



Carta al Editor

Comentarios al análisis crítico de la Sociedad Española de Cardiología de la guía de práctica clínica de fibrilación auricular 2010 de la ESC

Comments on the Spanish Society of Cardiology Critical Review of the ESC 2010 Clinical Practice Guidelines on Atrial Fibrillation

Sra. Editora:

Hemos leído con interés el artículo de Anguita et al¹, que presenta un análisis crítico de la guía de práctica clínica de fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)². Los autores ponen en duda diversos aspectos de la guía de 2010 de la ESC y nosotros deseamos hacer los siguientes comentarios. Contrariamente a lo que ellos suponen, Anguita et al¹ debieran tener presente que la guía anterior de 2006 de ACC/AHA/ESC sólo se ha puesto al día con actualizaciones de temas específicos sobre el dabigatrán, la dronedarona y el control de frecuencia/ritmo, y no con una nueva redacción completa de la guía en sí.

Prevención del ictus. Anguita et al¹ apuntan que «no hay un consenso en la literatura médica respecto a si los nuevos criterios incluidos, como el sexo femenino y los antecedentes de enfermedad vascular limitada a la angina, se asocian o no a un mayor riesgo embólico en los pacientes con FA»¹. Este punto requiere un comentario más detallado. Muchos de los factores de riesgo inicialmente planteados para el ictus se basaron en los grupos de tratamiento sin warfarina de cohortes de ensayos clínicos; en los ensayos históricos, las mujeres estaban infrarrepresentadas, muchos factores de riesgo no se registraron sistemáticamente o no se definieron de manera uniforme y finalmente en la asignación aleatoria se llegó a incluir a menos del 10% de los pacientes examinados para su posible inclusión³. Así pues, son necesarios otros datos adicionales de estudios epidemiológicos y de cohorte. Como ejemplo, cabe citar que en la revisión sistemática del Stroke in AF Working Group (basada en gran parte en los datos de ensayos obtenidos en pacientes no tratados con warfarina) se identificaron incluso los antecedentes de insuficiencia cardiaca (la C de la CHADS₂, que era un sistema de puntuación basado en los esquemas de riesgo de los AF Investigators y el SPAF como parte del conjunto de datos del ensayo histórico)⁴. Contrariamente a lo afirmado por Anguita et al¹, numerosos estudios ya han puesto de manifiesto cómo la enfermedad vascular (infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica) comporta un aumento del riesgo de ictus o muerte en la FA, que son las dos variables de valoración que la anticoagulación oral reduce de manera significativa⁵⁻⁷. En el análisis más reciente de 87.202 pacientes con FA no valvular, la enfermedad vascular incluso fue un factor independiente predictivo de ictus/tromboembolia y mejoró significativamente la capacidad predictiva de la puntuación CHADS₂⁶. La angina probablemente no sea de por sí un buen indicador de una enfermedad vascular subyacente definida, aunque un estudio inicial sí indicó que la angina sintomática comportaba un riesgo de ictus independiente en la FA⁸. Parece que las mujeres también tienen un riesgo de ictus desproporcionadamente alto cuando se desarrolla una FA, y diversos estudios respaldan la inclusión del sexo femenino en la relación de factores de riesgo de ictus^{4,9}. Aceptamos la incertidumbre planteada respecto a la hipertensión. Es cierto que los estudios más recientes apuntan a que el riesgo

está en la hipertensión no controlada, más que en una presión arterial bien controlada¹⁰, pero el *Stroke in AF Working Group*⁴ ha definido este factor de riesgo significativo como los antecedentes de hipertensión o presión arterial no controlada, dadas las diferencias existentes en las definiciones en los ensayos históricos. La mayor parte de los demás esquemas del riesgo de ictus, incluida la CHADS₂, cuando se utilizan para identificar a los pacientes de «alto riesgo» solamente tienen un valor predictivo moderado (estadístico *c*, 0,6) y la división artificial en estratos de riesgo bajo/moderado/alto ha evolucionado para que se pueda seleccionar a los pacientes de la categoría de «riesgo alto» para la aplicación de un fármaco de uso incómodo, la warfarina. Con la introducción de los nuevos anticoagulantes orales, la guía de 2010 de la ESC se centra en mejorar nuestra identificación de los pacientes «de riesgo verdaderamente bajo», se deja de hacer énfasis en el enfoque de estratificación (artificial) del riesgo bajo/moderado/alto y se recomienda el uso de un enfoque basado en los factores de riesgo con el empleo de la puntuación CHA₂DS₂-VASc². Después de todo, cualquier factor de riesgo (individual) de ictus comportará riesgo de ictus cuando se dé en presencia de FA.

Después del estudio de validación inicial, se han publicado otros estudios de validación independientes de la CHA₂DS₂-VASc, que es más inclusiva de los factores de riesgo de ictus frecuentes¹¹⁻¹⁵. La ventaja de la CHA₂DS₂-VASc es que tiene un rendimiento uniformemente superior al de todos los demás esquemas del riesgo de ictus publicados para identificar a los pacientes «de riesgo realmente bajo» que no necesitan tratamiento antitrombótico alguno, al tiempo que, en los que presentan ≥ 1 factor de riesgo de ictus, permite considerar un tratamiento efectivo para prevenirlo, que es esencialmente la anticoagulación oral, mediante el empleo de warfarina (muy) bien controlada o de uno de los nuevos fármacos².

Un reciente estudio español ha puesto de manifiesto incluso que el esquema de estratificación del riesgo de la CHA₂DS₂-VASc dio mejores resultados en la diferenciación de los pacientes con riesgo bajo e intermedio de complicaciones tromboembólicas que los obtenidos con la guía de 2006 de ACC/AHA/ESC, la 8.^a ACCP y los esquemas de Framingham¹⁴. Además, parece que la CHA₂DS₂-VASc incluso perfecciona la evaluación del riesgo de ictus en los pacientes con FA de «bajo riesgo» tras la ablación¹⁵. De hecho, la CHA₂DS₂-VASc es igual de buena (y posiblemente mejor^{12,13}) que puntuaciones como la CHADS₂ en la identificación de los pacientes que sufren un ictus. Aunque la CHADS₂ es sencilla, la mayoría de los autores actualmente coinciden en afirmar que no incluye muchos factores de riesgo de ictus frecuentes¹⁶; además, incluso su validez se ha puesto en duda¹⁷. De hecho, la mayoría de los cardiólogos propondrían la anticoagulación a un varón de 74 años con FA que presentara una enfermedad arterial periférica, reconociendo que un paciente de este tipo tiene un riesgo elevado de ictus; un paciente así tiene una puntuación CHADS₂ de 0 (y, por lo tanto, en las guías anteriores se recomienda «no usar anticoagulación»); en cambio, este paciente hipotético tiene una puntuación CHA₂DS₂-VASc = 2 y, por lo tanto, según la guía 2010 de la ESC, se recomienda anticoagulación.

En el apartado de su artículo sobre «recomendaciones para los tratamientos anticoagulantes», algunas de las afirmaciones de Anguita et al¹ llevan a confusión. Las guías deben ser aplicables en más del 80% de las veces, para más del 80% de los pacientes, y la guía de la ESC sobre el enfoque para evaluar el riesgo de ictus «cubriría» a la mayor parte de los pacientes que vemos con frecuencia en la práctica clínica cotidiana. La guía de la ESC indica ya claramente en sus recomendaciones que el tratamiento

antitrombótico es necesario en todos los pacientes con FA salvo que tengan «edad < 65 años y riesgo bajo», por consiguiente las mujeres, que básicamente no tienen factores de riesgo (es decir, FA sola) se encontrarían en esta categoría². En consecuencia, las pacientes en las que el «sexo femenino» es el único factor de riesgo (pero que por este factor continúa teniendo una puntuación CHA₂DS₂-VASc = 1) no necesitarían anticoagulación si cumplen los criterios de «edad < 65 años y FA sola». La cuestión clave es definir cuidadosamente lo que se entiende por «riesgo realmente bajo», y la puntuación CHA₂DS₂-VASc resulta útil, ya que obtiene su mejor resultado en la identificación de los pacientes con FA de «bajo riesgo»².

En el apartado sobre tratamiento de los pacientes con FA que presentan un síndrome coronario agudo (SCA) o requieren una intervención coronaria percutánea (ICP)/implantación de *stents*, Anguita et al¹ ponen en duda que se pueda tratar con anticoagulación oral (AO) en monoterapia a los pacientes con una enfermedad vascular estable (incluidos los que se encuentran más de 1 año después de una implantación de *stents*). La adición de ácido acetilsalicílico al AO incrementa sustancialmente el riesgo de hemorragia mayor y comporta un aumento de 2,4 veces en las hemorragias intracraniales. Así pues, el tratamiento combinado a largo plazo probablemente compensaría el posible pequeño riesgo de trombosis tardía del *stent*, que tiene una etiología multifactorial. A la espera de disponer de ensayos controlados y aleatorizados, este enfoque de uso de AO en monoterapia está respaldado por expertos europeos¹⁸ y norteamericanos^{19,20}.

Fármacos antiarrítmicos. Anguita et al¹ afirman que tienen «sospechas» acerca de las recomendaciones de la ESC relativas a la dronedarona. En primer lugar, parecen sugerir que en la guía de la ESC se recomienda la dronedarona para el uso en pacientes con FA permanente, lo cual no es correcto. Todas las recomendaciones de la guía de la ESC se refieren a la FA no permanente (FA paroxística o persistente). La guía de la ESC y la de ACCF/AHA/HRS²¹ proporcionan unas recomendaciones casi idénticas en cuanto al uso de dronedarona para la reducción de las hospitalizaciones (clase IIa, nivel de evidencia B). Esta recomendación se basó en los resultados del ensayo ATHENA²² (un ensayo de grupos paralelos, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de dronedarona 400 mg dos veces al día para la prevención de la hospitalización cardiovascular o la muerte por cualquier causa en pacientes con fibrilación/aleteo auricular) y deriva directamente del fundamento de la autorización dada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) de Estados Unidos y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de Reino Unido.

La guía de Estados Unidos no hace ninguna recomendación específica para el uso de dronedarona para reducir o retrasar la recurrencia de la FA, posiblemente a causa del redactado de la autorización de la FDA. Sin embargo, el diagrama de flujo modificado que consta en la actualización de la guía sugiere que se preveía su uso para este fin. El redactado de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaba específicamente el uso de dronedarona para la prevención de las recurrencias de la FA, y la guía de la ESC refleja esa autorización. Se asignó a la dronedarona una recomendación de clase I con un nivel de evidencia A como fármaco antiarrítmico para los pacientes con FA, basándose en los efectos antiarrítmicos uniformes, aunque moderados, demostrados en el programa de desarrollo de un fármaco antiarrítmico más amplio que se ha llevado a cabo para la FA.

Anguita et al¹ dan excesiva importancia al orden de los fármacos antiarrítmicos dentro de los recuadros de texto de los diagramas de flujo de la guía de la ESC. Señalan que la dronedarona se encuentra siempre en la primera posición, pero el pie de la figura indica claramente que los fármacos antiarrítmicos están dispuestos en orden alfabético. La posición de la dronedarona no implica que sea superior a otros antiarrítmicos que constan en el mismo recuadro. Esta forma de ordenar diversos tratamientos alternativos es totalmente convencional. Se utilizó en las versiones de 2001 y 2006 de la guía de FA de ACC/AHA/ESC y en la actualización de 2011 de AACF/AHA/HRS. Es posible que no sea acertada y que

visualmente pueda llevar a confusión, pero no vemos qué otra cosa puede o debe hacerse.

Anguita et al¹ lamentan también que la guía de la ESC diferencie la hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda como una entidad diferenciada que tener en cuenta a la hora de elegir una medicación antiarrítmica. Esto estaba totalmente en línea con lo indicado por las guías anteriores y actuales, excepto por lo que respecta a la guía de Canadá de la FA²³. En ella, los autores optan por utilizar una gama de valores de fracción de eyección ventricular izquierda para orientar la elección del fármaco antiarrítmico. Esto se aparta de la práctica habitual, pero tiene mucho que comentar. La guía de Canadá no tuvo en cuenta la hipertrofia (y la consiguiente disfunción diastólica), lo cual también se podría considerar una omisión.

Los datos de farmacovigilancia poscomercialización indicaban que la dronedarona se podría asociar a hepatotoxicidad²⁴. Se pusieron en marcha los estudios epidemiológicos y de ciencias básicas apropiados para investigar esta cuestión con mayor detalle, y la EMA propuso inmediatamente la realización de pruebas de la función hepática adicionales durante el seguimiento. Muy recientemente, el ensayo PALLAS²⁵ (estudio de los resultados clínicos en la fibrilación auricular permanente con el empleo de dronedarona añadida al tratamiento estándar), en el que se explora una posible nueva indicación de la dronedarona, ha reclutado a pacientes con FA permanente y los ha asignado aleatoriamente a dronedarona o a placebo añadidos al tratamiento médico óptimo. El Consejo de Vigilancia de Datos y Seguridad detuvo el ensayo de forma prematura cuando solo se había reclutado a 3.236 pacientes, debido a un aumento de la mortalidad por cualquier causa, la tasa de ictus y las hospitalizaciones cardiovasculares, en especial por insuficiencia cardíaca, que se observó en relación con el uso de dronedarona. Estos resultados ya han sido evaluados por las autoridades reguladoras europeas, que continúan creyendo que la dronedarona tiene un cociente beneficio-riesgo favorable siempre que no se administre a pacientes con FA permanente o a pacientes con FA recurrente que tengan cualquier grado de insuficiencia cardíaca actual o antecedentes de ella.

La ESC se ha mantenido en estrecho contacto con los avances que se han ido produciendo en relación con la dronedarona y ha hecho públicas dos notas de prensa para llamar la atención respecto a las nuevas observaciones y para tranquilizar a sus miembros en cuanto a que la ESC reconsideraría su «Guía para el manejo de la fibrilación auricular» con una actualización de una cuestión específica en cuanto fuera factible. El comité de la guía está trabajando ahora y aprecia todos los comentarios constructivos como muchos de los planteados por Anguita et al. Sin embargo, la insinuación de una «sospecha» no está bien fundamentada y debería haber sido más contenida.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ambos autores formaron parte del grupo de trabajo que elaboró la guía de fibrilación auricular 2010 de la ESC, y el profesor Camm fue el presidente de ese grupo de trabajo.

El profesor Lip ha sido consultor de Bayer, Astellas, Merck, AstraZeneca, Sanofi, BMS/Pfizer, Biotronik, Portola y Boehringer Ingelheim, ha formado parte del panel de conferenciantes de Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim y Sanofi Aventis.

El profesor Camm ha sido consultor y ha formado parte del panel de conferenciantes de diversas compañías farmacéuticas, y ha sido miembro del comité directivo del ensayo PALLAS.

Gregory Y.H. Lip^{a,*} y A. John Camm^b

^aCentre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, City Hospital, Birmingham, Reino Unido

^bCentre for Cardiovascular Sciences, St. George's University of London, Londres, Reino Unido

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: g.y.h.lip@bham.ac.uk (G.Y.H. Lip).

BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita M, Worner F, Domenech P, Marín F, Ortigosa J, Pérez-Villacastín J, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:7-13.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
3. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:344-51.
4. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-54.
5. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with non-valvular atrial fibrillation —a nation-wide database analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:292-5.
6. Olesen J, Lip GYH, Lane DA. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012 [en prensa].
7. Rasmussen LH, Larsen TB, Due KM, Tjønneland A, Overvad K, Lip GY. Impact of vascular disease in predicting stroke and death in patients with atrial fibrillation: the Danish Diet, Cancer and Health cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1301-7.
8. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al. Silent cerebral infarction in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 1995;92:2178-82.
9. Lane DA, Lip GY. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2009;101:802-5.
10. Lip GY, Frison L, Grind M. SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007;28:752-9.
11. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schema for stroke in 79884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48.
12. Olesen J, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
13. Boriani G, Botto G, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in paroxysmal atrial fibrillation patients by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011;42:1768-70.
14. Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G, Coutado Méndez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, et al; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011; doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.096.
15. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc Scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2380-5.
16. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation —friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104:45-8.
17. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS₂ clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:528-38.
18. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103:13-28.
19. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*. 2011;106:572-84.
20. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marín F, Rubboli A, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost*. 2011;106:569-71.
21. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. ACCF/AHA/HRS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:223-42.
22. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
23. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol*. 2011;27:47-59. Erratum in: *Can J Cardiol*. 2011;27:388.
24. FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm>
25. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al; the PALLAS Investigators. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22082198.