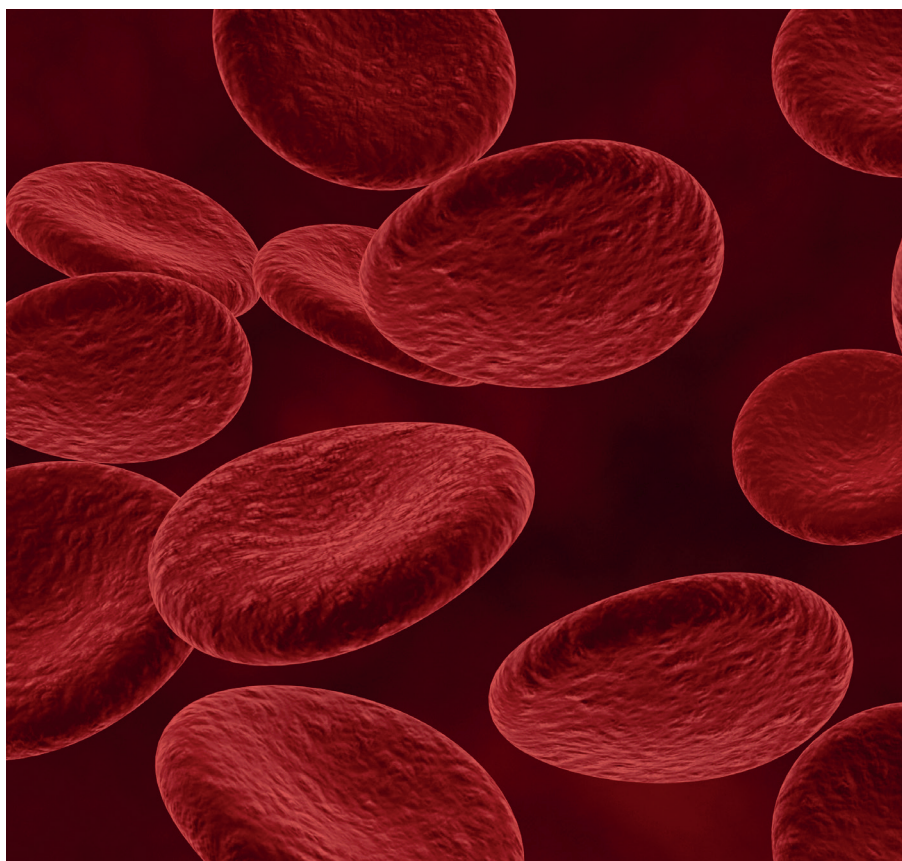


# SALUD

## CARDIOVASCULAR



# CARDIOLOGÍA

Coordinación científica:  
**Vivencio Barrios**

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2018 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L..

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.



**Springer Healthcare**

**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group

# SUMARIO

## ■ ACTUALIZACIÓN, **Enseñanzas del estudio CASTLE-AF**, por **Vivencio Barrios** 2 ■

Las actuales guías sobre fibrilación auricular señalan que la ablación con catéter es efectiva para restablecer y mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular sintomática, paroxística, persistente y, probablemente, también fibrilación auricular persistente de larga duración, por lo general como tratamiento de segunda línea tras el fracaso o la intolerancia al tratamiento con fármacos antiarrítmicos, aunque en algunos casos se puede plantear de inicio. Sin embargo, a la luz de las últimas evidencias del estudio CASTLE-AF y que se comentan en esta sección, es muy posible que estas recomendaciones se amplíen en el paciente con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

## ■ PUESTA AL DÍA 7 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con el riesgo cardiovascular, los lípidos y en el caso de este número con la cardiología: adherencia al tratamiento con estatinas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad, niveles basales de colesterol LDL y mortalidad cardiovascular después de tratamiento reductor, relación entre el perfil lipídico y las dosis de estatinas después de infarto agudo de miocardio, tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

## ■ EN EL PUNTO DE MIRA 12 ■

Análisis infográfico del artículo Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary. Prevention in a Contemporary General Population. *Ann Intern Med.* 2018;168:85-92. doi:10.7326/M17-0681.

## ■ ENTREVISTA, **José Luis Díaz Díaz** 14 ■

El coordinador del siguiente número de *Salud Cardiovascular* nos da su experta opinión sobre algunos puntos referidos a las estatinas.

### COMITÉ CIENTÍFICO

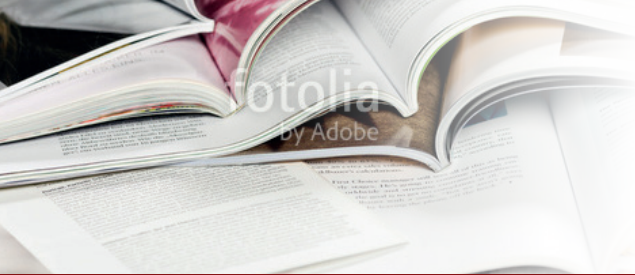
**Vivencio Barrios**, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.

**José Luis Díaz Díaz**, Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

**Jordi Mesa**, Servicio de Endocrinología, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.

### COORDINACIÓN DE ESTE NÚMERO

**Vivencio Barrios**, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.



## ENSEÑANZAS DEL ESTUDIO CASTLE-AF

**Vivencio Barrios**

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.

### ■ INTRODUCCIÓN

A pesar de que globalmente en el estudio AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), se observó que en pacientes con fibrilación auricular (FA) de alto riesgo, la mortalidad era similar independientemente de la estrategia a seguir (control de ritmo frente a control de frecuencia cardíaca)<sup>1</sup>, lo cierto es que análisis posteriores del mismo estudio demostraron que aquellos pacientes que lograban mantener el ritmo sinusal tenían una mayor supervivencia, pero que en parte ese beneficio se perdía en el grupo de pacientes de estrategia de control de ritmo, por los efectos adversos asociados al tratamiento con fármacos antiarrítmicos<sup>2</sup>. Asimismo, en un reciente metaanálisis se ha demostrado que, en comparación con el control de la frecuencia cardíaca, la estrategia de control de ritmo se asocia con una mejor calidad de vida y un mayor incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>3</sup>.

Por otra parte, dentro de las estrategias de control de ritmo, parece que la ablación de la FA es más eficaz que los fármacos antiarrítmicos a la hora de mantener al paciente en ritmo sinusal<sup>4,5</sup>. Las actuales guías de FA señalan que la ablación de la FA con catéter es efectiva para restablecer y mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA sintomática, paroxística, persistente y, probablemente, también FA persistente de larga duración, por lo general como tratamiento de segunda línea tras el fracaso o la intolerancia al tratamiento con fármacos antiarrítmicos, aunque en algunos casos se puede plantear de inicio, de acuerdo con las preferencias del paciente<sup>6</sup>. Sin embargo, a la luz de las últimas evidencias que se comentarán a continuación, es muy posible que estas recomendaciones se amplíen en el paciente con FA e insuficiencia cardíaca (IC).

.....  
**Autor de correspondencia:**

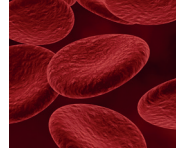
Vivencio Barrios, [vivenciobarrios@gmail.com](mailto:vivenciobarrios@gmail.com)

### ■ INSUFICIENCIA CARDÍACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

La IC y la FA son dos enfermedades que frecuentemente coexisten, ya que la presencia de una facilita la aparición de la otra, y viceversa<sup>6</sup>. Esto no es de extrañar, ya que ambas enfermedades comparten factores de riesgo y en algunos aspectos, la misma fisiopatología, y que incluyen, entre otros, el remodelado cardíaco estructural, la activación neurohormonal o la alteración de la fracción de eyección relacionada con la frecuencia cardíaca<sup>6</sup>. Dado que los pacientes con FA e IC tienen un peor pronóstico, mantener el ritmo sinusal en esta población, sobre todo en las fases iniciales, parece un objetivo clave para mejorar el pronóstico de estos sujetos<sup>6</sup>. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que el control del ritmo cardíaco con fármacos antiarrítmicos no es superior al control de la frecuencia cardíaca en pacientes con IC y FA<sup>7-9</sup>. En este contexto, la ablación de la FA podría aportar un beneficio adicional.

### ■ ABLACIÓN CON CATÉTER DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Estudios previos han demostrado que en pacientes con FA e IC, la ablación con catéter de FA se asocia con una mejoría de la fracción de eyección, mayor capacidad funcional y calidad de vida en comparación con el control de la frecuencia cardíaca o la ablación del nodo auriculoventricular más estimulación biventricular<sup>10-13</sup>, y en comparación con la amiodarona, con un mayor mantenimiento del ritmo sinusal a largo plazo, mejoría



de la fracción de eyección, menos hospitalizaciones no programadas, y una menor mortalidad (**TABLA 1**)<sup>14</sup>. No obstante, son necesarios estudios que analicen específicamente el valor pronóstico de la ablación con catéter en esta población.

## ■ ESTUDIO CASTLE-AF

El estudio CASTLE-AF (*Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation*) se diseñó para conocer si en pacientes con FA e IC, la ablación con catéter de FA

podría tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad o la hospitalización<sup>15</sup>.

El estudio CASTLE-AF fue un ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado, cuyo objetivo principal fue conocer si la ablación con catéter de la FA era capaz de reducir la morbilidad y la mortalidad frente al tratamiento médico (control de ritmo o de frecuencia cardíaca) en pacientes con FA e IC óptimamente tratados<sup>16</sup>. En total participaron 33 centros de Estados Unidos, Europa y Australia. Se incluyó a pacientes con FA paroxística o persistente sintomática, que hubiesen presentado ineficacia o intolerancia a fármacos antiarrítmicos, IC sintomática (clase funcional II-IV de la *New York Heart Association* [NYHA], FEVI

**Tabla 1.** Resultados principales de otros estudios relevantes sobre los efectos de la ablación de fibrilación auricular en los pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudio	Resultados principales
<b>PABA-CHF</b> <sup>10</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 81 pacientes con FA sintomática, resistente a fármacos, FEVI ≤ 40%, y clase funcional II o III de la NYHA</li> <li>• Grupos de estudio: ablación FA versus ablación del nodo auriculoventricular con estimulación biventricular</li> <li>• Tras 6 meses, la ablación de FA, se asoció con una mejoría de la FEVI, mayor capacidad funcional (test de los 6 min de marcha) y calidad de vida</li> </ul>
<b>CAMTAF</b> <sup>11</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 pacientes con FA persistente, IC sintomática y FEVI &lt; 50%</li> <li>• Grupos de estudio: ablación de FA frente a control de FC</li> <li>• Tras 6 meses, la ablación de FA se asoció con una mejoría significativa de la FEVI, capacidad funcional y síntomas de IC</li> </ul>
<b>CAMERA-MRI</b> <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 68 pacientes con FA persistente y MCD idiopática y FEVI ≤ 45%</li> <li>• Grupos de estudio: ablación de FA frente a control de FC</li> <li>• Tras 6 meses de tratamiento, la FEVI aumentó en mayor medida en el grupo de ablación de la FA, especialmente en aquellos pacientes sin realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética</li> </ul>
<b>Geng et al.</b> <sup>13</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 394 pacientes con FA e IC</li> <li>• Grupos de estudio: 90 con ablación de FA frente a 304 con control de FC</li> <li>• Tras un seguimiento medio de 13,5 ± 5,3 meses, el 82,2% de los pacientes ablacionados estaban en ritmo sinusal frente a un 0% de los pacientes con control de FC</li> <li>• Los pacientes del grupo de ablación presentaron menos eventos cardíacos mayores adversos</li> </ul>
<b>AATAC</b> <sup>14</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 203 pacientes con FA persistente, DAI doble cámara o TRC-D, clase funcional II o III de la NYHA, y FEVI &lt; 40% en los últimos 6 meses</li> <li>• Grupos de estudio: ablación de FA frente a amiodarona</li> <li>• En comparación con amiodarona, la ablación de FA se asoció con un mayor mantenimiento del ritmo sinusal a largo plazo, mejoría de la FEVI, menos hospitalizaciones no programadas, y una menor mortalidad</li> </ul>

DAI: desfibrilador automático implantable; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; MCD: miocardiopatía dilatada; NYHA: *New York Heart Association*; TRC-D; terapia de resincronización cardíaca-desfibrilador. PABA-CHF: *Pulmonary Vein Antrum Isolation versus AV Node Ablation with Bi-Ventricular Pacing for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure*. CAMTAF: *Catheter Ablation versus Medical Treatment of AF in Heart Failure*. AATAC: *Ablation versus Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted ICD*. CAMERA-MRI: *Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction*.

≤ 35% en los 6 meses previos, y que tuviesen implantado un desfibrilador automático implantable (con o sin terapia de resincronización), con capacidad de monitorización automática diaria<sup>15</sup>.

Los pacientes fueron aleatorizados a ablación con catéter de la FA (n = 179) o tratamiento médico para la FA (n = 184), en ambos casos, además del tratamiento óptimo para la IC. El objetivo de la ablación fue lograr el aislamiento de todas las venas pulmonares y restaurar el ritmo sinusal. El procedimiento se debía realizar mediante radiofrecuencia y se podían llevar a cabo además líneas adicionales (techo, carina, etc.), de acuerdo con los criterios del operador. Igualmente, el operador debía tener una experiencia de al menos 50 procedimientos. Todos los pacientes recibieron warfarina al menos durante 6 meses después del procedimiento y posteriormente según criterio del médico. La monitorización domiciliar permitía el registro continuo de la FA con el dispositivo. En los pacientes asignados al tratamiento médico, se recomendó que se hiciesen esfuerzos por mantener el ritmo sinusal. En aquellos sujetos en los que se escogió la estrategia de control de la frecuencia cardíaca, el objetivo de esta fue de 60-80 lpm en reposo y de 90-115 lpm durante el esfuerzo moderado. El objetivo primario del estudio fue la variable combinada de muerte por cualquier causa u hospitalización por empeoramiento de la IC<sup>16</sup>.

Las características clínicas más relevantes de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la **TABLA 2**. Salvo en el caso de la etiología de la IC (más frecuente la no isquémica en el grupo de ablación con catéter), el resto de

las características clínicas fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Destaca el hecho de que en el 70% de los casos los pacientes presentaban FA persistente (28% de más de un año de evolución). De los 151 pacientes a los que se realizó ablación, se pudieron aislar todas las venas pulmonares en el 98,7% de estos (n = 149), y se realizaron líneas adicionales en el 51,7% (n = 77). Se repitieron las ablaciones en el 24,5% de los pacientes (n = 37). En el grupo de tratamiento médico, en el 30% de los pacientes se siguió una estrategia de control de ritmo. Al finalizar el estudio, el 63,1% de los pacientes en el grupo de ablación se mantuvo en ritmo sinusal, frente al 21,7% de los pacientes asignados al tratamiento médico (p < 0,001)<sup>16</sup>.

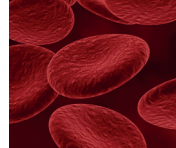
Tras una mediana de seguimiento de 37,8 meses, el riesgo de la variable primaria (muerte por cualquier causa u hospitalización por IC) fue menor en el grupo de ablación con catéter (28,5% frente a 44,6%; HR: 0,62; IC95%: 0,43-0,87; p = 0,007). Lo mismo ocurrió con el riesgo de muerte por cualquier causa (13,4% frente a 25,0%; HR: 0,53; IC95%: 0,32-0,86; p = 0,01), hospitalización por empeoramiento de la IC (20,7% frente a 35,9%; HR: 0,56; IC95%: 0,37-0,83; p = 0,004), muerte de causa cardiovascular (11,2% frente a 22,3%; HR: 0,49; IC95%: 0,29-0,84; p = 0,009), u hospitalización de causa cardiovascular (35,8% frente a 48,4%; HR: 0,72; IC95%: 0,52-0,99; p = 0,04) (**TABLA 3**)<sup>16</sup>.

El número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento a los 36 meses fue de tan solo 8,3. Si bien en el análisis por subgrupos los resultados con respecto a la variable primaria fueron bastante homogéneos, cabe destacar que se observó un mayor beneficio en aquellos pacientes con

**Tabla 2.** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio CASTLE-AF<sup>16</sup>

	Grupo ablación (n = 179)	Tratamiento médico (n = 184)
Edad (años)	64	64
Sexo masculino (%)	87	84
Clase funcional II/III de la NYHA (%)	58/29	61/27
Etiología isquémica/no isquémica (%)	40/60	52/48
FA paroxística/persistente (%)	30/70	35/65
FEVI (%)	32,5	31,5
DAI/TRC-D (%)	73/27	72/28
Indicación DAI, prevención primaria (%)	89	89

DAI: desfibrilador automático implantable; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*; TRC-D; terapia de resincronización cardíaca-desfibrilador.



**Tabla 3.** Reducción de eventos cardiovasculares (ablación fibrilación auricular frente a tratamiento médico) en el estudio CASTLE-AF

	Reducción relativa	Hazard ratio	Intervalo de confianza del 95%
Variable primaria*	↓38%	0,62	0,43–0,87
Muerte por cualquier causa	↓47%	0,53	0,32–0,86
Hospitalización por IC	↓44%	0,56	0,37–0,83
Muerte CV	↓51%	0,49	0,29–0,84
Hospitalización por causa CV	↓28%	0,72	0,52–0,99

CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca.

\*Muerte por cualquier causa u hospitalización por empeoramiento de la IC.

una FEVI entre 25% y 35% (frente a < 25%), y una tendencia a mayor beneficio en aquellos sujetos en clase funcional II de la NYHA (frente a clase funcional III). Los beneficios fueron independientes del tipo de FA (paroxística frente a persistente)<sup>16</sup>.

Además, al final del seguimiento se observó una mejora significativa en la fracción de eyección en el grupo de ablación con catéter, hecho que no ocurrió en el grupo de tratamiento médico (8,0% frente a 0,2%;  $p = 0,005$ ). Asimismo, el tratamiento con ablación se asoció con una menor carga de FA y con una mayor capacidad funcional (medida por el test de los 6 minutos de marcha)<sup>16</sup>.

Las complicaciones asociadas a la ablación fueron escasas: 3 taponamientos, 3 hemorragias mayores, 2 hemorragias menores y una estenosis de venas pulmonares asintomática<sup>16</sup>.

## ■ IMPLICACIONES DEL ESTUDIO CASTLE-AF

Teniendo en cuenta que la presencia de FA aumenta de manera significativa la morbimortalidad en los pacientes con IC, los resultados de este estudio aportan información muy relevante para la práctica clínica. A partir de los resultados del CASTLE-AF, se puede afirmar que ya no es suficiente con el tratamiento de la IC en los sujetos con FA, sino que se puede hacer algo más.

Los resultados del estudio CASTLE-AF confirman que el mantenimiento del ritmo sinusal en esta población es fundamental para mejorar el pronóstico, y la capacidad funcional, pero como han demostrado estudios previos, esto no se consigue con el empleo de fármacos antiarrítmicos. Además, considerando que la ablación con catéter

de la FA reduce el riesgo de hospitalizaciones de origen cardiovascular en general, y por empeoramiento de la IC en particular, y que el mayor coste asociado a la IC es por las hospitalizaciones<sup>17</sup>, la ablación con catéter de la FA permitiría un ahorro de costes considerable para el Sistema Nacional de Salud.

Por lo tanto, la ablación con catéter de la FA debería considerarse en los pacientes con IC y FA con el objetivo de reducir la morbimortalidad. Ahora bien, teniendo en cuenta el análisis de subgrupos (mayor beneficio en sujetos con una fracción de eyección no tan deteriorada y una tendencia a un mayor beneficio en los pacientes en clase funcional II de la NYHA)<sup>16</sup>, lo que nos sugiere este estudio es que la ablación con catéter de FA se debería plantear de manera precoz en el paciente con IC y FA, ya que en fases más avanzadas de la enfermedad (principalmente mayor tiempo de evolución de la FA), es posible que este beneficio se perdiese.

Finalmente, estudios como el CABANA (*Catheter Ablation vs. Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial*), realizado en pacientes  $\geq 65$  años o  $< 65$  años con al menos uno de los siguientes factores de riesgo para ictus: hipertensión arterial, diabetes, IC, ictus previo, ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica previa, enfermedad vascular aterosclerótica (infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica), tamaño de la aurícula izquierda  $> 5,0$  cm (o volumen indexado  $\geq 40$  cc/m<sup>2</sup>), o una fracción de eyección  $\leq 35\%$  y FA paroxística, persistente o persistente de larga duración<sup>18</sup>, y cuyos resultados se conocerán próximamente, permitirán conocer si los resultados del estudio CASTLE-AF se podrán extender no solo al paciente con FA e IC, sino también al resto de la población con FA.

## BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
2. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, *et al.* Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
3. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0186856.
4. Tung R, Buch E, Shivkumar K. Catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:223-9.
5. Halsey C, Chugh A. Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation. *Heart Failure Clin.* 2016;12:193-203.
6. 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.
7. Roy D, Talajic M, Nattel SN, *et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-77.
8. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, *et al.* Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 1999;341:857-65.
9. Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:234-42.
10. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, *et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1778-85.
11. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, *et al.* A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:31-38.
12. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, *et al.* Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1949-61.
13. Geng J, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Catheter ablation versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: A multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e9179.
14. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, *et al.* Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1637-44.
15. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF)-study design. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:987-94.
16. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, *et al.* Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417-27.
17. Delgado JF, Oliva J, Llano M, *et al.* Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardíaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:643-50.
18. Moreno J, Zamorano JL. The CABANA trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1908-9.



## REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD

Martin-Ruiz E, Oly-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. **Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention.** *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(3):200-215. doi: 10.1177/1074248417745357. Epub 2018 Jan 17.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las primeras causas de mortalidad mundial. La terapia farmacológica con estatinas ha demostrado ser efectiva en reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad, tanto en prevención primaria como en secundaria. Por otro lado, se sabe que la adherencia a los tratamientos de enfermedades crónicas no sintomáticas no supera el 50%. En concreto, para las estatinas la adherencia en prevención primaria de ECV varía enormemente, desde el 49% mostrado en estudios observacionales hasta el 90% obtenido en ensayos aleatorizados. Por ello, es posible que, aunque los beneficios del tratamiento con estatinas estén claramente probados, los ensayos aleatorizados estén sobreestimando los beneficios de estos fármacos en un contexto real.

El artículo tiene como objetivo estimar la relación empírica que existe entre la adherencia a estatinas en prevención primaria y la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad en personas sin historia previa de ECV. Los objetivos primarios fueron la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa en pacientes adherentes y no adherentes.

El estudio incluía un análisis cualitativo de un total de 17 artículos obtenidos a través de MedLine Database y Trip Database hasta diciembre de 2016. De los cuales, 11 eran estudios de cohorte y 4 eran estudios de casos-controles incluidos dentro de un estudio de cohorte retrospectivo. En general, el riesgo de sesgo en todos los estudios fue bajo con valores similares en la escala Newcastle-Ottawa (NOS) aplicada. Uno de los problemas del análisis fue la gran heterogeneidad a la hora de definir y cuantificar el grado de adherencia, ya que algunos estudios dividen las cohortes en cuatro grupos en función de la adherencia, mientras

que otros realizan un corte aleatorio, por ejemplo 60%, 75% o 80% y compararan el grupo de mayor adherencia con el de menor adherencia. Los autores tratan de resolver tales diferencias estratificando el análisis según el tipo de diseño del estudio, punto de corte o tipo de evento cardiovascular a través de un abordaje metaanalítico y recuerdan, en sus conclusiones finales, la necesidad de estandarizar las medidas de adherencia para facilitar comparaciones entre diferentes ensayos clínicos en el futuro.

El análisis de los resultados combinados de los diferentes estudios muestra que existe una clara asociación entre la reducción del riesgo de sufrir ECV en pacientes tratados con estatinas y la adherencia al tratamiento. Los pacientes con mayor adherencia tienen un riesgo de un 32% menor de sufrir un evento cardiovascular, ictus o muerte que los menos adherentes y un riesgo de un 22% menor de sufrir ECV que el resto de los grupos. Dicho esto, y debido a la naturaleza observacional de los estudios analizados, existen variables que no han podido ser tenidas en cuenta, como por ejemplo el hecho de que los pacientes más adherentes pueden ser también los que tengan estilos de vida más saludables, que a su vez estarían influyendo en el menor riesgo de ECV observado en estos pacientes. Tampoco se toma en consideración la dosis de la estatina que de algún modo pudiera influir en la efectividad y el grado de adherencia al tratamiento.

Esta es la primera revisión sistemática que analiza los datos de adherencia a estatinas en prevención primaria utilizando un abordaje metaanalítico. Los resultados obtenidos plantean la necesidad de diseñar intervenciones que puedan mejorar la adherencia en el contexto real a través de un mayor seguimiento en atención primaria. Aunque estas medidas pueden implicar un aumento del gasto farmacéutico, si tenemos en cuenta la mejoría de resultados en salud, estas medidas pueden resultar altamente coste-efectivas.

### MENSAJES CLAVE

- Las ECV son una de las primeras causas de mortalidad mundial. La terapia farmacológica con estatinas ha demostrado ser efectiva en reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad, tanto en prevención primaria como en secundaria.

- El objetivo del artículo es estimar la relación que existe entre la adherencia a las estatinas en prevención primaria y la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad en personas sin historia previa de ECV.
- El análisis de los resultados combinados de los diferentes estudios muestra que existe una clara asociación entre la reducción del riesgo de sufrir ECV en pacientes tratados con estatinas y la adherencia al tratamiento.
- Los resultados obtenidos plantean la necesidad de diseñar intervenciones que puedan mejorar la adherencia en el contexto real a través de un mayor seguimiento en atención primaria.

## RELACIÓN ENTRE NIVELES BASEALES DE COLESTEROL-LDL Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y TOTAL DESPUÉS DE TRATAMIENTO REDUCTOR: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. **Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA.* 2018;319(15):1566-1579. doi: 10.1001/jama.2018.2525

Desde hace tiempo disponemos de muchas evidencias clínicas que demuestran que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de episodios cardiovasculares graves y también la mortalidad cardiovascular. Se sabe, además, que una intensificación del tratamiento hipolipemiante con estatinas de alta intensidad y la adición de ezetimiba o inhibidores de la PCSK9 consigue una reducción adicional del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha observado una reducción de la mortalidad cardiovascular en un reciente ensayo a 5 años con ezetimiba (Cannon *et al.* *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97) o evolucumab (Sabatine *et al.* *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22).

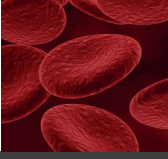
Resulta vital conocer de forma precisa los efectos de las diferentes estrategias terapéuticas hipolipemiantes disponibles, ya que pueden influir en las recomendaciones de las guías clínicas y en los diseños de nuevos ensayos clínicos, además del impacto económico que pueden tener en los análisis de coste-efectividad y coste-utilidad.

El presente metaanálisis y revisión sistemática analizó la relación existente entre los valores de colesterol-LDL (cLDL) basales y el riesgo de mortalidad cardiovascular y total en pacientes que seguían tratamientos hipolipemiantes de alta y baja intensidad. Para ello se utilizaron diferentes bases de datos (Cochrane, MEDLINE, EMBASE, TCTMD, ClinicalTrials.gov, Actas de congresos) para identificar ensayos clínicos aleatorizados hasta febrero de 2018 que incluyeran tratamientos con estatinas, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9, solos o combinados. De un total de 34 ensayos clínicos, 136.299 y 133.989 pacientes recibieron tratamiento reductor de cLDL de alta y baja intensidad respectivamente.

En total, un 7,08% de los pacientes (9.651 de 136.299) que recibieron tratamiento de alta intensidad fallecieron en comparación con un 7,70% de los pacientes (10.311 de 133.989) que estaban en tratamiento de baja intensidad. Para el conjunto de todos los ensayos, la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa en los pacientes con tratamiento hipolipemiante de mayor intensidad comparado con el de los pacientes con tratamiento de menor intensidad fue de 0,92 (IC95%: 0,88-0,96), aunque con variaciones dependiendo de los niveles basales de cLDL de los pacientes. Así, en un metaanálisis por subgrupos en función del cLDL basal, solo aquellos que partían de unos niveles de cLDL  $\geq 100$  mg/dL vieron reducido su riesgo de mortalidad por cualquier causa. De hecho, el subgrupo de pacientes con niveles basales de cLDL  $\geq 160$  mg/dL mostraron la reducción en mortalidad más intensa (RR: 0,72 [IC95%: 0,62-0,84]). Por otro lado, la magnitud de reducción absoluta de los niveles de cLDL debía ser de un mínimo de 35 mg/dL para que la asociación se manifestara. Resultados similares se obtuvieron para las demás variables analizadas: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización y riesgo de evento cardiovascular mayor, pero no así para el ictus isquémico u otros eventos cerebrovasculares.

El estudio no aporta datos que asocien las reducciones de riesgo de mortalidad y resto de variables con los distintos fármacos utilizados en los 34 ensayos clínicos debido a la gran heterogeneidad estadística.

Como conclusión, este metaanálisis aporta más datos que avalan el uso de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad especialmente en pacientes con niveles de cLDL basales altos, debido a que son estos pacientes los que se van a beneficiar de una mayor reducción en su riesgo cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa. El ensayo clínico ODYSSEY OUTCOMES, cuyos resultados se publicarán en breve, podrá arrojar más luz y complementar los resultados obtenidos en este estudio, ya que se realizan en pacientes con niveles basales de cLDL de 87 mg/dL en tratamiento con estatinas de alta intensidad.



### MENSAJES CLAVE

- Desde hace tiempo disponemos de muchas evidencias clínicas que demuestran que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de episodios cardiovasculares graves y también la mortalidad cardiovascular.
- Resulta vital conocer de forma precisa los efectos de las diferentes estrategias terapéuticas hipolipemiantes disponibles, ya que pueden influir en las recomendaciones de las guías clínicas y en los diseños de nuevos ensayos clínicos.
- El presente metaanálisis y revisión sistemática analizó la relación existente entre los valores de cLDL basales y el riesgo de mortalidad cardiovascular y total en pacientes que seguían tratamientos hipolipemiantes de alta y baja intensidad.
- Este estudio aporta más datos que avalan el uso de tratamientos hipolipemiantes de alta intensidad sobre todo en pacientes con niveles de cLDL basales altos, al ser estos pacientes los que se van a beneficiar de una mayor reducción en su riesgo cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa.

### ANÁLISIS DE PERFIL LIPÍDICO Y DOSIS DE ESTATINAS DESPUÉS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Wang WT, Hellkamp A, Doll JA, Thomas L, Navar AM, Fonarow GC, Julien HM, Peterson ED, Wang TY. **Lipid Testing and Statin Dosing After Acute Myocardial Infarction.** *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3). pii: e006460. doi: 10.1161/JAHA.117.006460.

Múltiples estudios han demostrado una fuerte correlación entre los niveles de colesterol-LDL (cLDL) y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). El tratamiento de elección para reducir los niveles de cLDL son las estatinas. En esta línea, el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III)* promovía la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) reduciendo los niveles de cLDL según unos objetivos terapéuticos establecidos en función del RCV del paciente. Así, para pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), la recomendación era conseguir niveles de cLDL < 70 mg/dL. Sin embargo, en 2013 el *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* renovó sus guías y recomendó el uso de estatinas de alta intensidad en pacientes con ECVA sin marcar ninguna meta terapéutica específica de cLDL, particularmente en aquellos pacientes

≤ 75 años. De hecho, las directrices americanas recomiendan estatinas a dosis bajas solo en aquellos pacientes con un alto riesgo de reacciones adversas relacionadas con estatinas. Esta estrategia no fue compartida por algunos profesionales médicos ni por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (SEA), que siguen recomendando prescribir la dosis de estatinas en función de los valores diana y del RCV del paciente.

El estudio tiene como objetivo evaluar la intensidad del tratamiento con estatinas y el número y frecuencia de los análisis de perfil lipídico realizados durante un año en pacientes post-IAM tras el alta hospitalaria durante la era ATP-III, es decir, previa a las recomendaciones ACC/AHA del año 2013. La hipótesis de la que parten los autores es que durante ese tiempo los pacientes fueron infratratados debido al bajo nivel de seguimiento e intensidad del tratamiento con estatinas.

Los datos para el estudio fueron recogidos del Registro Nacional de Datos Cardiovasculares ACTION (*Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*). Se contabilizó un total de 11.046 pacientes que habían recibido tratamiento por IAM con o sin elevación del segmento ST ≥ 65 años y que recibieron el alta con tratamiento con estatinas entre 2007 y 2009 de un total de 347 hospitales americanos.

De todos los pacientes, solo un 21% fue dado de alta con estatinas de alta intensidad (atorvastatina ≥ 40 mg/día o rosuvastatina ≥ 20 mg/día) y su frecuencia de uso al cabo de un año era todavía menor. Durante los 90 días siguientes al alta, se realizaron análisis de perfil lipídico solo al 44%. Los pacientes con mayor probabilidad de seguimiento fueron aquellos que incluían una historia previa de dislipemia o que eran tratados previamente con estatinas de alta intensidad o tenían alto índice de masa corporal o mayor renta familiar. Además, los pacientes a los que se les realizó el análisis de perfil lipídico a los 90 días tras el alta tenían más probabilidad de mantenerse en tratamiento con estatinas al cabo de un año.

Aunque las guías ATP-III recomendaban el tratamiento de disminución de lípidos en función de unos objetivos de cLDL terapéuticos, los resultados de este estudio nos muestran que en realidad solo una minoría de pacientes post-IAM permanecía en seguimiento de perfil lipídico en la práctica clínica habitual. Debido a estas razones, los niveles de cLDL probablemente no hayan sido reducidos de manera óptima en pacientes con RCV elevado y no hayan alcanzado el objetivo de cLDL < 70 mg/dL. Por otro lado, y debido a que los autores no disponían de las mediciones de perfil lipídico de seguimiento, se realizaron proyecciones a partir de los niveles basales que mostraron que la proporción de pacientes tratados con estatinas de baja y moderada intensidad que

no cumplían con el objetivo recomendado podría ser del 37 y del 57%, respectivamente. Resulta además llamativo que la proyección mostró que esta proporción podría haberse reducido al 9% y 20%, respectivamente, si en el momento del alta se hubieran prescrito estatinas de alta intensidad.

Este estudio, finalmente, apoya el uso de estatinas de alta potencia tras un síndrome coronario agudo, confirmando, además, la realización de más controles lipídicos.

### MENSAJES CLAVE

- Las directrices americanas (ACC/AHA) del 2013 recomiendan estatinas a dosis bajas solo en aquellos pacientes con un alto riesgo de reacciones adversas relacionadas con estatinas.
- El objetivo del estudio es evaluar la intensidad del tratamiento con estatinas y el número y frecuencia de los análisis de perfil lipídico realizados durante un año en pacientes post-IAM tras el alta hospitalaria durante el período previo a las recomendaciones ACC/AHA del año 2013, partiendo de la hipótesis de que durante ese tiempo los pacientes fueron infratratados debido al bajo nivel de seguimiento e intensidad del tratamiento con estatinas.
- El estudio defiende las directrices de las guías ACC/AHA de 2013, ya que promueven una reducción del RCV más intensa y elimina el hecho de que la efectividad del tratamiento con estatinas esté supeditada a la realización de análisis de perfil lipídico o ajustes de dosis posteriores al alta hospitalaria en pacientes con infarto de miocardio.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y COMPARACIÓN INDIRECTA

Bonsu KO, Arunmanakul P, Chaiyakunapruk N. **Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction-a systematic review and indirect comparison.** *Heart Fail Rev.* 2018;23(2):147-156. doi: 10.1007/s10741-018-9679-y.

Las distintas intervenciones farmacológicas para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) no han logrado hasta el momento reducir la mortalidad. De hecho, no existe una clara evidencia de los beneficios que ofrece el uso de unos tratamientos sobre otros. Actualmente este hecho supone un problema de salud pública muy

importante a nivel global por su alta mortalidad y por la alta tasa de reingresos hospitalarios que se producen. El hecho de que los criterios de diagnóstico no hayan estado bien definidos y que frecuentemente se presente con diferentes comorbilidades ha contribuido a que a día de hoy no existan unas recomendaciones para su manejo en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

Este artículo presenta el primer estudio comparativo entre diferentes tratamientos evaluados hasta el momento en pacientes con ICFEP. Se analizan 15 ensayos clínicos controlados que incluyen un total de 5.930 pacientes con ICFEP diagnosticada de acuerdo con los nuevos criterios de la Guía 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) que incluyen:

- Presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 50\%$ .
- Niveles elevados de péptidos natriuréticos o al menos un criterio adicional: *a*) anomalía cardíaca estructural (hipertrofia ventricular izquierda y/o hipertrofia auricular izquierda), y *b*) disfunción diastólica.

Los fármacos que se analizaron fueron: antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona y epleronona), bloqueadores beta (carvedilol), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, perindopril), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil), antagonistas del calcio (verapamilo) y el antagonista del receptor de endotelina (sitaxentan). Sin embargo, no se incluyeron antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Se analizaron la mortalidad, los reingresos hospitalarios, cambios en los índices de función y estructura cardíaca (FEVI), biomarcadores e índices de capacidad funcional (*Quality of Life* y test de los 6 minutos de marcha).

Tras analizar los datos sobre mortalidad y reingresos hospitalarios, no se detectaron diferencias significativas al comparar los distintos tratamientos con placebo o entre sí. Los fármacos más frecuentemente evaluados en los diversos ensayos clínicos fueron los inhibidores de mineralocorticoides y los IECA con placebo. Sin embargo, se observó una cierta tendencia en cuanto a la reducción de mortalidad con espironolactona comparado con placebo (RR: 0,92; IC95%: 0,79-1,08), sildenafil (0,14; 0,01-2,78), perindopril (0,87; 0,59-1,28) y epleronona (0,91; 0,25-3,33), mientras que epleronona mostró una mayor eficacia en la reducción de hospitalizaciones en comparación con el resto de tratamientos analizados.

Ninguno de los tratamientos mostró mejoría significativa en los índices ecocardiográficos de función diastólica examinados en el metaanálisis ni tampoco en los índices

de función cardíaca (FEVI) comparados con placebo o entre sí. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, espironolactona mostró una mejoría en la FEVI superior a enalapril o verapamilo. Tampoco se observaron diferencias en el índice de masa ventricular con ninguno de los tratamientos analizados comparados con placebo ni tampoco en los índices de capacidad funcional: (*Quality of Life* y test de los 6 minutos de marcha).

Los resultados del estudio contrastan con los obtenidos en otro metaanálisis reciente (Zheng *et al.* Heart. 2018;104:407-15) en el que se observó una reducción significativa en la mortalidad en pacientes tratados con bloqueadores beta comparado con placebo que probablemente sea debida a que el estudio incluía individuos con fracción de eyección intermedia (FEVI 40-49%) no incluidos en este por no cumplir con los nuevos criterios de la SEC.

Son necesarios nuevos estudios que analicen los posibles beneficios clínicos que pudieran aportar los inhibidores de mineralocorticoides sobre otros fármacos en pacientes con ICfEp. El estudio aporta una información clínica interesante, dado que en la actualidad no existe ninguna recomendación farmacológica aprobada para el tratamiento de ICfEp.

### MENSAJES CLAVE

- No existe una clara evidencia de los beneficios que ofrece el uso de unas intervenciones farmacológicas sobre otras para tratar la ICfEp.
- El hecho de que los criterios de diagnóstico no hayan estado bien definidos y que frecuentemente se presente con diferentes comorbilidades ha contribuido a que a día de hoy no existan recomendaciones clínicas para su manejo basadas en la evidencia.
- Se analizan 15 ensayos clínicos controlados que incluyen un total de 5.930 pacientes con ICfEp diagnosticada de acuerdo con los nuevos criterios de la Guía 2016 de la SEC.
- Tras analizar los datos sobre mortalidad y reingresos hospitalarios, no se detectaron diferencias significativas al comparar los distintos tratamientos con placebo o entre sí.
- El estudio aporta una información clínica muy relevante, dado que actualmente no existe ninguna recomendación farmacológica aprobada para el tratamiento de ICfEp.



## Comparación de las cinco guías principales para el uso de estatinas en la prevención primaria en una población actual

Mortensen M, Nordestgaard BG

Ann Intern Med. 2018; 168(2):85-92

### OBJETIVO

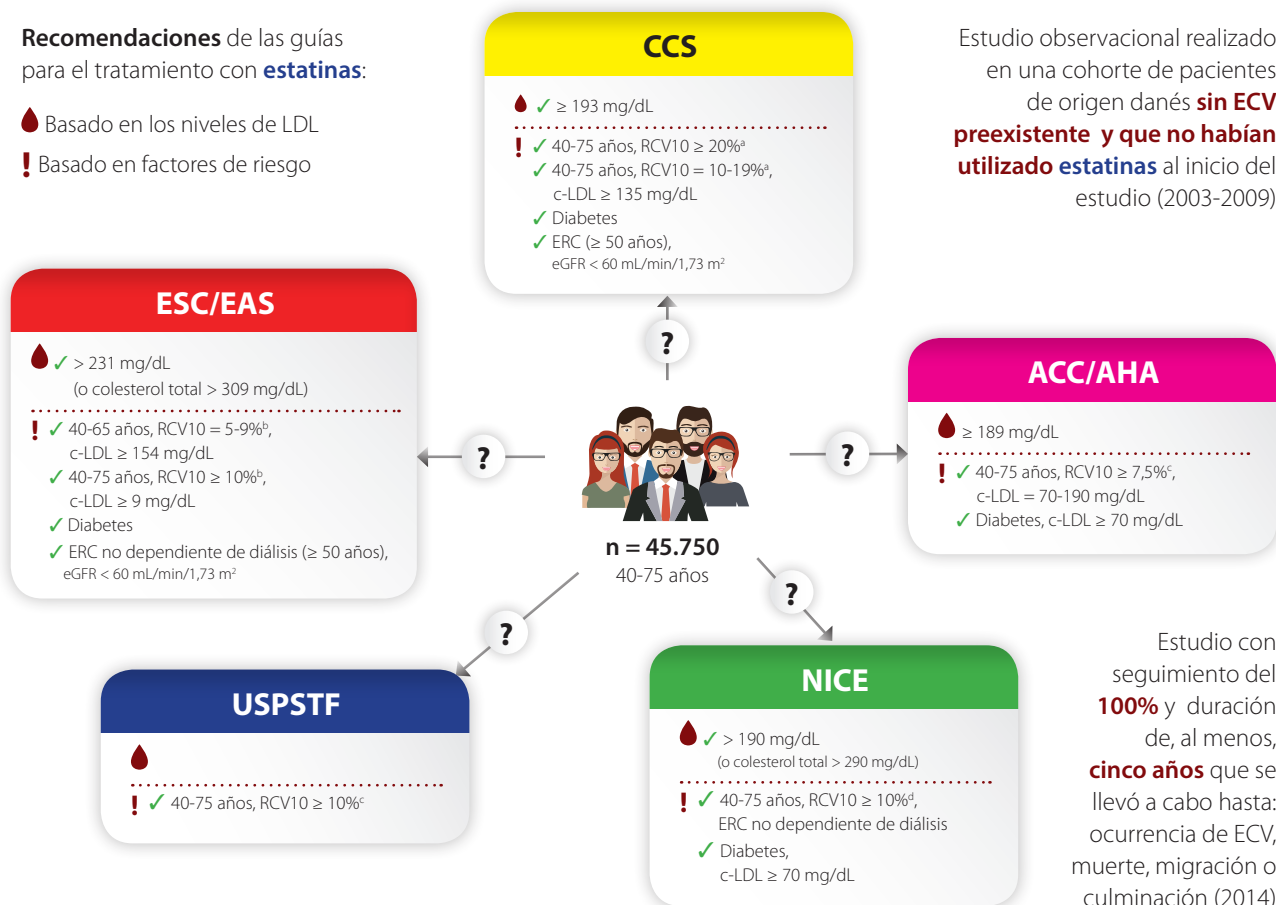
Se evaluó la eficacia de las **cinco principales guías** que recomiendan el uso de **estatinas** para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)

### POBLACIÓN Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LAS GUÍAS EVALUADAS

Recomendaciones de las guías para el tratamiento con **estatinas**:

- Basado en los niveles de LDL
- Basado en factores de riesgo

Estudio observacional realizado en una cohorte de pacientes de origen danés **sin ECV preexistente y que no habían utilizado estatinas** al inicio del estudio (2003-2009)



Estudio con seguimiento del **100%** y duración de, al menos, **cinco años** que se llevó a cabo hasta: ocurrencia de ECV, muerte, migración o culminación (2014)

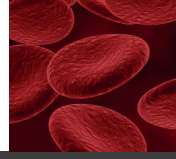
ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; CCS: Canadian Cardiology Society; EAS: European Atherosclerosis Society; ECV: enfermedad cardiovascular; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: European Society of Cardiology; c-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCV10: riesgo predictivo para cualquier ECV aterosclerótica a diez años; USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU.

<sup>a</sup>Valor estimado según las tablas de riesgo Framingham (FRS).

<sup>b</sup>Valor estimado utilizando el modelo de predicción SCORE.

<sup>c</sup>Valor estimado según las ecuaciones de cohorte combinadas (PCE).

<sup>d</sup>Valor estimado utilizando el modelo de predicción QRISK2.



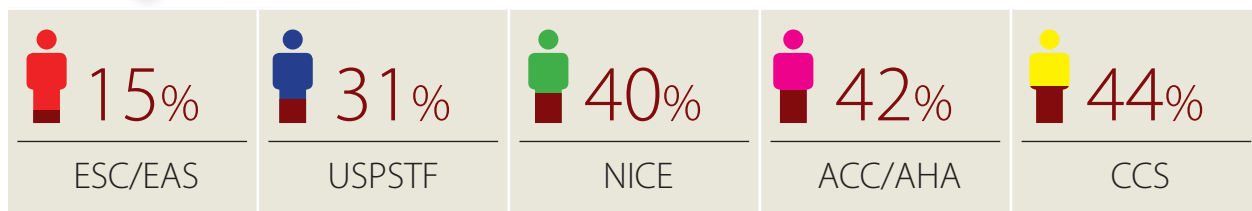
## RESULTADOS



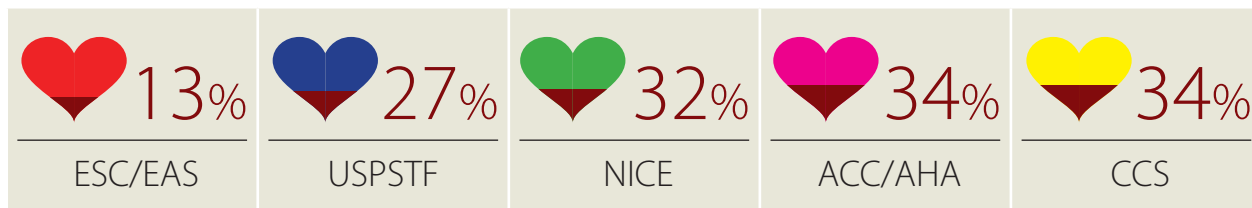
Pacientes **elegibles** (%) para el tratamiento con **estatinas** de acuerdo con las recomendaciones de las guías evaluadas.

La **elegibilidad** de los pacientes incrementa con la **edad**

Más del **75%** de los participantes **> 70 años** fueron elegibles por **todas las guías** excepto por ESC/EAS



La reducción de los eventos asociados a las ECVA **es proporcional** al porcentaje de pacientes elegibles en cada una de las guías



Porcentaje de **reducción de eventos asociados a la ECVA**, en pacientes tratados con **estatinas** de alta intensidad (↓ c-LDL 50%) durante 10 años

## CONCLUSIONES

Las guías que permiten que un **mayor número de personas** utilicen las **estatinas** como tratamiento de prevención primaria (guías con umbral de riesgo y límite de c-LDL más bajos), **evitarán más eventos** asociados a las ECVA que aquellas guías que permiten su uso por parte de un menor número de personas. En este sentido, **deberían seguirse** preferiblemente las recomendaciones establecidas por las guías **ACC/AHA, CCS o NICE**.

## “LA PRÁCTICA TOTALIDAD DE LOS PACIENTES CON ALTO/MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR VAN A SER TRATADOS CON ESTATINAS DE ALTA POTENCIA”

**En general, todas las guías se han actualizado incluyendo descensos del umbral de tratamiento para cualquier evento cardiovascular aterosclerótico, excepto las de la ESC/EAS. ¿Qué opina de esta diferencia de criterios?**

► Hasta donde yo sé, las principales guías (ESC/EAS 2016, Canadiense 2016...) mantienen los mismos objetivos de c-LDL < 70 mg/dL en situaciones de muy alto riesgo cardiovascular que en anteriores ediciones y solo ha cambiado la guía AACE/ACE 2017 que define una categoría de riesgo “extremo” para la que plantea un objetivo más ambicioso de control (c-LDL < 55 mg/dL).

La diferencia entre esta última y las primeras reside en la lectura que se ha hecho del ensayo IMPROVE-IT, como algo definitivo o indicativo de un control más intensivo. En cualquier caso, aunque la guía ESC/EAS efectivamente no plantea tales objetivos, no los descarta, pues recomienda que un paciente de muy alto riesgo cardiovascular que no estaba tratado anteriormente con estatinas y tiene un c-LDL entre 70-135 mg/dL (71 mg/dL por ejemplo) sea tratado con terapia hipolipemiente que reduzca un 50% el c-LDL, lo que llevaría los niveles de c-LDL en tal paciente a cifras < 40 mg/dL.

**¿Considera que la supresión de objetivos de c-LDL y su sustitución por una reducción global del riesgo introducida por las guías americanas en 2013 favorece el control lipídico o, por el contrario, suprime una herramienta**

**objetiva y fácilmente comprensible para los pacientes?**

► Antes de responder estrictamente a la pregunta permítame hacer una consideración triple sobre la guías ACC/AHA 2013.

En primer lugar, la guía no desaconseja el uso de objetivos de control para c-LDL, sino que reniega de su uso argumentando la falta de evidencia en los ensayos clínicos basándose en que, según los autores, se compararon estrategias terapéuticas basadas en la exposición a estatinas y no en los objetivos de c-LDL a alcanzar. Y esto es una “verdad a medias”, porque en la metodología de algunos de estos ensayos (TNT, PROVE-IT...) sí se

indicaba que con las dos estrategias terapéuticas testadas se pretendía alcanzar niveles de c-LDL distintos y que teóricamente eso se traduciría, al final de los estudios, en diferencias en la aparición de episodios cardiovasculares. Y así fue...

En segundo lugar, la guía americana entra en una profunda contradicción porque reniega de los objetivos de c-LDL por falta de evidencia y plantea un nivel de c-LDL (70 mg/dL) a partir del cual tratar a los pacientes con estatinas de moderada o alta intensidad, según nivel de riesgo cardiovascular. Y hay que decir que esa recomendación –princeps en las guías– no estaba respaldada por evidencia alguna.

Por último, estas guías son sencillamente anacrónicas y creo que sus autores deberían pasar página, fundamentalmente porque en el momento de ser publicadas ninguna terapia asociada a estatinas (nicotínico, fibratos, omega-3...) había conseguido beneficio adicional en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, hechos que en el momento actual ya han demostrado otros hipolipemiantes como ezetimiba y los anti-PCSK9 (evolocumab y alirocumab), con diseños de estudios basados en objetivos de c-LDL.

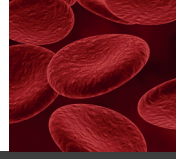
Para responder a la pregunta creo que la guía americana de 2013 favorece el uso prácticamente generalizado, que no eficiente, de estatinas y eso pudiera tener algo de positivo. Pero, de no mantener objetivos de control de c-LDL, prescindiríamos de una herramienta que sin duda favorece la adherencia terapéutica, lo que podría tener efectos negativos en el pronóstico de estos pacientes.



**DR. JOSÉ LUIS DÍAZ**

*Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.*





**¿Cree que el tratamiento hipolipemiante de alta intensidad puede estar indicado incluso en pacientes con niveles de c-LDL bajos?**

► Por supuesto. Todo depende del nivel de riesgo cardiovascular del paciente y sabemos desde los estudios de ecografía intravascular coronaria, que el volumen de la placa de aterosclerosis progresa con niveles de c-LDL > 80-100 mg/dL.

Además, numerosos ensayos clínicos con estatinas tanto en prevención primaria (JUPITER) como secundaria (TNT, PROVE-IT, IDEAL, IMPROVE-IT) han demostrado disminución de episodios cardiovasculares tratando con hipolipemiantes de alta intensidad a pacientes que partían de niveles de c-LDL entre 90 y 130 mg/dL.

Por eso las guías de práctica clínica recomiendan terapia hipolipemiante que reduzca el c-LDL al menos un 50% en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular no previamente tratados con estatinas y que tienen un c-LDL de partida entre 70 y 135 mg/dL, así como en pacientes de alto riesgo cardiovascular no previamente tratados con estatinas y que tienen un c-LDL de partida entre 100 y 200 mg/dL.

**¿Es razonable reducir los eventos ateroscleróticos a costa de aumentar considerablemente el número de personas tratadas con estatinas en prevención primaria?**

► Sí, siempre y cuando el número de pacientes a tratar (NNT) lo respalde. El problema no es tratar en prevención primaria, donde en general ya sabemos que la eficiencia es menor, sino identificar a aquellos pacientes naïfs que van a sufrir un evento cardiovascular en los próximos años. Y la dificultad reside en las herramientas para valorar dicho riesgo. Son las que son (SCORE, Framingham...), pero su sensibilidad para detectar sujetos de alto riesgo en prevención primaria es baja. No olvidemos que una buena parte de quienes sufren un primer episodio cardiovascular son jóvenes y con niveles de c-LDL no muy elevados (< 160 mg/dL). Por otro lado, habrá sujetos en prevención

primaria que las escalas de riesgo y las guías de práctica clínica sugieren tratar (bajo nivel de evidencia) en los que el tratamiento con estatinas será muy poco eficiente, incluso desaconsejable. Y ese es uno de los grandes retos que tenemos que afrontar.

**¿Cree que, a pesar de las diferencias entre las condiciones de los ensayos clínicos y la práctica clínica renal, las estatinas han demostrado tener los mismos beneficios en la práctica clínica real?**

► Sin duda. Tanto desde el punto de vista de la efectividad hipolipemiante (descenso de c-LDL) como de su traducción en disminución de la morbimortalidad cardiovascular. En este sentido, diversos estudios de base poblacional y alto riesgo cardiovascular han demostrado que la tasa de episodios cardiovasculares es mayor entre quienes no han sido tratados con estatinas o han abandonado su uso respecto a la población que se mantiene adherente al tratamiento y, que ese beneficio es proporcional al nivel de reducción de c-LDL alcanzado. Además, estudios en algunas cohortes más específicas como las de hipercolesterolemia familiar (registros Simon Broome y Dutch Lipid Clinic Network) demostraron reducción de morbimortalidad cardiovascular tras la introducción de las estatinas.

**¿Cree que antes de ampliar las indicaciones para el tratamiento con estatinas deberían implementarse estrategias para mejorar el cumplimiento? ¿O deberían hacerse ambas cosas conjuntamente?**

► Las estatinas tienen, según guías de práctica clínica y en función del riesgo cardiovascular de los pacientes, unas indicaciones muy precisas, basadas en la mejor evidencia disponible y que creo que hay que seguir para alcanzar unos objetivos de control de c-LDL bien definidos.

Hasta ahí no veo como necesidad no cubierta la búsqueda de nuevas indicaciones todavía no aclaradas (demencia...), sino el establecer estrategias para mejorar

la adherencia y la persistencia a dicho tratamiento, lo que constituye sin duda un reto en el campo de la prevención cardiovascular. Cabe recordar que en varios estudios realizados la adherencia a estatinas cae aproximadamente un 50% tras 1-2 años de tratamiento, incluso en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular.

**A la hora de elegir una estatina, tanto en prevención primaria como secundaria, ¿deberían tenerse en cuenta los posibles efectos pleiotrópicos cardiovasculares de estas?**

► Creo que no. Aunque estudios de investigación básica, epidemiológicos y análisis *post hoc* de ensayos clínicos han dado relevancia a beneficios adicionales de las estatinas más allá de su efecto hipolipemiante, lo cierto es que no hay una relación entre la dosis de estatina y tal beneficio, y su relevancia clínica no está demostrada. El análisis de meta-regresión de Silverman et al (2016) demostró que las terapias hipolipemiantes (estatinas y otros) que actuaban mediante regulación positiva de la expresión del receptor de LDL se asociaban con una disminución del riesgo relativo de episodios cardiovasculares mayores en función del cambio de c-LDL que inducían. De manera que, el beneficio residía en la cuantía de la reducción del c-LDL alcanzada más que en la terapia utilizada, lo que va en contra de beneficios adicionales a este nivel de cualquier hipolipemiante, incluidas las estatinas.

**¿Qué papel podría desempeñar el efecto antiinflamatorio de las estatinas, especialmente demostrado con rosuvastatina, como protector frente a eventos coronarios?**

► Creo que poco relevante. Rosuvastatina, estatina de elevada eficacia hipolipemiante a cualquier dosis, ejerce un efecto antiinflamatorio precisamente por eso, porque es muy eficaz reduciendo c-LDL, pero no se ha demostrado que el beneficio sea inequívocamente independiente de su eficacia hipolipemiante.

