

Dirección, Fuentes científicas .....3

## Informes destacados

### Reseñas

- 1 - **Tratamiento Hipolipemiante y Antitrombótico en Pacientes con Enfermedad Arterial Periférica**  
*Belch J, Brodmann M, Tokgözoğlu L y colaboradores*  
*VASA: Journal of Vascular Diseases*. 2021 Nov;50(6):401-411 .....4
- 2 - **Terapia Antitrombótica para la Prevención Secundaria del Tromboembolismo Venoso no Provocado: Revisión Sistemática y Metanálisis en Red de Estudios Controlados y Aleatorizados**  
*Li D, Liu Y, Song Y, Wen A*  
*Annals of Medicine*. 2022 Ene;54(1):253-261 .....6
- 3 - **Metanálisis Actualizado de los Anticoagulantes Orales Directos respecto de los Antagonistas de la Vitamina K en Pacientes con Fibrilación Auricular y Válvulas Cardíacas Bioprotésicas**  
*Cao Y, Zheng Y, Luo J y colaboradores*  
*Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Jun;9:899906.....7

### Originales

- 4 - **Angina Estable y Anemia: Relación entre Cirugía Percutánea y Hemorragia Grave**  
*Davidson L, Hay Kragholm K, Freeman P y colaboradores*  
*Open Heart*. 2020;7(2):1-7.....9
  - 5 - **Diagnóstico Genético de la Fibrilación Auricular de Inicio Temprano**  
*Yoneda Z, Anderson K, Shoemaker M y colaboradores*  
*JAMA Cardiology*. 2021 Dic;6(12):1371-1379 .....10
- Contacto directo .....13  
Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas .....14







Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro  
Presidente

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
Rosa María Hermitte  
Directora

#### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo  
Bazerque, Daniela Bordalejo,  
Oscar Bruno, Carlos Camilo  
Castrillón, Juan C. Chachques,  
Luis A. Colombato (h), Sixto R.  
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos  
Damin, Jorge Daruich, Eduardo  
de la Puente, Raúl A. De Los  
Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut,  
Roberto Elizalde, Miguel Falasco  
(h), Germán Falke, Fernando R.  
Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan  
Gagliardi, María E. Gómez del Río,  
Alcides Greca, Vicente Gutiérrez  
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,  
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaía,  
Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio  
Lorusso, Javier Lottersberger,  
Olindo Martino†, Jorge Máspero,  
Marcelo Melero, José M. Méndez  
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Angel  
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz  
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo  
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,  
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,  
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,  
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez,  
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,  
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

#### Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,  
Investigación+Documentación S.A.:  
www.siic.salud.com

México, representante comercial:

#### Grupo Percano de Editoras

##### Asociadas

S.A. de CV, Ciudad de México  
grupo@percano.mx

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece  
la ley N° 11723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que  
redactaron los artículos originales. El editor  
y el patrocinador no son responsables por  
la exactitud, precisión y vigencia científica  
de la información, opiniones y conclusiones  
expresadas en su contenido. Trabajos  
Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas  
Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la  
Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica. Prohibida la reproducción total  
o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
www.siic.salud.com

Colección

# Temas Maestros

Serie

# Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Volumen 4, Número 2,  
Abril 2022

## Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocas
Ana Clara Bernal	Carina Elizalde	Daniel Martínez Rubio	Daniela Roisman
Agustín Álvarez Dengra	Iván Fernández Bessone	Marcela Moris	María del Pilar Villa Clavijo
Ricardo Cárdenas	Julieta Finkelstein	Alejo Pérez de la Hoz	Ezequiel Zaidel
Ignacio Ciccarelli	Matías Kunst Michemberg	Graciela Rey	César Zoni

### Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo	Oscar Levalle	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Néstor López	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	José Luis Mansur	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	Nicolás Masquelet	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Amelia Musacchio de Zan	Graciela B. Salis	María del Pilar Villa Clavijo
Juan Gagliardi	Tomás Orduna	Ariel Sánchez	Andrés Zubrzycki

## Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

### Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiológica Sinica  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal of Cardiovascular Drugs  
American Journal of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical Sciences  
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal  
Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología de México  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia  
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology  
Atherosclerosis  
BMC Cardiovascular Disorders  
British Heart Journal  
British Journal of Clinical Pharmacology  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Cardiology  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology  
Canadian Medical Association  
Journal  
Cardiology in Review  
Cardiovascular Drug Reviews  
Chest  
Circulation  
Circulation Research  
Clinical Cardiology  
Clinical Drug Investigation  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Journal Review  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
Jornal Vascular Brasileiro  
Journal of Cardiac Surgery  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance  
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endovascular Therapy  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Hypertension  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Invasive Cardiology  
Journal of Nuclear Cardiology  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Journal of Vascular Surgery  
Journal of the American College of Cardiology (JACC)  
JAMA  
Journal of the American Society of Echocardiography  
Journal of the Hong Kong College of Cardiology  
Journal of the Royal Society of Medicine Lipids  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Polish Heart Journal  
Postgraduate Medical Journal  
Progress in Cardiovascular Diseases  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Cardiología (SAC)  
Revista Chilena de Cardiología  
Revista de la Fed. Arg. de Cardiología (FAC)  
Revista Española de Cardiología  
Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social  
Revista Mexicana de Angiología  
Revista Mexicana de Cardiología  
Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica  
Salud(i)Ciencia  
Stroke  
The Lancet  
Thorax  
Thrombosis Journal  
Thrombosis Research  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos Clínica  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas

### 1 - Tratamiento Hipolipemiante y Antitrombótico en Pacientes con Enfermedad Arterial Periférica

Belch J, Brodmann M, Tokgözoğlu L y colaboradores

Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turquía; Medical University of Graz, Graz, Austria; University of Dundee, Dundee, Reino Unido

[Lipid-lowering and Anti-thrombotic Therapy in Patients with Peripheral Arterial Disease]

**VASA: Journal of Vascular Diseases.** 2021 Nov;50(6):401-411

*En la Declaración Conjunta de la Sociedad Europea de Medicina Vascul y la Sociedad Europea de Aterosclerosis se reconoce la necesidad de un enfoque renovado sobre el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, con un consenso actualizado para el tratamiento de la dislipidemia y los factores trombóticos con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada con dicha alteración.*

La enfermedad arterial periférica (EAP) se caracteriza por aterosclerosis en las arterias de los miembros inferiores. El riesgo cardiovascular es mayor en estos pacientes que en aquellos con enfermedad coronaria (EC), y aumenta con la gravedad de la afección.

La EAP se caracteriza por niveles más elevados de marcadores inflamatorios sistémicos y mayor prevalencia de diabetes, en comparación con la EC. De manera similar a lo que ocurre con todos los fenotipos de aterosclerosis, la dislipidemia constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular modificables más importantes en la EAP.

En la Declaración Conjunta de la Sociedad Europea de Medicina Vascul y la Sociedad Europea de Aterosclerosis se reconoce la necesidad de un enfoque renovado sobre el tratamiento de la EAP, con un consenso actualizado para el tratamiento de la dislipidemia y los factores trombóticos, con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada con la EAP.

#### Tratamientos hipolipemiantes en la EAP

Actualmente se sabe que el nivel elevado de lípidos se asocia con aumento del riesgo cardiovascular en la EAP. Las lipoproteínas que contienen apolipoproteína (apo) B, que incluyen a todas las lipoproteínas excepto la de alta densidad (HDL), intervienen en el inicio y en la progresión de la enfermedad. La lipoproteína de baja

densidad (LDL) se identificó como causa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), y se sugiere un papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la aterosclerosis.

Las lipoproteínas con apoB localizadas en la pared arterial inician el proceso aterosclerótico, y los niveles plasmáticos elevados de dichas lipoproteínas promueven la aparición y progresión de las placas de ateroma. Por tanto, la concentración y la duración de la exposición a lipoproteínas con apoB, junto con la concentración de colesterol asociado con LDL (LDLc) circulante, representan la carga total de placa aterosclerótica de una persona.

Las guías de dislipidemia de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomiendan metas de LDLc de acuerdo con el riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares fatales. Los pacientes con EAP pertenecen a la categoría de muy alto riesgo, con  $\geq 10\%$  de riesgo de evento cardiovascular fatal. En estos pacientes, se recomiendan tanto la reducción del nivel de LDLc  $\geq 50\%$  del nivel inicial y una meta de LDLc  $< 55$  mg/dl. Para lograr esto se sugiere el tratamiento de alta intensidad con estatinas a la dosis máxima tolerada. Si el paciente no puede alcanzar la meta o presenta intolerancia a las estatinas, se recomienda la combinación de una estatina en menor dosis (en el caso de la intolerancia) con ezetimibe, con la adición de un inhibidor de PCSK9 si se requiere mayor reducción del LDLc. Deben controlarse los niveles de LDLc  $8 (\pm 4)$  semanas después del inicio o el ajuste del tratamiento hasta alcanzar la meta de LDLc, y, posteriormente, al menos anualmente. En una revisión sistemática de 18 estudios de diferentes fármacos hipolipemiantes en 10 000 pacientes con EAP de miembros inferiores, la disminución del LDLc se asoció con reducción del 20% en los eventos cardiovasculares y mejoría en la distancia total de caminata y caminata libre de dolor, pero no en el índice tobillo-braquial. Las estatinas son fármacos hipolipemiantes de primera línea en pacientes con EAP, con pruebas contundentes sobre beneficios sobre la morbimortalidad. También existen pruebas de efectos positivos de la reducción de lípidos sobre eventos graves en los miembros inferiores (MALE, por su sigla en inglés), así como en el rendimiento en la marcha en pacientes con EAP.

Existen pruebas claras de que el tratamiento con estatinas mejora sustancialmente los resultados cardiovasculares y los eventos adversos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés) en pacientes con EAP. En un metanálisis de 51 estudios en 138 060 pacientes con EAP con

claudicación estable, isquemia crítica de miembros (CLI, por su sigla en inglés) o revascularización de miembros inferiores, el 35% recibió estatinas. Los MACE incluyeron mortalidad por todas las causas, criterios cardiovasculares compuestos, muerte cardiovascular y evento vascular cerebral, mientras que los MALE incluyeron amputación y oclusión/revascularización del injerto. El tratamiento con estatinas no solo redujo la mortalidad por todas las causas en un 39%, la muerte cardiovascular en un 41%, los eventos cardiovasculares en un 34% y el evento vascular cerebral isquémico en un 28%, sino que también se redujeron los MALE en un 30% y las amputaciones en un 35%. Otro metanálisis de 19 estudios con 26 985 pacientes con CLI, casi la mitad tratados con estatinas, mostró un 25% de reducción en las amputaciones y un 38% de reducción de eventos fatales. El tratamiento con estatinas se asoció con menor incidencia de MACE. Las limitaciones de estos metanálisis fueron la inclusión de estudios retrospectivos y que la mitad de los individuos recibía estatinas. Por ello, se realizó un metanálisis de estudios aleatorizados y controlados de tratamiento con estatinas en los que se informaron eventos cardiovasculares graves, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, en pacientes con EAP. Como resultado, el tratamiento con estatinas redujo los MACE en un 24%, la muerte cardiovascular en un 17% y la mortalidad por todas las causas en un 18%.

Existen pruebas de que el tratamiento con estatinas puede reducir la aparición y progresión de la EAP. El tratamiento con estatinas también mostró tener un impacto favorable sobre la caminata en pacientes con EAP con claudicación. En un metanálisis, el tratamiento con estatinas mejoró notablemente la máxima distancia de caminata en comparación con vasodilatadores, inhibidores de la fosfodiesterasa e inhibidores plaquetarios (aumento de 150 frente a 50 metros). En otro metanálisis se evaluó, además de la máxima distancia de caminata, la caminata libre de dolor (tanto duración como distancia) y se observó mejoría de ambas con estatinas.

Como se mencionó, las guías recomiendan la adición de ezetimibe en pacientes de muy alto riesgo que no alcanzan la meta de LDLc con tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas. Los beneficios cardiovasculares de esta terapia combinada se demostraron en el estudio IMPROVE-IT, con reducción significativa de los eventos cardiovasculares (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable que requiere internación, revascularización coronaria o evento vascular cerebral no fatal) en pacientes con EC. Además, el beneficio absoluto fue sustancialmente mayor en pacientes con enfermedad polivascular, y los resultados obtenidos refuerzan el mayor beneficio cardiovascular de una mayor reducción del LDLc con la combinación de ezetimibe y simvastatina.

Por otro lado, los anticuerpos monoclonales contra PCSK9, como evolocumab y alirocumab, son tratamientos muy eficaces para disminuir los niveles

de LDLc un 60% con tratamiento con estatinas, y se asocian con reducción significativa de eventos cardiovasculares en estudios en poblaciones de alto riesgo. Los análisis también demostraron beneficios cardiovasculares y en miembros inferiores en pacientes con EAP. En el estudio FOURIER se evaluó el tratamiento con evolocumab, en comparación con el tratamiento intensivo con estatinas, en 27 564 pacientes con aterosclerosis coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. Un análisis incluyó 3642 pacientes con EAP en miembros inferiores, claudicación intermitente e índice tobillo-braquial < 0.85, o con cirugía vascular periférica previa. Casi todos los participantes recibían estatinas, y el 89% estaba bajo tratamiento antiagregante plaquetario. Estos pacientes presentaban mayor riesgo absoluto de MACE y MALE, en comparación con aquellos con aterosclerosis de otros lechos vasculares. El tratamiento con evolocumab redujo significativamente el criterio de valoración primario, una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, evento vascular cerebral, internación por angina inestable o revascularización coronaria, en 21%, y el riesgo de MALE en 42%. Por tanto, este estudio fue el primero en demostrar que la reducción intensiva del LDLc reduce el riesgo de MALE, sin cuestiones de seguridad.

El estudio ODYSSEY OUTCOMES, con 18 924 pacientes con síndrome coronario agudo reciente asignados a alirocumab junto con dosis máximas de estatinas o estatinas solas, mostró en los individuos con EAP un 7% de reducción del riesgo relativo del criterio de valoración primario (combinación de muerte coronaria, infarto de miocardio, evento vascular cerebral fatal o no fatal o angina inestable que requiere internación) con alirocumab. La reducción del riesgo relativo fue mayor en pacientes con aterosclerosis en 3 lechos vasculares. En los sujetos con EAP, el alirocumab redujo significativamente el riesgo de eventos (combinación de isquemia crítica de miembros, revascularización y amputación por isquemia) en un 41%. La Lp(a) inicial, pero no la concentración de LDLc, resultó predictor de la reducción del riesgo de eventos de EAP con alirocumab.

El análisis combinado de ambos estudios mostró que el tratamiento con un inhibidor de PCSK9 junto con dosis máximas toleradas de estatinas, se asoció con reducción significativa del 24% en los eventos cardiovasculares.

Los síntomas musculares causados por las estatinas pueden afectar a entre el 15% y el 20% de los pacientes, y la presentación es muy heterogénea. El dolor y la debilidad muscular suelen ser simétricos y proximales, y afectar a grandes grupos musculares, y suele ocurrir luego de 4 a 6 semanas del inicio del tratamiento. Los estudios indican que el 90% de los pacientes con síntomas musculares puede tolerar una estatina alternativa; otro abordaje consiste en la combinación de la dosis máxima tolerada de estatina con ezetimibe para alcanzar la meta de LDLc.

## Conclusiones

Las publicaciones disponibles señalan que los pacientes con EAP presentan riesgo cardiovascular muy elevado y deben alcanzar la meta de LDLc recomendada. El tratamiento con estatinas demostró reducir sustancialmente el riesgo de MACE y MALE en un 25%. La adición de inhibidores de PCSK9 reduce aún más el riesgo. El tratamiento con estatinas también se asoció con mejoría del rendimiento de la caminata, incluidas la máxima distancia de caminata y la distancia y duración de caminata libre de dolor. Deben evaluarse los síntomas musculares y asegurar que los pacientes continúen con el tratamiento hipolipemiante. Las estrategias recomendadas comprenden el empleo de menor dosis de estatinas combinada con ezetimibe para alcanzar la meta de LDLc.

## Tratamientos antitrombóticos en EAP

Los pacientes con EAP presentan riesgo elevado de MACE y MALE debido a la enfermedad aterotrombótica subyacente. Estudios genéticos mostraron una nueva variante de riesgo de EAP en el factor V de Leiden asociado con la EAP, pero no con otros lechos vasculares.

El tratamiento actual de la EAP sintomática incluye monoterapia antiagregante plaquetaria (con aspirina 75 a 100 mg/día o clopidogrel 75 mg/día).

El estudio COMPASS demostró que la inhibición de la generación de trombina con bajas dosis de un inhibidor del factor Xa, junto con la terapia antiagregante plaquetaria, puede reducir el riesgo de isquemia en pacientes con EC estable o EAP. La combinación de rivaroxabán 2.5 mg 2 veces por día con 100 mg de aspirina redujo el riesgo de MACE en un 28%, los eventos en miembros inferiores –incluidos los MALE– en un 46%, la isquemia aguda de miembros en un 44% y los MALE más amputación grave en un 46%. Se observó aumento de la hemorragia intensa, pero no de órganos críticos ni fatal. Por tanto, este estudio demostró que el tratamiento antitrombótico en pacientes con EAP reduce los MACE y los MALE, incluida la amputación, aunque con riesgo de aumento de hemorragia.

## Recomendaciones

El tratamiento óptimo de la dislipidemia, junto con la terapia antitrombótica, resultan esenciales para mejorar la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad en pacientes con EAP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169625](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169625)

## 2 - Terapia Antitrombótica para la Prevención Secundaria del Tromboembolismo Venoso no Provocado: Revisión Sistemática y Metanálisis en Red de Estudios Controlados y Aleatorizados

Li D, Liu Y, Song Y, Wen A

Capital Medical University, Beijing, China

[*Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention of Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*]

*Annals of Medicine*. 2022 Ene;54(1):253-261

*El apixabán sería superior a otras alternativas antitrombóticas en términos del riesgo de sangrado grave, la prevención de recurrencias y la mortalidad por cualquier causa, en pacientes con tromboembolismo no provocado (trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar). Sin embargo, se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas.*

El tromboembolismo venoso (TEV), es decir la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar, se asocia con morbilidad y mortalidad significativas y con costos importantes para los sistemas de salud. Los pacientes con TEV no provocado, espontáneo o idiopático, es decir en ausencia de factores de riesgo como cirugía, traumatismos o inmovilización, tienen probabilidades significativamente más altas de recurrencia, en comparación con los enfermos con TEV secundario a algunas de estas entidades, cuando se interrumpe el tratamiento con anticoagulantes.

Se estima que el riesgo de TEV recurrente, en pacientes con TEV no provocado que completaron al menos tres meses de terapia anticoagulante, es del 10% en el primer año, del 16% a los dos, del 25% a los cinco y del 36% a los diez años.

Las guías de la *American Society of Haematology* (ASH) establecen la recomendación condicional de continuar el tratamiento antitrombótico en pacientes con TEV no provocado y riesgo bajo de sangrado. Sin embargo, este abordaje se asocia con riesgo alto de hemorragia, especialmente de sangrado gastrointestinal y de hemorragia intracraneal, vinculada con índice de mortalidad de hasta el 11.3%. Por lo tanto, los beneficios y los riesgos de las diferentes estrategias de terapia antitrombótica, en el contexto de la prevención secundaria del TEV, deben conocerse con precisión.

Los metanálisis previos tienen una importante limitación ya que, por lo general, evaluaron pacientes con TEV provocado y no provocado, o analizaron todos los anticoagulantes orales directos (ACOD) en un único grupo de tratamiento, un factor importante de sesgo que no permite establecer conclusiones firmes para los fármacos individuales. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y la seguridad de las estrategias de terapia antitrombótica prolongada, incluido el uso de aspirina, de warfarina y de ACOD, para pacientes con TEV no provocado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Métodos

Los artículos se identificaron mediante búsquedas en el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, Embase y Medline; se identificaron estudios clínicos controlados y aleatorizados publicados hasta julio de 2020, en los cuales se compararon la eficacia o la seguridad de las estrategias de terapia antitrombótica prolongada con aspirina, warfarina y ACOD para la prevención del TEV recurrente.

El criterio principal de valoración fue el riesgo de sangrado grave, en tanto que los criterios secundarios de valoración consistieron en los índices de recurrencia de TEV y de mortalidad por cualquier causa. Se estimaron los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), por medio de metanálisis y de metanálisis en red con modelos de efectos aleatorios. La posición de cada esquema antitrombótico se determinó con curvas de *ranking* acumulado (SUCRA, por su sigla en inglés).

## Resultados

Se identificaron 17 estudios clínicos controlados y aleatorizados, aptos para la revisión y metanálisis.

El tratamiento con warfarina se asoció con riesgo significativamente más alto de sangrado grave, en comparación con placebo o con la observación (OR de 2.71; IC 95%: 1.32 a 5.55), o con el tratamiento con apixabán (OR de 10.65; IC 95%: 1.06 a 107.13). El tratamiento con apixabán y con dosis bajas de apixabán (2.5 mg dos veces por día) fueron las dos estrategias preferidas en relación con el riesgo de sangrado grave.

El tratamiento con warfarina (OR de 0.25; IC 95%: 0.13 a 0.49), rivaroxabán (OR de 0.18; IC 95%: 0.03 a 0.90), apixabán (OR de 0.18; IC 95%: 0.04 a 0.85) y con dosis baja de apixabán (OR de 0.18; IC 95%: 0.04 a 0.82) se asoció con riesgo significativamente más bajo de recurrencia de TEV, en comparación con placebo u observación.

El uso de edoxabán no fue inferior al tratamiento con warfarina para la prevención de TEV recurrente. El tratamiento con apixabán se asoció, de manera significativa, con riesgo reducido de mortalidad por cualquier causa, en comparación con el placebo o la observación (OR de 0.29; IC 95%: 0.09 a 0.88).

## Conclusión

Los resultados del presente metanálisis en red sugieren que el apixabán es superior a otras alternativas antitrombóticas, en términos del riesgo de sangrado grave, la prevención del TEV recurrente y la mortalidad por cualquier causa, en pacientes con TEV no provocado. Aunque se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas, se comprobó que todas las estrategias de terapia antitrombótica, entre ellas el uso de warfarina, ACOD y aspirina, son superiores al placebo o a la observación para la prevención secundaria del TEV. Sin embargo, el apixabán fue más seguro respecto de la warfarina, y se asoció con riesgo reducido de mortalidad por cualquier causa, en comparación con el uso de placebo.

## 3 - Metanálisis Actualizado de los Anticoagulantes Orales Directos respecto de los Antagonistas de la Vitamina K en Pacientes con Fibrilación Auricular y Válvulas Cardíacas Bioprotésicas

Cao Y, Zheng Y, Luo J y colaboradores

The Affiliated Ganzhou Hospital of Nanchang University, Ganzhou, China

[An Updated Meta-Analysis of DOACs vs. VKAs in Atrial Fibrillation Patients with Bioprosthetic Heart Valve]

*Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Jun;9:899906

*En pacientes con fibrilación auricular y válvulas cardíacas bioprotésicas, el uso de anticoagulantes orales directos se asocia con menor riesgo de hemorragia intensa y de hemorragia intracraneal, respecto de los antagonistas de la vitamina K; en cambio, los riesgos de eventos tromboembólicos son similares.*

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en adultos; se estima que afecta a aproximadamente 1.2 millones de personas en el Reino Unido.

La irregularidad del ritmo predispone a los pacientes con FA a la formación de trombos en la aurícula derecha, como consecuencia de la estasis de sangre. Por lo tanto, los pacientes con FA tienen mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

La FA puede ser de etiología valvular o no valvular; la enfermedad valvular complica aún más la evolución clínica de la FA, con incremento de la morbilidad y la mortalidad. La anticoagulación representa la estrategia terapéutica estándar para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA y enfermedad cardíaca valvular.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) se consideran los fármacos de elección para pacientes con FA no valvular; sin embargo, suelen contraindicarse en sujetos con válvulas cardíacas bioprotésicas (VCB), en quienes se sigue utilizando warfarina, el único anticoagulante permitido.

Las normas del *American College of Cardiology* y las guías japonesas no avalan el uso de ACOD en pacientes con VCB. En cambio, según la *European Society of Cardiology* y la *European Heart Rhythm Association*, los ACOD podrían considerarse en individuos con FA y VCB, aunque no antes de los 3 meses desde el reemplazo valvular.

El objetivo del presente metanálisis fue determinar los efectos de los ACOD, respecto de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en estos pacientes.

## Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Los artículos publicados en cualquier idioma, hasta noviembre de 2021, se identificaron mediante búsquedas en PubMed y Embase. Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados, análisis *post hoc* de ensayos clínicos controlados y aleatorizados y estudios de observación que compararon la eficacia o la seguridad de los ACOD

(dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán), respecto de los AVK en pacientes con FA y VCB.

Los criterios de valoración de eficacia fueron el evento vascular cerebral (EVC) o el embolismo sistémico, el EVC isquémico, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por eventos cardiovasculares, en tanto que las variables de seguridad fueron la hemorragia intensa, la hemorragia gastrointestinal, la hemorragia intracraneal y la hemorragia de cualquier tipo. Se tuvieron en cuenta el año de publicación y el diseño del estudio, el tipo de ACOD, el número de pacientes tratados con ACOD o AVK, la duración del seguimiento, la eficacia y la seguridad.

La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se determinó con la *Cochrane Risk of Bias Assessment Tool*, en tanto que para los estudios de observación se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale*. La heterogeneidad entre los ensayos se determinó con el estadístico  $I^2$  y con la *Q* de Cochran. Se calcularon los *risk ratios* (RR) con ajuste, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todas las comparaciones se agruparon por medio de modelos de efectos aleatorios con inversa de la varianza. El riesgo de sesgo se determinó con gráficos en embudo.

## Resultados

Cuatro estudios clínicos controlados y aleatorizados y 7 ensayos de observación fueron aptos para el presente metanálisis, con 2236 pacientes tratados con ACOD y 6403 con AVK.

No se observaron diferencias significativas entre los ACOD y los AVK en términos del riesgo de EVC o embolismo sistémico (RR: 0.74, IC 95%: 0.50 a 1.08), o de EVC isquémico (RR: 1.08, IC 95%: 0.76 a 1.55), la mortalidad por cualquier causa (RR: 0.98, IC 95%: 0.86 a 1.12) y la mortalidad por causa cardiovascular (RR: 0.85, IC 95%: 0.40 a 1.80).

En relación con las variables de seguridad, los ACOD se asociaron con menor riesgo de hemorragia intensa (RR: 0.70, IC 95%: 0.59 a 0.82) y de hemorragia intracraneal (RR: 0.42, IC 95%: 0.26 a 0.70); en cambio, los riesgos de cualquier tipo de hemorragia (RR: 0.85, IC 95%: 0.65 a 1.13) y de hemorragia gastrointestinal (RR: 0.92, IC 95%: 0.73 a 1.17) no difirieron de manera significativa entre los grupos.

En el subanálisis en el que el seguimiento fue una covariable de ajuste, los ACOD se asociaron con menor riesgo de EVC y embolismo sistémico (RR: 0.59, IC 95%: 0.37 a 0.94) y de hemorragia intensa (RR: 0.69, IC 95%: 0.58 a 0.81) en pacientes con un seguimiento promedio de más de 24 meses, pero no se encontraron diferencias significativas para los pacientes tratados durante menos de 24 meses (EVC y embolismo sistémico, RR: 1.10, IC 95%: 0.92 a 1.32; hemorragia intensa, RR: 0.91, IC 95%: 0.42 a 2.01).

## Conclusión

Los resultados del presente metanálisis indicaron que, en pacientes con FA y VCB, el uso de ACOD se asocia con menor riesgo de hemorragia intensa y de hemorragia intracraneal, respecto de los AVK, en tanto

que los riesgos de eventos tromboembólicos parecen similares con los dos tipos de anticoagulantes. No obstante, el riesgo de complicaciones tromboembólicas podría reducirse después de los 2 años de tratamiento con ACOD.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170734](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170734)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Originales

### 4 - Angina Estable y Anemia: Relación entre Cirugía Percutánea y Hemorragia Grave

Davidson L, Hay Kragholm K, Freeman P y colaboradores

Open Heart. 2020;7(2):1-7

En los pacientes con angina estable, la estrategia quirúrgica óptima es controvertida. En el caso de la intervención coronaria percutánea (ICP) no se ha demostrado beneficio en cuanto a supervivencia, al compararla con el tratamiento médico, aunque algunos estudios habrían indicado mayor resolución de los síntomas y mejoría en la calidad de vida, aunque sea un beneficio a corto plazo.

Dado el riesgo de hemorragia posprocedimiento asociado con la ICP y la anticoagulación dual o anticoagulante, la predicción de un sangrado posterior es de gran importancia.

La anemia es un factor de riesgo independiente para hemorragia en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), en comparación con la ICP.

Además, los niveles de hemoglobina pueden tener asociación con el SCA pos-ICP y con la mortalidad, que sería consecuencia de una suspensión temprana del tratamiento antiagregante plaquetario dual y de las transfusiones de sangre o de plaquetas.

El presente estudio evaluó los casos de hemorragia que requirieron hospitalización y la mortalidad relacionada con el SCA y por cualquier causa, en relación con los niveles de hemoglobina en pacientes con angina estable sometidos a ICP en Dinamarca, entre 2004 y 2012.

La población del estudio consistió en pacientes daneses con primer diagnóstico de enfermedad coronaria (EC) estable entre 2004 y 2012, a partir de un contacto hospitalario o de consultorio ambulatorio.

Los pacientes, además, debían haber sido tratados con ICP luego del diagnóstico de EC estable. Se excluyeron a los sujetos que no presentaban mediciones de hemoglobina durante el día de la intervención o hasta un máximo de 90 días antes. Los pacientes con diagnóstico de SCA, *bypass* coronario o ICP antes del diagnóstico de EC estable fueron excluidos.

Las comorbilidades relevantes y la medicación concomitante fueron identificadas y utilizadas como covariables en el análisis.

La medicación antitrombótica incluida en el estudio fue ácido acetilsalicílico, heparina, antagonistas no vitamina K orales, inhibidores plaquetarios y antagonistas de la vitamina K.

Los pacientes con una concentración de hemoglobina menor de 8.1 mmol/l en hombres y menor de 7.5 mmol/l en mujeres fueron clasificados como anémicos.

El criterio de valoración primario fue la internación a partir de una hemorragia cerebral, gastrointestinal o urogenital, en un período de seguimiento a 3 años.

Los criterios de valoración secundarios fueron la presencia de SCA, muerte por esta causa y muerte por cualquier causa.

La población del estudio consistió en 2837 pacientes con angina estable tratados con ICP que presentaban mediciones de hemoglobina. Las características iniciales de estos participantes fueron generalmente comparables a las características iniciales de los pacientes excluidos sin determinaciones de hemoglobina. De los 2837 pacientes, 414 presentaron anemia.

La población se caracterizó, en general, por presentar edad avanzada (mediana de 65.5 años), y la mayoría de los participantes eran hombres (71.4%).

En comparación con los pacientes sin anemia, aquellos con anemia fueron mayores (mediana sin anemia: 64.9 años; mediana con anemia: 70.8 años) y tuvieron mayor cantidad de comorbilidades. En relación con el uso de antitrombóticos, 118 pacientes no tenían tratamiento con estos agentes, 658 sujetos estaban tratados con monoterápicos, 1933 pacientes recibían tratamiento dual y 128 tuvieron triple terapia antitrombótica.

En la población final de estudio de 2837 pacientes, un total de 93 (3.3%) presentaron hemorragia que requirió internación dentro de los 3 años después del inicio.

La media de seguimiento fue de 1035 días. Los pacientes con anemia tuvieron una proporción significativamente mayor de eventos hemorrágicos, en comparación con aquellos sin anemia.

La mayor parte de los eventos hemorrágicos fueron de tipo gastrointestinal (87.1%), mientras que el resto fueron de tipo cerebral (8.6%) y urogenital (4.3%).

Los análisis sin ajuste revelaron un riesgo significativamente aumentado en dos veces de presentar hemorragia en pacientes con anemia, en comparación con aquellos sin anemia. Luego del ajuste por múltiples variables, el riesgo de hemorragia se mantuvo significativamente aumentado en pacientes con anemia. La edad fue la única covariable con un impacto significativo sobre la hemorragia, con un aumento en el riesgo de sangrado observado en individuos de 70 años en adelante.

En el período de seguimiento a 3 años, 213 pacientes presentaron SCA. La media de seguimiento fue de 1013 días. A lo largo de 3 años, los pacientes con anemia presentaron una incidencia acumulada significativamente mayor, del 10.6%, en comparación con los individuos sin anemia. Los participantes con anemia, en comparación con aquellos sin anemia, tuvieron un riesgo de SCA aumentado. El riesgo de SCA después del ajuste de covariables múltiples, se mantuvo significativamente aumentado en pacientes con anemia. El diagnóstico de diabetes fue el único factor confundidor con un impacto significativo en el SCA.

Un total de 185 pacientes fallecieron dentro de los 3 años desde el inicio. La media de seguimiento fue

de 1057 días, y la causa principal de muerte fue la enfermedad cardiovascular (46.5%), seguida por el cáncer (25.9%). Los pacientes con anemia mostraron una frecuencia de mortalidad significativamente mayor, en comparación con aquellos sin anemia. El análisis sin ajuste reveló un riesgo cuatro veces aumentado de mortalidad por todas las causas en pacientes con anemia, en comparación con los sujetos sin anemia. Este hallazgo se mantuvo significativo luego del ajuste por covariables, con más de dos veces de aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas. Las covariables que presentan un impacto significativo en la mortalidad por todas las causas fueron la edad y la presencia de insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, cáncer, enfermedad vascular periférica, diabetes y úlcera péptica.

Se observó asociación entre la hemorragia que requirió internación y la mayor edad, la insuficiencia renal, la úlcera péptica y el cáncer.

En este estudio realizado en Dinamarca, de diseño de cohorte, en pacientes con angina estable sometidos a ICP, se investigó la asociación entre la anemia y la hemorragia, el SCA y la mortalidad, en un seguimiento a largo plazo durante 3 años.

La anemia estuvo presente en el 14.6% de la población del estudio y se asoció con un riesgo significativamente aumentado de hemorragia. Además, se observó un incremento en el riesgo de SCA en pacientes con anemia, y esta complicación se asoció con la mortalidad por todas las causas.

Estos resultados confirmarían que la anemia es un factor predictor independiente de hemorragia, SCA y mortalidad en pacientes con angina estable sometidos a ICP, aun luego del ajuste por covariables.

La identificación de los factores asociados con complicaciones significativas para el tratamiento de la angina estable es importante, en una enfermedad que presentaría una relativa, pero baja, frecuencia de eventos adversos cardíacos graves, y en la que el tratamiento invasivo con ICP brinda solamente alivio sintomático en la mayoría de los casos. En algunos casos, este tratamiento invasivo puede generar más daño que beneficio. Se observó que la complicación de la hemorragia que requirió internación luego de la ICP en estos pacientes se asoció con la anemia, y esta relación ya habría sido registrada en estudios previos. Los resultados de la presente investigación estarían en concordancia con hallazgos previos de que la anemia es un predictor de hemorragia en todos los pacientes sometidos a ICP, incluidos aquellos con SCA.

Este estudio, además, reveló una asociación significativa entre la anemia y el riesgo aumentado de mortalidad por SCA y por cualquier causa, lo que sería coincidente con hallazgos de otros autores.

La relación entre el sangrado, el SCA y el fallecimiento implica muchos factores. Existen mecanismos potenciales que podrían incluir el aumento en la frecuencia de SCA luego del abandono prematuro del tratamiento antiagregante plaquetario. Algunos trabajos previos han observado una asociación de las

hemorragias con el aumento de riesgo de mortalidad luego de una ICP, lo que podría relacionarse con infarto de miocardio recurrente y sus complicaciones, como la insuficiencia cardíaca y las arritmias.

Es posible que las hemorragias que requieren internación puedan aumentar el riesgo de complicaciones posteriores luego de la ICP. La predicción de un riesgo considerable de hemorragia antes de la elección de la ICP mediante la medición de los niveles de hemoglobina sería de gran valor, y debería modificar las estrategias de tratamiento actuales hacia un uso más frecuente de tratamiento médico en estos pacientes de alto riesgo.

En comparación con los individuos sin anemia, se observó que los pacientes con anemia fueron mayores y presentaban mayor proporción de comorbilidades, lo que sería coincidente con datos de estudios previos. Sobre la base de los resultados de esta investigación, sería innegable que los pacientes con anemia y con angina estable requieren mayor atención, dado que se encuentran en mayor riesgo de presentar resultados adversos al recibir tratamiento con ICP, por lo que debe evaluarse si este procedimiento puede generar más daño que beneficio.

Los autores concluyen en que la anemia en pacientes con angina estable se asoció de manera significativa con hemorragia, mortalidad por SCA y por todas las causas, luego del tratamiento con ICP.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/fresic.php/167553](http://www.sicsalud.com/dato/fresic.php/167553)

## 5 - Diagnóstico Genético de la Fibrilación Auricular de Inicio Temprano

Yoneda Z, Anderson K, Shoemaker M y colaboradores

*JAMA Cardiology*. 2021 Dic;6(12):1371-1379

En la actualidad, no se recomiendan las pruebas genéticas para la fibrilación auricular (FA). Sin embargo, dado el fácil acceso que existe para acceder a estos estudios, ha aumentado su realización. Es importante remarcar que el diagnóstico genético puede cambiar el abordaje clínico, especialmente en los pacientes jóvenes y en aquellos con antecedentes familiares de FA.

Desde hace décadas se sabe que las variantes infrecuentes en los genes asociados con las arritmias y las miocardiopatías hereditarias están vinculadas con la FA familiar. Recientemente, se ha descubierto que las variantes de pérdida de función en el gen *TTN* están asociadas con la FA en pacientes diagnosticados antes de los 66 años.

Los autores enfocaron su estudio en los genes incluidos en los principales paneles genéticos comerciales de arritmias y miocardiopatías, para definir los resultados según los estándares clínicos, basados en la clasificación del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). Del mismo modo, compararon la frecuencia de las variantes vinculadas con la enfermedad según la edad en el momento

del diagnóstico de la FA, los síndromes hereditarios específicos y los genes individuales.

Se trató de un estudio de cohorte prospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con FA de inicio temprano (diagnosticada antes de los 66 años), que forman parte de los Registros de Fibrilación Auricular de Vanderbilt o de Ablación de FA de Vanderbilt, desde noviembre de 1999 hasta junio de 2015. El análisis de los datos se realizó entre octubre de 2020 y marzo de 2021. Los participantes se sometieron a la secuenciación del genoma completo a través del programa *Trans-Omics for Precision Medicine* (TOPMed).

Para acercarse al análisis a la práctica clínica habitual, se estudiaron los genes incluidos en paneles disponibles para el análisis de miocardiopatías y arritmias. Con el fin de analizar la frecuencia en que las pruebas genéticas de la FA de inicio temprano pueden sugerir síndrome hereditario de arritmia o miocardiopatía superpuesto, los genes para los que se detectó una variante asociada con la enfermedad se asignaron a un síndrome específico: miocardiopatía arritmógena/miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (MA/MVDA), síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH) y síndrome del QT prolongado (SQTP). Los genes se asignaron a un síndrome en función de su estado en el *Clinical Genome Resource* (ClinGen); los clasificados con evidencia fuerte o definitiva por ClinGen se etiquetaron como genes principales de la enfermedad.

Fueron seleccionados y analizados 145 genes, algunos de los cuales se superponen en los dos grupos de enfermedades (arritmias y miocardiopatías). En primer lugar, se utilizó un proceso automatizado basado en inteligencia artificial. El algoritmo clasificó cada variante según los criterios del ACMG en las categorías: benigna (B), probablemente benigna (PB), variante de significado incierto (VSI), probablemente patógena (PP) y patógena (P). La categoría VSI se subdividió en VSI-posiblemente benigna (VSI-PB), VSI incierta (VSI-I) y VSI-posiblemente patógena (VSI-PP) según los resultados de diversas herramientas de predicción *in silico*. A continuación, todas las variantes P/PP y VSI-PP se verificaron manualmente para reevaluar la patogenicidad. Este proceso fue llevado a cabo por dos revisores con experiencia en cardiogenética clínica, de forma independiente y a ciegas.

El estudio incluyó 1293 participantes, de los cuales 934 (72.2%) eran varones, (mediana [intervalo intercuartílico] de edad en el momento de la inscripción de 56 [48-61] años), con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de FA de 50 años (41-56). La cohorte del estudio incluía 1238 personas de raza blanca (95.7%), 48 personas de raza negra (3.7%) y 7 de otras razas (0.5%), incluidos 1286 no hispanos (99.5%) y 7 hispanos (0.5%).

Los participantes fueron distribuidos en grupos mutuamente excluyentes. La asignación de grupos se basó en la variante de mayor relevancia; el grupo 1 fue el de mayor importancia y el grupo 4 el de menor.

Los participantes del grupo 1, conformado por 131 personas (10.1%), eran portadores de al menos una variante infrecuente P/PP en un gen asociado con un trastorno autosómico dominante o dominante ligado al cromosoma X. Los participantes del grupo 2, con 812 personas (62.8%), eran portadores de una VSI y no estaban incluidos en el grupo 1. El grupo 3 estaba conformado por 92 integrantes (7.1%) y eran heterocigotos para una variante P/PP en un gen asociado con un trastorno autosómico recesivo o recesivo ligado al cromosoma X. Los participantes del grupo 4 no eran portadores de variantes P/PP o VSI, e incluían 258 miembros (20.0%) de la cohorte.

Quiénes tuvieron variantes relacionadas con la enfermedad eran más propensos a tener antecedentes de insuficiencia cardíaca (27.5%), en comparación con los otros grupos ( $p = 0.001$ ). Cuando se examinó por separado, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (15.3% en el grupo 1,  $p = 0.002$ ) también fue significativamente mayor. Estos resultados sugieren que las variantes de miocardiopatía asociadas con la FA confieren una susceptibilidad genética a la disfunción ventricular izquierda. Cuando los participantes del grupo 2 se restringieron a solo aquellos con VSI-PP, las tasas fueron del 13.7% para la insuficiencia cardíaca, del 8% para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y del 5.7% para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, lo cual es comparable a los participantes sin variantes sospechosas.

El número de variantes vinculadas con la enfermedad fue mayor entre los participantes diagnosticados con FA antes de los 30 años (16.8%). Las probabilidades aumentaron en 1.25 por década de diagnóstico más temprano (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.06 a 1.47;  $p = 0.007$ ). Los resultados con el ajuste por sexo, raza y etnia fueron similares; la probabilidad aumentó 1.26 por década de diagnóstico más temprano (IC 95%: 1.07 a 1.48;  $p = 0.005$ ). Las variantes infrecuentes asociadas con la enfermedad (grupo 1) fueron más habituales en los genes relacionados con los síndromes de cardiomiopatía hereditaria que con los síndromes de arritmias. El número de participantes con una variante infrecuente vinculada con la enfermedad fue de 93 (7.2%) para la MCD, 43 (3.3%) para la MCH y 37 (2.9%) para la MA/MVDA. Estos resultados se compararon con las tasas más bajas de arritmias: 2 (0.2%) para el síndrome de Brugada, 12 (0.9%) para el SQTP y 1 (0.1%) para la TVPC.

Fueron detectadas 141 variantes P/PP AD o dominantes ligados al cromosoma X en 34 genes diferentes. Para los genes con las variantes del grupo 1 más prevalentes, hallaron 38 (27%) en *TTN*, 18 (13%) en *MYH7* (OMIM 160760), 9 (6%) en *LMNA*, 10 (7%) en *MYH6* (OMIM 160710) y 8 (6%) en *KCNQ1* (OMIM 607542). Además, fueron descritas 1979 VSI en 104 genes diferentes, y 812 participantes (62.8%) tenían una sola VSI. Las VSI en *TTN* fueron las más frecuentes. Hubo 520 variantes P/PP AR o recesivas ligadas al cromosoma X en 11 genes. Las variantes en el gen *HFE* (regulador homeostático del hierro), que

causa la hemocromatosis, representaron el 87% de las variantes en esta categoría.

En este estudio de cohorte, se analizaron los datos de secuenciación genómica completa de 1293 pacientes con FA de inicio precoz para los genes incluidos en los paneles genéticos de arritmias y miocardiopatías que actualmente están disponibles, y se utilizaron los métodos para la clasificación y notificación de variantes que simulan los empleados en la práctica clínica. Si bien muchos genes incluidos en los paneles comerciales tienen diferentes niveles de evidencia en su asociación con fenotipos cardíacos específicos, y aún no se han desarrollado paneles de genes específicos para la FA, la información reciente ha llevado a considerar la realización de pruebas genéticas clínicas para pacientes seleccionados con FA de inicio temprano. El análisis llevado a cabo informó un rendimiento global de resultados positivos para las variantes vinculadas con la enfermedad del 10.1% para los pacientes diagnosticados antes de los 66 años y de hasta el 16.8% en aquellos diagnosticados antes de los 30 años. Por lo antedicho, las pruebas genéticas podrían considerarse en pacientes menores de 60 años, con mayor recomendación para los individuos diagnosticados antes de los 30 años. La incorporación de los estudios genéticos en los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de las miocardiopatías y las arritmias de origen genético podría cambiar el tratamiento clínico. Es importante saber si los pacientes con FA de aparición temprana atribuible a una variante relacionada con una miocardiopatía, presentarán insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares e ictus, y si la identificación precoz puede ofrecer la oportunidad de modificar la progresión de la enfermedad e indicar la necesidad de un control más intensivo de los factores de riesgo clínicos tradicionales.

Los resultados sugieren un alto grado de solapamiento genético entre la FA de inicio temprano y las miocardiopatías genéticas y, en menor medida, las arritmias hereditarias. Las variantes relacionadas con la FA fueron más frecuentes en los genes asociados con la MCD, seguidos de la *MA/MVDA* y la *MCH*. Estos pacientes pueden representar un subtipo genético de FA caracterizado por la aparición temprana de miopatía auricular.

Las variantes asociadas con la enfermedad fueron más comunes en los genes vinculados con las miocardiopatías que con las canalopatías; los genes más afectados fueron *TTN*, *MYH7*, *MYH6*, *LMNA* y *KCNQ1*. Los resultados de este estudio ayudan a informar sobre las decisiones relacionadas con las pruebas genéticas en pacientes que presentan FA de inicio temprano.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169279](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169279)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



# Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué porcentaje de pacientes tratados con estatinas presentan síntomas musculares?	A) 5%. B) 10%. C) 15%. D) 25%. E) 100%.
2	¿Cuál es el agente de elección para la prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) no provocado?	A) El apixabán. B) El rivaroxabán. C) La warfarina. D) La aspirina en dosis altas. E) Todos por igual.
3	¿Cuáles son las ventajas de los anticoagulantes orales directos, respecto de los antagonistas de la vitamina K, en pacientes con fibrilación auricular y válvulas cardíacas bioprotésicas?	A) Menor riesgo de hemorragia intensa. B) Menor riesgo de hemorragia intracraneal. C) Menor riesgo de evento vascular cerebral. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Las respuestas A y B son correctas.

## Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	15%.	Los síntomas musculares asociados con estatinas pueden afectar del 15% al 20% de los pacientes tratados.	C
2	El apixabán.	El apixabán parece ser superior a otras alternativas antitrombóticas, en términos del riesgo de sangrado grave, la prevención de recurrencias y la mortalidad por cualquier causa.	A
3	Las respuestas A y B son correctas.	En pacientes con fibrilación auricular y válvulas cardíacas bioprotésicas, el uso de anticoagulantes orales directos se asocia con menor riesgo de hemorragia intensa y de hemorragia intracraneal; en cambio, los riesgos de eventos tromboembólicos serían similares con los dos tipos de anticoagulantes.	E



