exigirá el aval de grandes ensayos clínicos que confirmen un beneficio clínico neto respecto al abordaje convencional, bien consolidado. Sin embargo, la estimulación hisiana sí podría considerarse ya hoy una alternativa real a la técnica convencional con electrodo en seno coronario en algunas circunstancias muy determinadas como son 1) la imposi-

bilidad para implantar el electrodo de ventrículo izquierdo, 2) la ausencia de respuesta clínica a la terapia de resincronización convencional, 3) situaciones que planteen el reimplante del electrodo de ventrículo izquierdo por disfunción, por umbral de estimulación elevado o captura frénica de difícil manejo, y 4) cuando se haga necesario el reimplante de todo el sistema tras extracción por infección. La indicación de la estimulación hisiana en estas circunstancias deberá ser siempre cuidadosa, considerando el balance entre los posibles beneficios y riesgos en cada paciente individual.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA: Dr. Bieito Campos.
Correo electrónico: bieitocampos@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pombo Jiménez M, Cano Pérez O, Lorente Carreño D, Chimenó García J. Spanish Pacemaker Registry. 15th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2017). *Rev. Española Cardiol. (English Ed.* 2018.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;15:1070-1118.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2016;37:2129-2200.
4. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
5. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869-77.
6. Vanderheyden M, Goethals M, Anguera I, et al. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997;20:2422-8.
7. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10-iv16.
8. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:1938-45.
9. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6.
10. Barba-Pichardo R, Moriña-Vázquez P, Fernández-Gómez JM, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing. *Europace* 2010;12:527-33.
11. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace* 2014;16:1189-96.
12. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic Insights Into Site of Atrioventricular Block: Lessons From Permanent His Bundle Pacing. *JACC. Clin. Electrophysiol.* 2015;1:571-581.
13. Occhetta E, Bortnik M, Marino P. Permanent parahisian pacing. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2007;7:110-25.
14. Huang W, Su L, Wu S, et al. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can. J. Cardiol.* 2017;33:1736.e1-1736.e3.
15. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Hear. Rhythm* 2018;15:413-420.
16. Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Hear. Rhythm* 2017;14:1353-1361.
17. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Hear. Rhythm* 2015;12:1548-57.
18. Barba-Pichardo R, Manóvil Sánchez A, Fernández-Gómez JM, Moriña-Vázquez P, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace* 2013;15:83-8.
19. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Hear. Rhythm* 2018;15:696-702.