

JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JULIO 2020
NÚMERO 13

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

PRESENTE Y FUTURO

- 1 Consideraciones cardiovasculares respecto a pacientes, profesionales de la salud y sistemas de salud durante la pandemia de la COVID-19

Elissa Driggin, Mahesh V. Madhavan, Behnood Bikdeli, Taylor Chuich, Justin Laracy, Giuseppe Biondi-Zoccai, Tyler S. Brown, Caroline Der Nigoghossian, David A. Zidar, Jennifer Haythe, Daniel Brodie, Joshua A. Beckman, Ajay J. Kirtane, Gregg W. Stone, Harlan M. Krumholz, Sahil A. Parikh

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Un nuevo capítulo de la Cardiología: complicaciones cardiovasculares del COVID-19

Gonzalo Pérez y Diego Delgado

SEMINARIO DE JACC: PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA ASISTENCIA CARDIOVASCULAR

- 26 Medicamentos para la diabetes, de la metformina a los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de receptores de GLP1.

Seminario de JACC

Tanya Wilcox, Christophe De Block, Arthur Z. Schwartzbard, Jonathan D. Newman

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Agentes antidiabéticos: ¿todo paciente diabético debe recibir un inhibidor de SGLT2?

Ángel R. González-Medina

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 51 Consumo de aceite de oliva y riesgo cardiovascular en adultos de Estados Unidos

Marta Guasch-Ferré, Gang Liu, Yanping Li, Laura Sampson, JoAnn E. Manson, Jordi Salas-Salvadó, Miguel A. Martínez-González, Meir J. Stampfer, Walter C. Willett, Qi Sun, Frank B. Hu

■ **COMENTARIO EDITORIAL** El aceite de oliva: beneficios más allá de la cuenca mediterránea

Juan Miguel Fernández-Alvira, Gloria Santos-Beneit, Rodrigo Fernández-Jiménez

PRESENTE Y FUTURO

- 66 Fibrilación auricular. Perspectivas del Consejo de JACC

Mina K. Chung, Marwan Refaat, Win-Kuang Shen, Valentina Kutiyifa, Yong-Mei Cha, Luigi Di Biase, Adrian Baranchuk, Rachel Lampert, Andrea Natale, John Fisher, Dhanunjaya R. Lakireddy, en nombre de la Sección de Electrofisiología del ACC

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Fibrilación auricular: "actualización enorme de un problema atemporal inmenso"

Raul Schwartzman

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 96 Rehabilitación cardíaca mediante yoga tras un infarto agudo de miocardio: un ensayo aleatorizado

Dorairaj Prabhakaran, Ambalam M. Chandrasekaran, Kalpana Singh, Bishav Mohan, Kaushik Chattopadhyay, Davinder S. Chadha, Prakash C. Negi, Prabhavathi Bhat, Kanchanahalli S. Sadananda, Vamadevan S. Ajay, Kavita Singh, Pradeep A. Praveen, Raji Devarajan, Dimple Kondal, Divya Soni, Poppy Mallinson, Subhash C. Manchanda, Kushal Madan, Alun D. Hughes, Nishi Chaturvedi, Ian Roberts, Shah Ebrahim, Kolli S. Reddy, Nikhil Tandon, Stuart Pocock, Ambuj Roy, Sanjay Kinra, en nombre de los investigadores del Yoga-CaRe Trial

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Mucho más que un programa de rehabilitación cardíaca: lecciones transversales de un ensayo clínico

Xavier Rossello, Onofre Caldés, Vicente Peral

PRESENTE Y FUTURO

- 111 Evaluación para el trasplante de corazón y el implante de un DAVI. Perspectivas del Consejo de JACC

Maya Guglin, Mark J. Zucker, Barry A. Borlaug, Erin Breen, Joseph Cleveland, Maryl R. Johnson, Gurusher S. Panjra, Jignesh K. Patel, Randall C. Starling, Biykem Bozkurt, en nombre del Consejo de Liderazgo y la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del ACC

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca avanzada para trasplante cardíaco o asistencia ventricular mecánica: lo que todo clínico debe saber

Mercedes Rivas-Lasarte



La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la traducción, el lector debe basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información presentada en esta publicación, y debe verificarla siempre en fuentes originales. Ni traductor ni el Redactor Jefe de la revista en español asumen responsabilidad alguna en relación con el uso de cualquier información contenida en la publicación, ni tampoco de cualquier posible error, omisión o inexactitud, debidos a negligencia o a cualquier otro motivo, ni de las consecuencias derivadas de ello.

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, metodología, compuesto o experimento de los descritos aquí. Dados los rápidos avances que se producen, en particular, en las ciencias médicas, deberá realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y la posología de los medicamentos. En el grado máximo que permita la ley, Elsevier, la American College of Cardiology Foundation, el traductor o el Redactor Jefe de la edición en español no asumen responsabilidad alguna por lesión y/o daño alguno sufridos por personas o por propiedades como consecuencia de responsabilidad de productos, negligencia ni ninguna otra, ni por uso u operación algunos de cualquier método, producto, instrucción o idea contenidos en este material. Aunque es de esperar que todo el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), la inclusión en esta publicación no constituye ninguna garantía ni aval de la calidad o el valor de un producto ni de las afirmaciones realizadas sobre él por su fabricante.

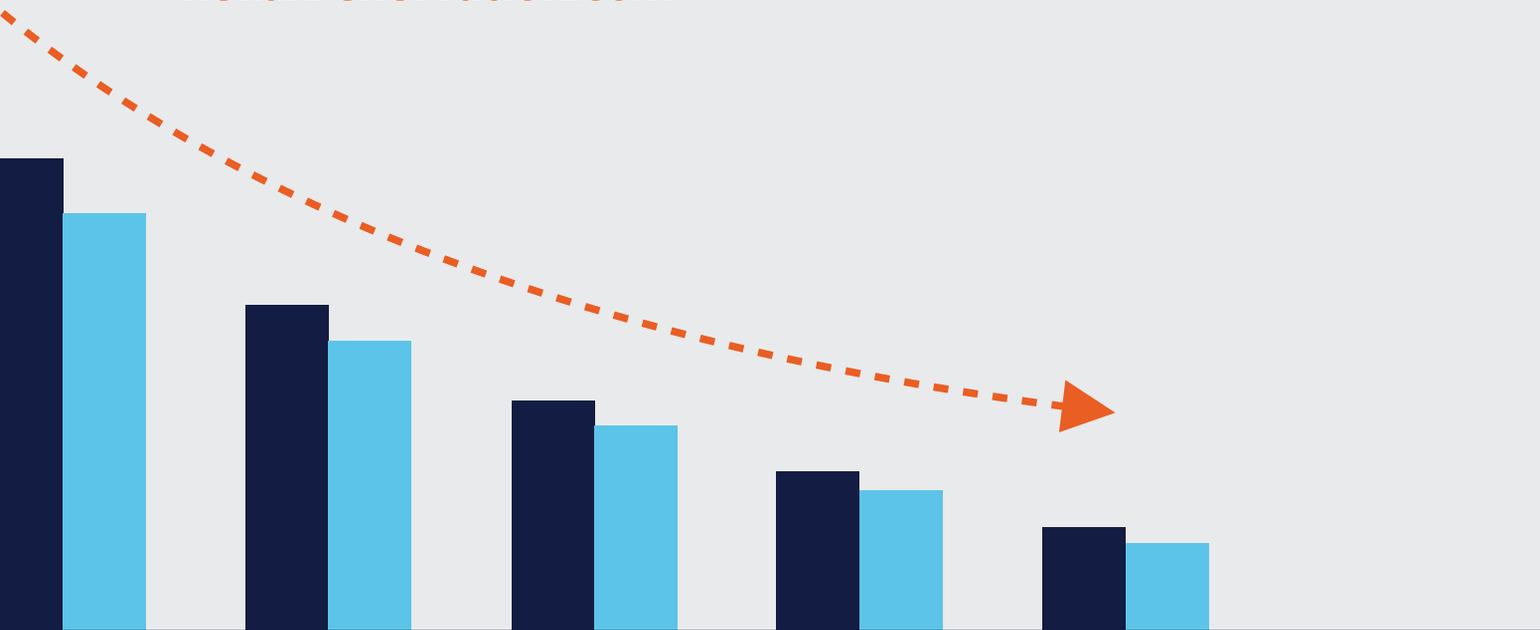
The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

NEW DATA ON RENAL DENERVATION

Data from the SPYRAL OFF MED Pivotal trial are now available to review. This new information adds to a **growing body of evidence about renal denervation (RDN) from Medtronic.**

RenalDenervation.com



UC202013649 ML ©2020 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo, and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. For distribution only in markets where the Symplicity Spyral™ multi-electrode renal denervation catheter and Symplicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 04/2020

Medtronic
Further, Together

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Consideraciones cardiovasculares respecto a pacientes, profesionales de la salud y sistemas de salud durante la pandemia de la COVID-19



Elissa Driggin, MD,^{a,*} Mahesh V. Madhavan, MD,^{a,b,*} Behnood Bikdeli, MD, MS,^{a,b,c} Taylor Chuich, PHARM,^d Justin Laracy, MD,^a Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MSTAT,^{d,e} Tyler S. Brown, MD,^f Caroline Der Nigoghossian, PHARM,^a David A. Zidar, MD, PHD,^g Jennifer Haythe, MD,^a Daniel Brodie, MD,^a Joshua A. Beckman, MD,^h Ajay J. Kirtane, MD, SM,^{a,b} Gregg W. Stone, MD,^{b,i} Harlan M. Krumholz, MD SM,^{c,j,k} Sahil A. Parikh, MD^{a,b}

RESUMEN

La enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2, que tiene importantes repercusiones en la asistencia cardiovascular de los pacientes. En primer lugar, los pacientes con la COVID-19 y una enfermedad cardiovascular preexistente presentan un aumento del riesgo de enfermedad grave y muerte. En segundo lugar, la infección se ha asociado a múltiples complicaciones cardiovasculares directas e indirectas, como la lesión miocárdica aguda, la miocarditis, las arritmias y el tromboembolismo venoso. En tercer lugar, los tratamientos que se están investigando para la COVID-19 pueden tener efectos secundarios cardiovasculares. En cuarto lugar, la respuesta a la COVID-19 puede comprometer el triaje rápido de los pacientes sin la COVID-19 que presentan trastornos cardiovasculares. Por último, la prestación de la asistencia cardiovascular puede poner a los profesionales de la salud en una situación de vulnerabilidad, ya que pueden pasar a ser huéspedes o vectores de la transmisión del virus. En este artículo presentamos una revisión de los trabajos publicados y de aquellos hechos públicos en fase de preimpresión relativos a consideraciones cardiovasculares relacionadas con la COVID-19 y resaltamos las lagunas existentes en los conocimientos, que requerirán nuevos estudios respecto a los pacientes, los profesionales de la salud y los sistemas de salud. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2352-71) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

De ^aNew York–Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York; ^bClinical Trials Center, Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York; ^cCenter for Outcomes Research and Evaluation, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^dDepartment of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italia; ^eMediterranea Cardiocentro, Nápoles, Italia; ^fMassachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ^gCase Western Reserve School of Medicine, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; ^hVanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ⁱCahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^jSection of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; y ^kDepartment of Health Policy and Administration, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut. * Los Drs. Driggin y Madhavan contribuyeron por igual en este trabajo. El Dr. Madhavan ha recibido apoyo de una subvención institucional de los National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute al Columbia University Irving Medical Center (T32 HL007854). El Dr. Bikdeli ha actuado como perito experto, designado por el demandante, en litigios relativos a un tipo específico de filtros de vena cava inferior. El Dr. Brodie ha recibido apoyo para investigación de ALung Technologies; y ha formado parte de consejos asesores médicos de ALung Technologies, Baxter, BREEHE, Xenios y Hemovent. El Dr. Kirtane ha recibido apoyo de financiación institucional a la Columbia University y/o la Cardiovascular Research Foundation por parte de Medtronic, Boston Scientific, Abbott Vascular, Abiomed, CSI, Philips y ReCor Medical. El Dr. Stone ha recibido honorarios por conferencias y de otro tipo de Cook, Terumo, Qool Therapeutics y Orchestra Biomed; ha actuado como consultor de Valfix, TherOx, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Miracor, Neovasc, V-Wave, Abiomed, Ancora, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious, Reva y Matrizyme; y ha recibido acciones/opciones de compra



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

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACE2** = enzima de conversión de la angiotensina 2**ARA** = antagonista de receptores de angiotensina**ARN** = ácido ribonucleico**COVID-19** = enfermedad coronavírica de 2019**CV** = cardiovascular**EPI** = equipo de protección personal**ECMO** = oxigenador extracorpóreo de membrana**ECV** = enfermedad cardiovascular**IC** = intervalo de confianza**IM** = infarto de miocardio**SARS-CoV-2** = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2**SDRA** = síndrome de dificultad respiratoria aguda**UCI** = unidad de cuidados intensivos

La enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), aparecida por primera vez en Wuhan (China), es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2 (SARS-CoV-2) (1,2). Dada la rápida diseminación del virus con consecuencias a escala internacional, la COVID-19 fue declarada una pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 (2). Es imprescindible que los profesionales de la salud y los investigadores de todas las disciplinas conozcan las posibles repercusiones que puede tener esta enfermedad en sus respectivos campos y en la comunidad médica en general (3).

A la vista de los patrones de la enfermedad observados actualmente, los especialistas cardiovasculares (CV) intervendrán de forma activa en la asistencia de los pacientes con COVID-19. La infección puede afectar directamente a la enfermedad cardiovascular (ECV).

La ECV preexistente puede predisponer a la infección de la COVID-19. En los pacientes con una ECV que sufren una infección por el virus hay un riesgo elevado de mala evolución, y la infección se asocia de por sí a complicaciones CV (4-6). Además, la infección de la COVID-19 puede tener numerosos efectos indirectos de interés para la salud CV. El elevado número de personas infectadas que requieren asistencia puede afectar a la aplicación óptima del tratamiento en los pacientes con trastornos CV agudos. El tratamiento de la COVID-19 tiene un potencial de causar efectos adversos CV y los clínicos que prestan la

asistencia CV tienen riesgo de sufrir la enfermedad o pasar a ser vectores de la infección. Esta revisión tiene como objetivo caracterizar las repercusiones CV de la COVID-19, sus posibles consecuencias en los pacientes que tienen una ECV ya establecida, así como las consideraciones a tener en cuenta para los pacientes individuales (con y sin la COVID-19), los profesionales de la salud y los sistemas de salud, ya que el hecho de conocer y abordar estas cuestiones será crucial para optimizar los resultados tanto durante el período crítico actual como después de él.

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Dado que el tiempo desempeña un papel importante en los retos asociados a este brote, hemos examinado los trabajos publicados (con el empleo de múltiples estrategias de búsqueda en MEDLINE, utilizando la interfase de PubMed) y hemos evaluado de forma crítica los primeros trabajos aparecidos en medRxiv, un servidor de preimpresión (fecha de la última búsqueda: 16 de marzo de 2020). Dado que el epicentro inicial del brote se produjo en China, la mayoría de los datos sobre pacientes con la COVID-19 proceden de esta zona geográfica. Aunque se intentó incluir de manera sistemática todos los trabajos y puntos de vista de otros países intensamente afectados, los datos relativos a la forma de presentación o los factores de riesgo CV fueron limitados. Esto es importante, ya que las estrategias de realización de pruebas, la conducta de solicitud de asistencia y los umbrales utilizados para la hospitalización difieren en distintos contextos y ello puede provocar un sesgo en los numeradores y denominadores que influya

de Ancora, Qool Therapeutics, Cagent, Applied Therapeutics, la familia de fondos Biostar, SpectraWave, Orchestra Biomed, Aria, Cardiac Success, la familia de fondos de MedFocus y Valfix. El Dr. Krumholz ha trabajado bajo contrato con los Centers for Medicare and Medicaid Services para respaldar programas de medida de la calidad; ha recibido una subvención de investigación, a través de Yale, de Medtronic y de la Food and Drug Administration de Estados Unidos para elaborar métodos de vigilancia poscomercialización de dispositivos médicos; ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic; y ha recibido una subvención de investigación de Johnson & Johnson, a través de la Yale University, para respaldar la disponibilidad pública de los datos de ensayos clínicos; ha suscrito un contrato de investigación, a través de la Yale University, con el Shenzhen Center for Health Information para un trabajo destinado al progreso de la prevención inteligente de la enfermedad y la promoción de salud; ha colaborado con el National Center for Cardiovascular Diseases de Beijing; ha recibido pagos de Arnold & Porter Law Firm por trabajos relacionados con el litigio respecto al clopidogrel de Sanofi; ha recibido pagos de Ben C. Martin Law Firm por trabajos relacionados con litigios respecto al filtro de vena capa inferior de CELECT de Cook; ha recibido pagos de Siegfried and Jensen Law Firm por trabajos relativos al litigio de Vioxx; ha presidido el Consejo Asesor Científico Cardíaco de United Health; ha sido participante/representante participante del IBM Watson Health Life Sciences Board; ha formado parte de consejos asesores of Element Science y Facebook; ha formado parte del consejo asesor de médicos de Aetna; y es cofundador de HugoHealth, una plataforma de información de salud personal, y de Refactor Health, una empresa de inteligencia artificial-potenciación de datos en asistencia sanitaria. El Dr. Parikh ha recibido subvenciones institucionales/apoyo para investigación de Abbott Vascular, Shockwave Medical, TriReme Medical, Sumodics, Silk Road Medical y los National Institutes of Health; ha recibido pagos por consultoría de Terumo y Abiomed; y ha formado parte de consejos asesores de Abbott, Medtronic, Boston Scientific, CSI y Philips. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 17 de marzo de 2020; aceptado el 17 de marzo de 2020.

en las estimaciones de las repercusiones del virus. Este sesgo de selección en la realización de pruebas, la asistencia y la notificación puede dar lugar a diferencias en las estimaciones de la prevalencia de los factores de riesgo preexistentes y la forma de presentación de los pacientes entre los estudios publicados por distintos países. Además, la mayoría de los análisis existentes, incluidos los relativos a las complicaciones CV de la COVID-19, se basan en series retrospectivas y a menudo de un solo centro. En consecuencia, los elementos de datos se han presentado generalmente mediante una revisión de historias clínicas, sin una evaluación externa prospectiva. En el momento de realizar esta búsqueda de publicaciones no había ningún estudio de cohortes prospectivo ni ningún ensayo controlado y aleatorizado publicado o finalizado. Estas limitaciones tienen importantes consecuencias a la hora de establecer las prioridades de investigación, así como en las interpretaciones de los resultados que se presentan aquí. Hay una urgente necesidad de investigación de alta calidad en este campo, pero en este momento resulta útil examinar los datos disponibles.

FISIOPATOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COVID-19

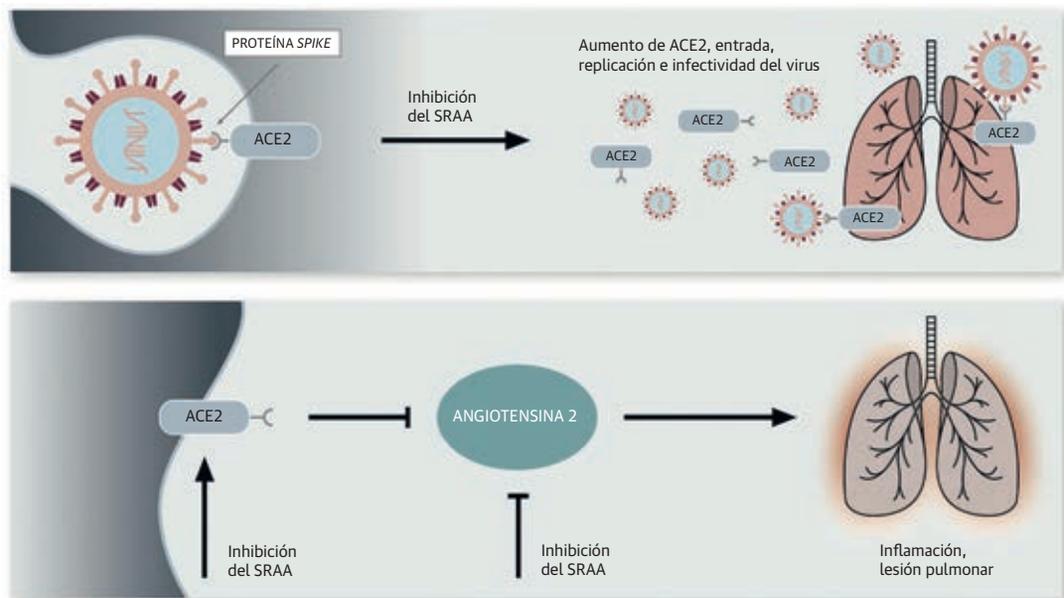
El SARS-CoV-2, como otros miembros de la familia Coronaviridae, es un virus con envoltura (encapsulado), que tiene un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, de una sola hebra y no segmentado (1,7). Se han descubierto varios coronavirus relacionados con el SARS en murciélagos, y una de las teorías propuestas es que estos animales puedan haber sido el huésped zoonótico inicial del SARS-CoV-2 dado que su genoma es idéntico en un 96,2% al de un coronavirus del murciélago (8). Los estudios realizados han puesto de manifiesto que el SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, puede usar la proteína enzima de conversión de la angiotensina 2 (ACE2) para entrar en la célula. La ACE2 es una proteína integrante de la membrana, de tipo I, que tiene funciones fisiológicas muy importantes. Muestra una expresión elevada en las células alveolares del pulmón, y proporciona el principal lugar de entrada del virus en los huéspedes humanos (8,9). Tras la unión al ligando, el SARS-CoV-2 penetra en las células a través de una endocitosis mediada por receptores, de una manera similar a como lo hace el virus de la inmunodeficiencia humana (10). La ACE2 desempeña también un papel en la protección pulmonar y, por consiguiente, la unión del virus a este receptor causa una disregulación de una vía de protección del pulmón, lo cual contribuye a producir la patogenicidad del virus (11). En la **figura 1** se muestran los posibles mecanismos de la ACE2 por lo que respecta a la patogenicidad del virus y la protección del pulmón, así como los posibles efectos sobre esta inhibición del sistema renina-

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con una ECV preexistente parecen tener una peor evolución cuando sufren la COVID-19.
- Las complicaciones CV incluyen elevaciones de biomarcadores, miocarditis, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo venoso, que pueden intensificarse si hay un retraso en la asistencia.
- Los tratamientos en investigación para la COVID-19 pueden tener interacciones farmacológicas importantes con medicamentos CV.
- Los profesionales de la salud y los sistemas de salud deben tomar medidas para garantizar su seguridad, al tiempo que prestan una atención de alta calidad a los pacientes con la COVID-19.

angiotensina-aldosterona, tal como se señala en el apartado de Tratamiento farmacológico y COVID-19.

Tras la identificación inicial, la enfermedad se ha propagado a más de 100 países de todo el mundo (1). A fecha de 16 de marzo de 2020, a las 11:53 AM, se han notificado un total de 174.961 casos de COVID-19 en todo el mundo (3813 en los Estados Unidos) que se han asociado hasta el momento a un total de 6705 muertes (69 en los Estados Unidos), con lo que la tasa bruta de letalidad es de un 3,8% (12,13). La Johns Hopkins University proporciona datos actualizados (12,14). La infectividad de la COVID-19 es superior a la de la gripe, con un valor estimado del R_0 (el número de reproducción básico, que es indicativo de la infectividad del virus) de 2,28 (15). Es de destacar que la tasa de mortalidad asociada a la COVID-19 es también considerablemente superior a la indicada por la estimación más reciente de la Organización Mundial de la Salud de la tasa de mortalidad de la gripe estacional, que es de <0,1%, y puede alcanzar cifras mucho más altas en los pacientes ancianos, los que presentan comorbilidades y aquellos en los que no se dispone de un apoyo eficiente de cuidados intensivos (13). Aunque otros coronavirus zoonóticos, incluidos el de la epidemia de SARS-CoV de 2002 a 2003 y el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), mostraron tasas asociadas de letalidad superiores, de un 9,6% y 34,4%, respectivamente (16), la COVID-19 ha causado muchas más muertes que estos dos brotes previos juntos, y ello se debe en parte a la mayor infectividad y la mayor tasa de infección de este virus, que hacen que haya un mayor número de pacientes infectados (16,17). La detección incierta y poco

FIGURA 1 Relación propuesta entre el SARS-CoV-2 y la ACE2

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) se une a la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ACE2) a través de la proteína *spike* (punta), y ello facilita su entrada en la célula. Se ha planteado la hipótesis de que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueda provocar un aumento de la expresión de la ACE2, con el consiguiente incremento de la entrada y la replicación del virus (**arriba**). La ACE2 reduce las concentraciones de la angiotensina II, que es un potente factor proinflamatorio en los pulmones y puede contribuir a causar la lesión pulmonar. Los inhibidores del SRAA pueden bloquear la producción o la función de la angiotensina II y es posible que puedan aumentar también los niveles de ACE2, con lo que inhibirían indirectamente la angiotensina II (**abajo**).

uniforme de los casos de enfermedad ha dado lugar a una variabilidad en las tasas de letalidad descritas, por varias razones, entre las que se encuentran las siguientes: 1) la enfermedad puede ser asintomática o levemente sintomática en una gran parte de los pacientes (16); 2) la capacidad de realización de pruebas es insuficiente en la mayor parte de regiones geográficas, y ello comporta un infradiagnóstico frecuente, en especial en los pacientes con una enfermedad menos grave; y 3) es frecuente que las complicaciones y la muerte se produzcan mucho después del contagio (habitualmente entre 2 y 3 semanas después de la infección). Es de destacar que la identificación de la infección por el SARS-CoV-2 puede verse complicada también por la infección asintomática en una parte considerable de las personas, lo cual puede contribuir de manera importante a la mayor propagación de la enfermedad (18).

La forma de presentación clínica de la COVID-19 es muy variable. Un amplio estudio realizado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China puso de manifiesto que, en un total de 72.314 pacientes con COVID-19 (44.672 con confirmación analítica de laboratorio, 16.186 con sospecha de la enfermedad y 10.567 con un diagnóstico clínico), la afectación clínica fue leve en un 81,4%, grave en un 13,9% y crítica en un 4,7%

(16). Las características clínicas de la COVID-19 leve parecen incluir síntomas que son comunes a otras infecciones víricas (es decir, fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga y diarrea), así como anomalías analíticas como la linfopenia (19), si bien el conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad es algo que evoluciona de día en día (1,20). En los casos graves, la COVID-19 puede manifestarse por una neumonía, un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con o sin shock tanto distributivo como cardiogénico, al que las poblaciones ancianas con comorbilidades médicas preexistentes son las más vulnerables (1,6,20,21). Es de destacar que, mientras que las tasas de infecciones concomitantes por otros virus y las sobreinfecciones bacterianas parecen ser bajas en los datos preliminares (16), es probable que los pacientes que presentan las formas de presentación clínica más graves continúen presentando un riesgo de coinfección, y no resulta extraño que se haya observado un peor resultado en estos casos (21,22). Los niños suponen una minoría de los casos de COVID-19 con confirmación analítica de laboratorio en China y parecen ser menos vulnerables a la enfermedad grave, debido posiblemente a una inmunidad innata más potente, un menor número de comorbilidades, diferencias de maduración de los receptores víricos y/o una exposición previa a

TABLA 1 Frecuencia relativa de los factores de riesgo CV o los trastornos CV subyacentes en las cohortes de COVID-19 disponibles y en las poblaciones de origen representativas

Primer autor, año (número de referencia)	ECV	Diabetes	Hipertensión	Tabaquismo	Enfermedad coronaria	Enfermedad cerebrovascular
Guan <i>et al.</i> 2020 (29) (N = 1.099)	–	81 (7,3)	165 (15,0)	158 (14,4)	27 (2,5)	15 (1,4)
Zhou <i>et al.</i> 2020 (6) (N = 191)	–	36 (18,8)	58 (30,4)	11 (5,8)	15 (7,9)	–
Wang <i>et al.</i> 2020 (20) (N = 138)	20 (14,5)	14 (10,1)	43 (31,2)	–	–	7 (5,1)
Huang <i>et al.</i> 2020 (1) (N = 41)	6 (14,6)	8 (19,5)	6 (14,6)	3 (7,3)	–	–
Ruan <i>et al.</i> 2020 (22) (N = 150)	13 (8,7)	25 (16,7)	52 (34,7)	–	–	12 (8,0)
Wu <i>et al.</i> 2020 (28) (N = 201)	8 (4,0)	22 (10,9)	39 (19,4)	–	–	–
Wu <i>et al.</i> 2020 (16)* (N = 44,672)	4.690 (10,5)†	3.261 (7,3)	2.903 (6,5)	–	–	–
Fang <i>et al.</i> 2020 (100)* (N = 2.818)	233 (8,3)†	206 (7,3)	376 (13,3)	–	–	–
Lu <i>et al.</i> 2018 (101)§ (N = 12.654)	1.455 (11,5)	2.125 (16,8)	4.884 (38,6)	4.985 (39,4)	–	278 (2,2)

Los valores se expresan en forma de n (%). Hasta la fecha, no hay ninguna publicación en la que se hayan descrito estas estadísticas en pacientes con COVID-19 de otras zonas geográficas, incluidas las de Corea del Sur, Irán, Italia, España y otras. Por consiguiente, la población de origen utilizada para la comparación se tomó de China. * Estos estudios de Wu *et al.* (16) y de Fang *et al.* (98) incluyen una gran base de datos poblacional y una revisión sistemática, respectivamente, de China, que engloban los demás estudios de cohorte presentados. † Combinación de la ECV y la enfermedad cerebrovascular. § Se incluye la población china previa a la COVID-19 para la comparación. Obsérvese que la determinación de la presencia de la enfermedad en este estudio fue diferente a la de los estudios de pacientes con COVID-19.

COVID-19 = enfermedad coronavírica de 2019; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular.

otras especies de coronavirus (23). Sin embargo, la enfermedad moderada o grave se ha descrito también en niños (24). Además, no está claro de qué forma se han realizado las pruebas en los niños.

Dado que se ha diagnosticado la COVID-19 a un número extraordinariamente alto y creciente de pacientes, resulta crucial la identificación de los factores pronósticos asociados a la morbilidad y la mortalidad. Hasta la fecha, no se dispone de ninguna vacuna preventiva autorizada ni de tratamientos autorizados para la COVID-19, aunque hay varios que están siendo activamente estudiados en la actualidad (25).

PREVALENCIA DE LA ECV EN LOS PACIENTES CON COVID-19

La falta de realización de pruebas diagnósticas de manera generalizada, la ausencia de una vigilancia de ámbito nacional y una recogida estandarizada de los datos, así como el posible sesgo de muestreo en las poblaciones de pacientes hospitalizados, más graves y con más comorbilidades como la ECV, ha complicado los esfuerzos realizados para calcular con exactitud la prevalencia de las ECV en los pacientes con COVID-19. Además, existen notables diferencias en las pruebas diagnósticas que se realizan en distintos países. Diversos estudios incluidos en los trabajos existentes sugieren la presencia de una asociación entre la ECV preexistente y la COVID-19 grave, tal como se resume en las **tablas 1 y 2**. En un metanálisis de 6 estudios con la inclusión de 1527 pacientes con COVID-19 se examinó la prevalencia de la ECV y se observó que la prevalencia de la hipertensión, la enfermedad cardíaca y cardiovascular y la diabetes era del 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente (4). Los pacientes que necesitaron un ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) mostraron una mayor probabilidad de sufrir estas comorbili-

dades en comparación con los pacientes que no ingresaron en la UCI. Se observó un aumento de las tasas de letalidad en el análisis antes mencionado de 44.672 casos confirmados de COVID-19 de Wuhan (China) en los pacientes con ECV (10,5%), diabetes (7,3%) e hipertensión (6,0%), que en todos estos casos eran notablemente superiores a la tasa de letalidad global del 2,3% (16). Varios estudios de cohorte más pequeños han proporcionado resultados similares, lo cual sugiere un mayor riesgo de eventos adversos en los pacientes con una ECV que contraen la COVID-19, aunque también en este caso puede haber sesgos relativos a las pruebas diagnósticas y los datos estandarizados (1,20,26-29). Es de destacar que, si bien los estudios presentados de fuera de China son limitados, los datos de Italia sugieren unas tasas de mortalidad similares y un riesgo elevado de muerte en los pacientes con comorbilidades (30). A medida que empiece a disponerse de datos internacionales, el análisis de cohortes multinacionales podría ser útil para informar la estratificación del riesgo de enfermedad grave, en especial en los pacientes con una ECV previa.

RESULTADOS DE LA COVID-19 Y ECV: POSIBLES MECANISMOS DE AUMENTO DEL RIESGO.

Cada vez se identifica más claramente que los mecanismos que conducen a la ECV se solapan con las vías que regulan la función inmunitaria. Por ejemplo, la edad es el factor de riesgo más potente para la ECV y el efecto del envejecimiento en la función inmunitaria puede ser igual de importante para la sensibilidad a la COVID-19 y la gravedad de esta. A modo de ejemplo cabe mencionar que el efecto de la edad en el sistema inmunitario se pone de manifiesto en los títulos protectores bajos que se dan en el 50% de los adultos de más de 65 años a los que se administra la vacuna antigripal (31,32). Otros factores de riesgo tradicionales para la ECV, como son la diabetes y la hiperli-

TABLA 2 Asociación entre los factores de riesgo CV subyacentes, la ECV conocida y los resultados observados en la COVID-19

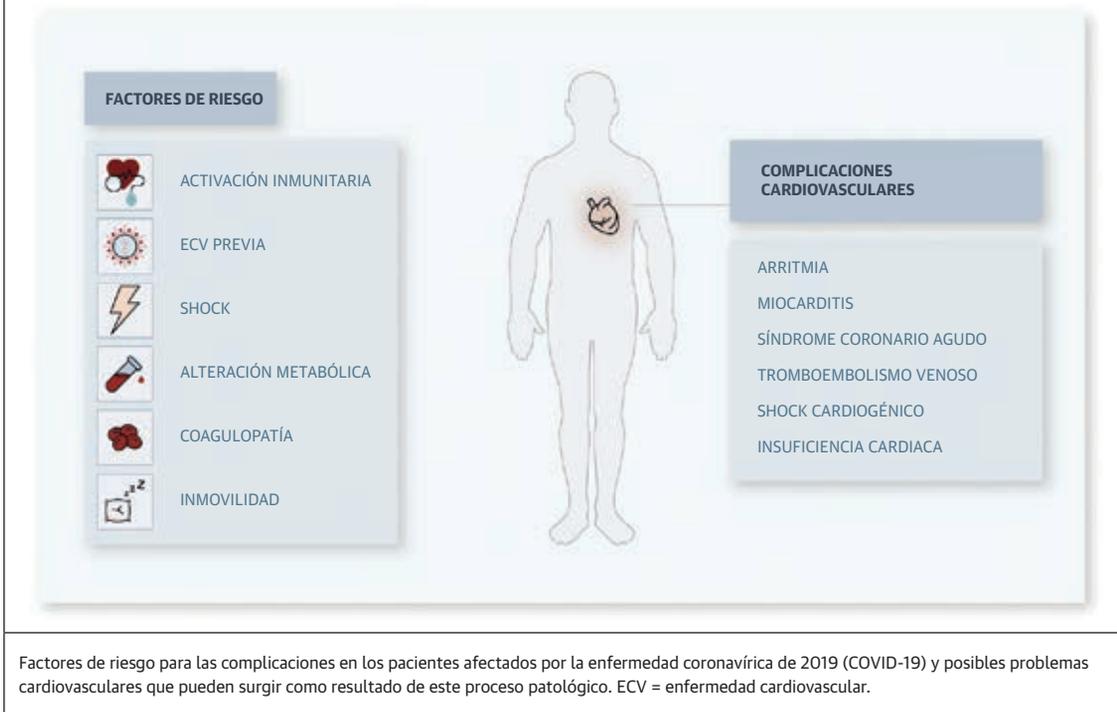
Variable de valoración		Guan et al. 2020 (29) (N = 1.090)	Zhou et al. 2020 (6) (N = 191)	Wang et al. 2020 (20) (N = 138)	Huang et al. 2020 (1) (N = 41)	Ruan et al. 2020 (5) (N = 150)	Wu et al. 2020 (28)* (N = 201)
Factores de riesgo CV							
Diabetes	UCI frente a no UCI	—	—	8 (22,2) frente a 6 (5,9)	1 (7,7) frente a 7 (25,0)	—	—
	Grave frente a no grave	28 (16,2) frente a 53 (5,7)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	17 (31,4) frente a 19 (13,9)	—	—	12 (17,6) frente a 13 (15,9)	11 (25,0) frente a 5 (12,5)
Hipertensión	UCI frente a no UCI	—	—	21 (58,3) frente a 22 (21,6)	2 (15,4) frente a 4 (14,3)	—	—
	Grave frente a no grave	41 (23,7) frente a 124 (13,4)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	26 (48,1) frente a 32 (23,4)	—	—	29 (42,6) frente a 23 (28,0)	16 (36,4) frente a 7 (17,5)
Tabaquismo	UCI frente a no UCI	—	—	—	0 frente a 3 (10,7)	—	—
	Grave frente a no grave	38 (22,0) frente a 130 (14,0)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	5 (9,3) frente a 6 (4,4)	—	—	—	—
ECV conocida							
Enfermedad coronaria	UCI frente a no UCI	—	—	9 (25,0) frente a 11 (10,8)	—	—	—
	Grave frente a no grave	10 (5,8) frente a 17 (1,8)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	4 (7,4) frente a 2 (1,5)	—	—	—	—
Enfermedad cerebrovascular	UCI frente a no UCI	—	—	6 (16,7) frente a 1 (1,0)	—	—	—
	Grave frente a no grave	4 (2,3) frente a 11 (1,2)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	—	—	—	7 (10,3) frente a 5 (6,1)	—
Enfermedad cardiovascular	UCI frente a no UCI	—	—	—	3 (23,0) frente a 3 (10,7)	—	—
	Grave frente a no grave	—	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	—	—	—	13 (19,1) frente a 0	4 (9,1) frente a 4 (10,0)
<p>Los valores se expresan en forma de n (%). Tan solo unos pocos estudios basados en experiencias unicéntricas han presentado datos hasta la fecha, lo cual limita la posibilidad de generalización de los resultados y el grado de confianza de las estimaciones puntuales. * En este estudio se utilizaron modelos multivariantes para el resultado de muerte respecto a cada uno de los factores de riesgo CV para la ECV.</p> <p>UCI = unidad de cuidados intensivos; otras abreviaturas como en la tabla 1.</p>							

pidemia, afectan a la función inmunitaria, y a la inversa, la disregulación del estado inmunológico se corresponde con un riesgo elevado de nueva aparición de una ECV (33-36). Así pues, la ECV ya existente puede ser un marcador de un envejecimiento/disregulación inmunológica acelerada, y tener una relación indirecta con el pronóstico de la COVID-19. Un aumento de la frecuencia de los eventos adversos de ECV tras la infección de la COVID-19 podría desempeñar también un papel en el pronóstico, de manera similar a lo que ocurre con otras infecciones víricas, como la gripe, con mecanismos subyacentes complejos, multifactoriales y bidireccionales (37,38). Además, la infección de la COVID-19 puede activar vías específicas para este patógeno, que contribuyan a producir los resultados observados en los pacientes con ECV. Por ejemplo, se ha propuesto que una mayor expresión

de la ACE2 en los pacientes con hipertensión y ECV aumenta la susceptibilidad al SARS-CoV-2, aunque los datos existentes son contradictorios y no hay una sugerencia clara respecto al tratamiento ([figura 1](#)) (5). Serán necesarios más estudios para determinar los mecanismos de las posibles relaciones entre las ECV y los resultados de la COVID-19.

TRASPLANTE DE CORAZÓN. Además de los mecanismos a través de los cuales la COVID-19 puede afectar a los pacientes con factores de riesgo de ECV, es importante tener en cuenta también la COVID-19 en el contexto de un grupo de pacientes especialmente vulnerables, como los que han sido tratados con un trasplante de corazón o están en lista de espera para ello. En la actualidad existen ya presentaciones de casos de infección de COVID-19 en

FIGURA 2 Factores de riesgo para las complicaciones y las secuelas cardiovasculares de la COVID-19



Factores de riesgo para las complicaciones en los pacientes afectados por la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) y posibles problemas cardiovasculares que pueden surgir como resultado de este proceso patológico. ECV = enfermedad cardiovascular.

pacientes trasplantados cardiacos (39,40). Dos pacientes trasplantados cardiacos de China, 1 de ellos con una enfermedad leve y 1 con una enfermedad grave, presentaron unos síntomas iniciales típicos de la enfermedad COVID-19. En ambos casos se optó por retirar la pauta de medicación inmunosupresora basal y realizar un tratamiento agresivo con dosis altas de corticoides, inmunoglobulina intravenosa y antibióticos; y ambos pacientes sobrevivieron sin presentar signos de rechazo del aloinjerto. En brotes epidémicos víricos anteriores se ha observado una infección especialmente grave en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos tratados con inmunosupresión (41). En este momento no existen guías de tratamiento formales para estos pacientes. Los equipos de asignación de órganos para el trasplante cardíaco deben considerar las estrategias óptimas de detección sistemática para prevenir la infección grave en los receptores, incluida la decisión de si debe realizarse una detección sistemática en todos los donantes de corazón, dada la existencia de la COVID-19 asintomática, o bien limitar los exámenes de detección a los pacientes con antecedentes de síntomas o de exposición a la COVID-19. Durante la pandemia de gripe A subtipo H1N1, para prevenir la infección en los receptores del trasplante o como razón para iniciar la profilaxis si el donante era positivo, se examinó sistemáticamente a los posibles donantes si tenían síntomas o tenían unos antecedentes significativos de exposi-

ción (42). De igual modo, será razonable considerar el examen de detección sistemática en los receptores de posibles antecedentes de síntomas o de exposición a la COVID-19, con objeto de evitar una agudización después del trasplante. Deben aplicarse precauciones máximas de control de infecciones cuando se interactúa con estos pacientes inmunodeprimidos vulnerables.

SECUELAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS A LA COVID-19

En la **figura 2** se resumen algunas de las posibles secuelas CV que pueden aparecer como consecuencia de la infección de COVID-19. A la espera de que aparezcan estudios más grandes, hay varios estudios que sugieren que la infección por el SARS-CoV-2 puede causar complicaciones CV o una agudización de una ECV preexistente (6,16,22).

LESIÓN MIOCÁRDICA, MIOCARDITIS Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

La lesión miocárdica, definida como un aumento de la concentración de troponina, puede producirse a causa de una isquemia miocárdica o procesos miocárdicos no isquémicos incluida la miocarditis (6,43,44). Con una infección respiratoria grave e hipoxia, en especial en el contexto de una infección grave y un SDRA debidos a la COVID-19, es probable que un cierto número de pacientes presenten una lesión de este tipo. Se ha descrito una elevación de las concentraciones séri-

casos de troponina en muchos pacientes con infección de COVID-19, y se han observado diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron hasta el alta (22,45). En un metanálisis de 4 estudios con un total de 341 pacientes, la diferencia media estandarizada de las concentraciones de troponina I cardíaca fue significativamente mayor en los pacientes con una enfermedad grave asociada a la COVID-19 en comparación con los pacientes con una enfermedad no grave (25,6; intervalo de confianza [IC] del 95%: 6,8 a 44,5) (46). Los estudios realizados han sugerido también que la lesión cardíaca aguda (que incluye no solo una elevación de los biomarcadores cardíacos hasta un valor > percentil 99 del límite superior de referencia, sino también anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas) tiene una prevalencia elevada en los pacientes con COVID-19 y se asocia a una enfermedad más grave y a un peor pronóstico. En estudios de cohorte de pacientes hospitalizados en China se ha calculado que esta lesión se produce en un 7% a 17% de los pacientes hospitalizados por la enfermedad (1,6,20) y que es significativamente más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI (22,2% frente a 2,0%; $p < 0,001$) y en los que finalmente fallecen (59% frente a 1%; $p < 0,0001$) (6,8). Sin embargo, las concentraciones de troponina pueden aumentar en los pacientes con insuficiencia renal como consecuencia del retraso en la excreción, que es frecuente en pacientes con una enfermedad avanzada. Dado que los datos de alta calidad son limitados, y teniendo en cuenta la heterogeneidad de las definiciones utilizadas en diferentes estudios, se recomienda el empleo de métodos de obtención de datos estandarizados, utilizando la versión más reciente de la Definición Universal del Infarto de Miocardio (IM) (44).

En estudios previos realizados en otras especies de coronavirus (MERS-CoV) se han observado signos de miocarditis aguda con el empleo de cardiiorresonancia magnética (47); y se ha descrito una inflamación y daño miocárdico en la infección de COVID-19. De las 68 muertes que se produjeron en una serie de casos de 150 pacientes con COVID-19, un 7% se atribuyeron a miocarditis con fallo circulatorio y un 33% a casos en los que la miocarditis podía haber desempeñado un papel contribuyente a la mala evolución del paciente (22). En otros estudios se ha descrito una miocarditis fulminante en el contexto de una carga vírica elevada, con signos de infiltración mononuclear inflamatoria en el tejido del miocardio en la autopsia (27,48,49). Aunque se ha administrado un tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos (50), la estrategia de tratamiento más eficaz para estos pacientes no se ha definido todavía. No se ha descrito todavía una afectación pericárdica, pero son necesarios más estudios al respecto. Además, no está claro cuál es el grado en el que el desequilibrio entre aporte y demanda (IM de tipo 2) en

los pacientes con una ECV subyacente ha contribuido a producir las manifestaciones CV del síndrome.

No se han publicado todavía presentaciones de casos de síndromes coronarios agudos (IM de tipo 1) en el contexto de la COVID-19. No obstante, la profunda respuesta inflamatoria y las alteraciones hemodinámicas asociadas a la enfermedad grave pueden comportar un riesgo de ruptura de placas ateroscleróticas en los pacientes vulnerables (6). A este respecto, el análisis de Kwong *et al.* (37) puso de manifiesto que los pacientes con infecciones respiratorias agudas tienen un riesgo elevado de presentar posteriormente un IM agudo tras sufrir una gripe (cociente de incidencia: 6,1; IC del 95%: 3,9 a 9,5) y también después de sufrir enfermedades víricas no gripales, incluidas las causadas por otras especies de coronavirus (cociente de incidencia: 2,8; IC del 95%: 1,2 a 6,2). La elaboración de métodos y protocolos de asistencia para los pacientes con COVID-19 que presentan un IM con elevación del segmento ST sugiere que, tanto en China como en otros lugares, esta es una situación clínica sumamente probable (51).

Además, es importante señalar el posible solapamiento que puede darse entre la sintomatología de los síndromes coronarios agudos y la de la COVID-19. A pesar de que los síntomas de presentación predominantes de la COVID-19 son respiratorios, en una presentación de un caso se describió a un paciente de Italia con dolor torácico y alteraciones electrocardiográficas para el que se activó el laboratorio de cateterismo cardíaco. Es de destacar que se comprobó que el paciente no presentaba una coronariopatía obstructiva, sino que finalmente presentó un resultado positivo para la COVID-19 (52). A medida que el virus continúa infectando a pacientes con factores de riesgo CV significativos o con una ECV establecida, es probable que aparezcan casos de síndromes coronarios agudos en el contexto de la COVID-19. Es posible que la prevalencia real en este contexto se haya infravalorado debido a las dificultades logísticas asociadas a la limitación en la realización de pruebas y la disponibilidad del laboratorio de cateterismo cardíaco en el contexto de la epidemia. Pueden consultarse otras recomendaciones para la asistencia y manejo de los pacientes con COVID-19 en el laboratorio de cateterismo cardíaco en la declaración de orientación conjunta del *American College of Cardiology* y la *Society of Cardiovascular Angiography and Intervention* (53).

ARRITMIA CARDIACA Y PARO CARDIACO. Las arritmias cardíacas son otra manifestación CV frecuente que se describe en los pacientes con una infección de COVID-19. Aunque son inespecíficas, las palpitaciones cardíacas formaron parte de los síntomas de presentación en un 7,3% de los pacientes de una cohorte de 137 pacientes ingresados por la enfermedad COVID-19 (27). En pacientes con COVID-19 hospitalizados, se observa

ron arritmias cardíacas en un 16,7% de un total de 138 pacientes de una cohorte de China, y ello fue más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI que en los no ingresados en estas unidades (44,4% frente a 6,9%) (20). Lamentablemente, no se han publicado ni presentado todavía datos específicos sobre los tipos de arritmias que se producen en estos pacientes. La prevalencia elevada de las arritmias podría ser atribuible en parte a la alteración metabólica, la hipoxia o el estrés inflamatorio o neurohormonal en el contexto de la infección vírica en pacientes con o sin una ECV previa. Sin embargo, la aparición de taquiarritmias malignas en el contexto de una elevación de la troponina debe hacer sospechar una miocarditis subyacente (45,54).

MIOCARDIOPATÍA E INSUFICIENCIA CARDIACA. Zhou *et al.* (6) describieron que se observó una insuficiencia cardíaca en un 23,0% de los pacientes con clínica de COVID-19. Es de destacar que la insuficiencia cardíaca se observó con más frecuencia que la lesión renal aguda en esta cohorte, y fue más común en los pacientes que no sobrevivieron a la hospitalización que en los que sí lo hicieron (51,9% frente a 11,7%). Continúa sin estar claro si la insuficiencia cardíaca se debe sobre todo a un agravamiento de una disfunción ventricular izquierda preexistente o a una miocardiopatía de nueva aparición (debida a miocarditis o a una miocardiopatía de estrés) (55). También debe contemplarse la posibilidad de una insuficiencia cardíaca derecha y una hipertensión pulmonar asociada, en especial en el contexto de una enfermedad pulmonar parenquimatosa grave y un SDRA.

SHOCK CARDIOGÉNICO Y SHOCK MIXTO. La forma de presentación clínica predominante de la COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda, que puede conducir a un SDRA que se manifiesta por la presencia de opacidades de aspecto de vidrio esmerilado en las exploraciones de imagen de tórax (56) e hipoxemia. Sin embargo, pueden observarse unas manifestaciones similares en casos de edema pulmonar cardiogénico de nueva aparición o coexistente. En consecuencia, es importante tener en cuenta la posibilidad de un shock cardiogénico o cardiaco mixto más las causas pulmonares primarias de las manifestaciones respiratorias en la COVID-19. Históricamente se había utilizado un cateterismo cardíaco derecho que permitía determinar la presión capilar pulmonar enclavada para facilitar esta distinción, si bien esto ha sido eliminado de los criterios de Berlín empleados para el diagnóstico del SDRA. En vez de ello, los criterios de Berlín utilizan la cronología de los síntomas, las exploraciones de imagen con opacidades pulmonares bilaterales y la ausencia de sobrecarga de volumen, para identificar a los pacientes con un SDRA (57). En muchos casos, los niveles de péptido natriurético cerebral en suero y la ecocardiografía pueden ser útiles para esclarecer el diagnóstico (58,59). Sin embargo,

si estas exploraciones no dan resultados claros y continúa existiendo preocupación respecto a una posible presentación mixta, deberá contemplarse el uso de un cateterismo arterial pulmonar en casos seleccionados, con objeto de determinar las presiones de llenado, el gasto cardíaco y orientar la toma de decisiones clínicas, dado que el abordaje terapéutico en el SDRA es distinto del que se aplica en el shock cardiogénico. Por último, resulta crucial determinar si hay un componente cardiogénico concomitante cuando se plantea la posible conveniencia de un apoyo mecánico respiratorio y circulatorio con un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) u otra técnica, ya que ello puede comportar cambios en la elección del dispositivo (por ejemplo, canulación del ECMO venovenosa frente a venoarterial). Con independencia de ello, en las infecciones más graves con SDRA y neumonías necrosantes, el pronóstico del paciente puede ser malo incluso con el apoyo de un ECMO. En una serie de casos de 52 pacientes con COVID-19 en estado crítico, el 83,3% (5 de 6) de los pacientes que fueron tratados con ECMO no sobrevivieron. Serán necesarios nuevos estudios para determinar la utilidad del apoyo de ECMO en la COVID-19 avanzada, incluido el establecimiento de qué pacientes pueden (o no) obtener un beneficio y de si debe utilizarse una descarga del ventrículo izquierdo concomitante (60).

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. Es probable que los pacientes con infección de COVID-19 tengan un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso, y los datos de Klok *et al.* (61) sugieren que las tasas de complicaciones trombóticas pueden ser de hasta un 31% en los pacientes con COVID-19 en estado crítico. Los estudios existentes sugieren la presencia de anomalías en los parámetros de la coagulación en los pacientes con la enfermedad COVID-19 grave hospitalizados (62,63). En un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico de China, las concentraciones elevadas de dímero D (>1 g/l) mostraron una asociación intensa con la mortalidad intrahospitalaria, incluso después de aplicar un ajuste multivariable (*odds ratio*: 18,4; IC del 95%: 2,6 a 128,6; $p = 0,003$) (6). En otro estudio en el que se comparó a pacientes que habían sobrevivido a la COVID-19 con otros que habían fallecido por esta causa, los no supervivientes presentaron unas concentraciones significativamente mayores de dímero D y de productos de degradación de la fibrina, y un 71,4% de los no supervivientes cumplieron los criterios clínicos de una coagulación intravascular diseminada durante el curso de su enfermedad (62). Además de la coagulación intravascular diseminada, los pacientes en estado crítico con una inmovilización prolongada presentan de manera inherente a ello un riesgo elevado de tromboembolismo venoso. La inflamación vascular puede contribuir también a producir un estado de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial en estos pacientes. En el

TABLA 3 Tratamientos antivirales que se están estudiando actualmente para la COVID-19: posibles interacciones cardiovasculares y toxicidades

Tratamiento antiviral	Identificadores de Clinicaltrials.gov	Mecanismo de acción	Interacciones con clases farmacológicas CV	Efectos adversos CV
Remdesivir	NCT04302766 NCT04280705 NCT04292899 NCT04292730 NCT04315948 NCT04321616	Inhibidor análogo de nucleótido de ARN-polimerasas dependientes de ARN	ND	Desconocidos
Ribavirina	NCT04276688 NCT00578825	Inhibe la replicación de los virus de ARN y de ADN	Anticoagulantes*	Anemia hemolítica inducida por fármacos. Evitar el uso en pacientes con una cardiopatía significativa/inestable
Lopinavir/ritonavir	NCT04252885 NCT04275388 NCT04276688 NCT04286503 NCT04307693 NCT04261907 NCT02845843 NCT04321174 NCT04295551 NCT04315948 NCT04251871 NCT00578825 NCT04328012 NCT04321993	El lopinavir es un inhibidor de la proteasa; el ritonavir inhibe el metabolismo a través del CYP3A, con lo que aumenta las concentraciones de lopinavir	Antiagregantes plaquetarios* Anticoagulantes* Estatinas* Antiarrítmicos*	Alteración de la conducción cardiaca: prolongación del intervalo QTc, bloqueo AV de alto grado, <i>torsade de pointes</i> ; aumento del colesterol en suero

En la **tabla 5** se resumen las recomendaciones específicas en el contexto de las interacciones farmacológicas * Indica interacciones de la clase farmacológica.
AV = auriculoventricular; ADN = ácido desoxirribonucleico; ARN = ácido ribonucleico; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

contexto de los pacientes con COVID-19 en estado crítico que presentan un deterioro del estado clínico evidenciado por la presencia de hipoxia o de inestabilidad hemodinámica, es preciso considerar la posibilidad de una enfermedad tromboembólica. Los datos retrospectivos de 97 pacientes con una COVID-19 grave, la mayor parte de los cuales recibieron una dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular en el contexto de una coagulopatía inducida por sepsis, sugieren que en esos pacientes la anticoagulación puede asociarse a una tasa de mortalidad inferior (64). Sin embargo, no se conoce aún la pauta tromboprolifáctica óptima para los pacientes hospitalizados por una enfermedad relacionada con la COVID-19. En consecuencia, deben observarse las recomendaciones de estrategias avaladas por las guías actuales (65). Dadas las interacciones farmacológicas existentes entre algunos tratamientos antivirales y los anticoagulantes orales directos, es probable que se previera el uso de heparinas de bajo peso molecular o de heparina no fraccionada, con o sin una profilaxis mecánica, en los pacientes hospitalizados con una enfermedad aguda.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y COVID-19: INTERACCIONES Y CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES

Los datos relativos a los tratamientos antivirales y otras estrategias terapéuticas, así como los de sus posibles interacciones con las medicaciones CV y las toxicidades CV, se resumen en las **tablas 3 a 5**. Aunque en la actualidad no

hay ningún tratamiento eficaz específico para la COVID-19, se están investigando activamente varios productos farmacológicos. A la vez que se estudian estos fármacos, es importante examinar los posibles efectos secundarios CV y las interacciones con otros fármacos CV.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL. Los antivirales están en primera línea de las medicaciones que se están estudiando para el tratamiento de la COVID-19 y en la **tabla 3** se indican los números de identificación de los ensayos clínicos de cada uno de ellos. La ribavirina y el remdesivir son 2 de estos fármacos que se unen al lugar activo en la ARN-polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 (66), mientras que el lopinavir/ritonavir inhibe la replicación del virus ARN y la evidencia existente indica que hay un efecto sinérgico *in vitro* con la ribavirina (67). La ribavirina y el lopinavir/ritonavir se están investigando en ensayos clínicos en la COVID-19 y se han utilizado desde hace años como componentes del tratamiento de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana, respectivamente (68,69). Mientras que la ribavirina no tiene una toxicidad CV directa caracterizada, el lopinavir/ritonavir puede causar una prolongación del intervalo QT o del intervalo PR, sobre todo en pacientes que presentan una anomalía (QT largo) en la situación inicial o en los que tienen un riesgo de sufrir anomalías de la conducción cardiaca, incluidos los que toman otros fármacos que prolongan el QT (69). Tanto la ribavirina como el lopinavir/ritonavir tienen potencial de afectar a la posología de los anticoagulantes: la ribavirina tiene unos

efectos variables sobre la posología de la warfarina (70) y el lopinavir/ritonavir puede requerir una reducción de la dosis o evitar los fármacos metabolizados a través del CYP3A como el rivaroxabán y el apixabán (71,72).

El lopinavir/ritonavir puede influir también en la actividad de los inhibidores de P2Y₁₂ a través de una inhibición del CYP3A4, lo cual da lugar a una disminución de las concentraciones séricas de metabolitos activos del clopidogrel y el prasugrel y a un aumento de las concentraciones séricas de ticagrelor. El metabolito activo del clopidogrel lo forma en su mayor parte el CYP2C19, pero hay otras varias enzimas del CYP que contribuyen a ello, incluidos el CYP1A2, 2B6 y 3A (73,74). Dado el aumento de las concentraciones de ticagrelor en suero con estos fármacos (75,76), en Estados Unidos y Canadá se desaconseja el empleo concomitante con ticagrelor debido al mayor riesgo de hemorragia. En cambio, la evidencia existente indica que el clopidogrel puede no aportar siempre una inhibición de la agregación plaquetaria suficiente en presencia de una administración concomitante de ritonavir, mientras que esto no sucedió en el caso del prasugrel determinado mediante el análisis VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, San Diego, California, Estados Unidos) (73,74). Si es necesaria una inhibición de P2Y₁₂ durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir, puede usarse prasugrel; sin embargo, en el caso de que esté contraindicado (es decir, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, índice de masa corporal bajo o hemorragia patológica activa), puede considerarse la posible conveniencia de utilizar un enfoque guiado por análisis (por ejemplo, ensayos de la función plaquetaria P2Y₁₂) con el uso de antiagregantes plaquetarios alternados. Se ha presentado una información detallada acerca del cambio de inhibidores de P2Y₁₂ en otra publicación (77). Por último, el metabolismo del cangrelor, un inhibidor de P2Y₁₂ de administración intravenosa, es independiente de la función hepática, por lo que no es de prever que haya interacciones farmacológicas (78).

Los inhibidores de la β -hidroxi- β -metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) tienen también un potencial de interacción con la combinación de lopinavir/ritonavir y pueden causar una miopatía debido a la elevación de las concentraciones de las estatinas cuando se administran junto con esta medicación. En concreto, la lovastatina y la simvastatina están contraindicadas en administración conjunta con lopinavir/ritonavir debido al riesgo de rabdomiólisis. Otras estatinas, como la atorvastatina y la rosuvastatina, deben administrarse a la dosis más baja posible, pero sin superar la dosis máxima indicada en el prospecto mientras se emplea lopinavir/ritonavir (69).

El remdesivir es un fármaco en fase de investigación que se ha evaluado anteriormente en la epidemia del virus Ébola y que se está estudiando actualmente en pa-

cientes con COVID-19. Este medicamento está siendo proporcionado en la actualidad por Gilead Sciences, Inc. (Foster City, California, Estados Unidos) para su empleo en ensayos clínicos y en uso compasivo. Aunque no se han descrito todavía de forma amplia las toxicidades CV y las interacciones farmacológicas, en la evaluación previa de este fármaco durante el brote epidémico de Ébola se observó la aparición de hipotensión y de un paro cardíaco posterior tras la administración de la dosis de carga en 1 paciente (de un total de 175) (79).

OTROS TRATAMIENTOS. En la **tabla 4** se presenta la información relativa a otros tratamientos que se están estudiando para la COVID-19 (junto con los códigos de identificación en ClinicalTrials.gov). Además de los medicamentos antivirales, en la actualidad se están investigando numerosos fármacos inmunomoduladores y medicaciones secundarias para la prevención de las complicaciones que podrían surgir como consecuencia de la COVID-19. La cloroquina, que se ha empleado como fármaco antimalárico, bloquea la infección vírica al aumentar el pH endosómico necesario para la fusión de virus y célula, y en estudios *in vitro* se ha demostrado que tiene una actividad inhibidora en el SARS-CoV-2 (80,81). La cloroquina y el producto estrechamente relacionado con ella, la hidroxicloroquina, tienen un potencial de causar una toxicidad miocárdica intermedia o tardía. Entre los factores de riesgo se encuentran la exposición de larga duración (> 3 meses), el uso de dosis por peso elevadas, la presencia de una enfermedad cardíaca preexistente y la insuficiencia renal (82). La toxicidad cardíaca de la cloroquina se manifiesta por una miocardiopatía restrictiva o dilatada o por alteraciones de la conducción que se cree que se deben a una inhibición intracelular de las enzimas lisosómicas en el miocito (82,83). Además, como consecuencia de los efectos de la cloroquina en la inhibición de la CYP2D6, los betabloqueantes que son metabolizados a través del CYP2D6 (como metoprolol, carvedilol, propranolol o labetalol) pueden aumentar de concentración y requerir una supervisión cuidadosa de los cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. Por último, ambos fármacos se asocian a un riesgo condicional de *torsade des pointes* en los pacientes con anomalías electrofisiológicas o con un uso concomitante de fármacos que prolonguen el intervalo QT. La exposición de corta duración a estos fármacos, como la que sería de prever en el tratamiento de la COVID-19, comporta un riesgo inferior de estos efectos secundarios que dependen de la duración de la administración.

La metilprednisolona es otro fármaco que está siendo investigado y que se emplea actualmente para tratar los casos graves de COVID-19 en los que se produce como complicación un SDRA (49). En un análisis retrospectivo realizado en pacientes con COVID-19 que presentaron un

TABLA 4 Otros tratamientos que se están estudiando en la COVID-19: posibles interacciones cardiovasculares y toxicidades

Tratamiento	Identificadores de ClinicalTrials.gov	Mecanismo de acción	Interacciones farmacológicas CV	Efectos adversos CV
Anakinra	NCT04341584 NCT04339712 NCT04330638	Señuelo de IL-1Ra humano recombinante. Bloquea la IL-1 α y la IL-1 β . La sobreproducción de IL-1 β se asocia a la patogenia del síndrome de activación de macrófagos.	Ninguna	Ninguna
Bevacizumab	NCT04275414	Los pacientes con COVID-19 pueden presentar concentraciones elevadas de VEGF. Inhibe el VEGF y reduce la permeabilidad vascular y el edema pulmonar.	Ninguna	Toxicidad miocárdica directa frente a exacerbación de la miocardiopatía subyacente Hipertensión grave Eventos tromboembólicos
Cloroquina/ hidroxicloroquina	NCT04303507 NCT04307693 NCT04318444 NCT04341493 NCT04316377 NCT04333654 NCT04322123 NCT04307693 NCT04261517 NCT04341727 NCT04328961 NCT04321278 NCT04342169 NCT04332835 NCT04332991 NCT04315948 NCT04334967 NCT04321993 NCT04342221 NCT04321616 NCT04338698 NCT04315896 NCT04328012 NCT04330586	Altera el pH endosómico necesario para la fusión de virus y célula e interviene en la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2.	Antiarrítmicos*	Toxicidad miocárdica directa frente a exacerbación de la miocardiopatía subyacente Alteración de la conducción cardiaca: bloqueo AV, bloqueo de rama del haz, prolongación del intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , taquicardia/fibrilación ventricular
Colchicina	NCT04322682 NCT04326790 NCT04322565	Propiedades antiinflamatorias que podrían inhibir el ciclo patogénico del SARS-CoV-2 al contrarrestar el ensamblaje del inflammasoma NLRP3 y (con menor probabilidad) inhibir la endocitosis vírica en las células miocárdicas y respiratorias.	CA no DHP* Estatinas* Antiarrítmicos*	Ninguno
Eculizumab	NCT04288713	Inhibe la activación del complemento e impide la formación del complejo de ataque a la membrana.	Ninguna	Hipertensión o hipotensión, taquicardia, edema periférico
Fingolimod	NCT04280588	Inhibe los linfocitos a través de la regulación de la esfingosina-1 fosfato.	Antiarrítmicos*	Hipertensión, bloqueo AV de primer y segundo grado (contraindicado en el bloqueo AV de alto grado y en el síndrome del nódulo sinusal enfermo), bradicardia, prolongación del intervalo QTc (contraindicado si el intervalo QTc es \geq 500 ms) Contraindicado después de un infarto de miocardio, angina inestable, ACV/AIT, ICAD en los 6 meses previos
Interferón-alfa, beta	NCT04275388 NCT04273763 NCT04276688 NCT04293887 NCT04251871 NCT04320238 NCT02845843 NCT04291729 NCT04315948	Activación inmunitaria.	Warfarina	Toxicidad miocárdica directa frente a exacerbación de la miocardiopatía subyacente Se han descrito casos de: hipotensión, arritmia, miocardiopatía, infarto de miocardio
Pirfenidona	NCT04282902	Capacidad de acción antifibrosa, posible inhibición de la IL-1 β y la IL-4 con objeto de reducir la tormenta de citocinas y la fibrosis pulmonar resultante.	Ninguna	Ninguno

Continúa en la página siguiente.

TABLA 4 Continuación

Tratamiento	Identificadores de Clinicaltrials.gov	Mecanismo de acción	Interacciones farmacológicas CV	Efectos adversos CV
Metilprednisolona	NCT04273321 NCT04244591 NCT04323592	Modifica la expresión génica, con lo que reduce la inflamación.	Warfarina	Retención de líquidos Alteraciones electrolíticas Hipertensión
Sarilumab	NCT04324073 NCT04327388 NCT04322773	Se une a los IL-6R tanto solubles como ligados a la membrana e inhibe la señalización, lo cual podría ayudar a mitigar la tormenta de citocinas.	Antiagregantes plaquetarios* Anticoagulantes* Estatinas* Antiarrítmicos*	Desconocidos
Tocilizumab	NCT04306705 NCT04335071 NCT04331808 NCT04310228 NCT04339712 NCT04330638	Inhibe el receptor de IL-6.	Antiagregantes plaquetarios* Anticoagulantes* Estatinas* Evolocumab Betabloqueantes* Antiarrítmicos*	Hipertensión Aumento del colesterol en suero
Ácido tranexámico	NCT04338126 NCT04338074	La reducción de la conversión del plasminógeno en plasmina podría reducir la infectividad y la virulencia del virus.	Ninguna	Se han descrito casos de trombosis y tromboembolismo venosos y arteriales, incluida la oclusión de arterias/venas retinianas Utilizar con precaución en los pacientes con una enfermedad cardiovascular o cerebrovascular no corregida, debido a las complicaciones de trombosis

En la **tabla 5** se resumen las recomendaciones específicas en el contexto de las interacciones farmacológicas * Indica interacciones de la clase farmacológica.
ICAD = insuficiencia cardíaca aguda descompensada; ACV = accidente cerebrovascular; IL = interleucina; NLRP3 = proteína receptora del tipo del dominio de unión de nucleósidos 3; CA no DHP = calcioantagonista no dihidropiridínico; AIT = accidente isquémico transitorio; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

SDRA se demostró que el uso de metilprednisolona se asociaba a una disminución de la mortalidad (28). Se sabe que los corticoides causan retención de líquidos, alteraciones electrolíticas e hipertensión como efectos CV directos, y también que pueden interactuar con la warfarina a través de un mecanismo que no se ha descrito todavía. Se recomienda a los clínicos que mantengan presente estas posibles interacciones farmacológicas.

El ibuprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, se emplea a menudo como parte del tratamiento de los pacientes con enfermedades víricas. Sin embargo, hay evidencias testimoniales recientes que han hecho aumentar la preocupación por la posibilidad de que el empleo de ibuprofeno pueda contribuir a causar la enfermedad grave en los pacientes con COVID-19 (84). Aunque los datos al respecto son limitados, una de las teorías que se están barajando es que el ibuprofeno pueda interferir en la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección. En consecuencia, al menos de forma preliminar, en este mecanismo conducente a una peor evolución en los pacientes tratados con ibuprofeno no parece intervenir el sistema CV.

Por último, la debilitación del paciente como consecuencia de una COVID-19 grave puede comportar dificultades en la administración de las medicaciones CV ordinarias, que van del tratamiento antiagregante plaquetario a los betabloqueantes, con lo cual se pone en riesgo de sufrir un mayor deterioro del estado clínico a los pacientes que ya presentan una cardiopatía isquémica o una insuficiencia cardíaca o tienen riesgo de sufrirlas.

o una insuficiencia cardíaca o tienen riesgo de sufrirlas.

ACE2 Y POSIBLES CONSECUENCIAS TERAPÉUTICAS.

Dado que el receptor de ACE2 es el mecanismo de entrada del SARS-CoV-2, hay algunos datos que sugieren que los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) pueden producir un aumento de la ACE2 y aumentar con ello la susceptibilidad al virus (**figura 1**) (5). En cambio, otros estudios muestran que los inhibidores de la ECA/ARA pueden potenciar la función protectora pulmonar de la ACE2, reduciendo con ello las concentraciones de angiotensina II a través de su conversión en angiotensina (1-7, 85-87). Así pues, no están claras las consecuencias terapéuticas del uso de un tratamiento con un inhibidor de la ECA/ARA durante la infección de COVID-19. Globalmente, los datos existentes son insuficientes para sugerir cualquier posible conexión de mecanismo de acción en la que intervenga el tratamiento con inhibidores de la ECA/ARA en relación con el hecho de contraer la COVID-19 o con la gravedad de la enfermedad una vez contraída la infección.

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

EQUIPOS DE PROTECCIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD CV. En la **Ilustración central** se indican las consideraciones clave a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes durante la actual pandemia

TABLA 5 Recomendaciones relativas a la posología y ajustes de dosis en el contexto de las interacciones farmacológicas

Tratamiento	Interacción específica	MDA de la interacción farmacológica y ajustes de dosis específicos	Otras observaciones	
Cloroquina / hidroxicloroquina	Betabloqueantes Metoprolol, carvedilol, propranolol, labetalol	Inhibición del CYP2D6: Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los betabloqueantes		
	Antiarrítmicos Prolongación del intervalo QT	Intensificación de la prolongación del intervalo QTc	Supervisar el ECG	
	Digoxina	Inhibición de la glucoproteína P: Puede ser necesaria la reducción de la dosis de digoxina	Supervisar las concentraciones de digoxina	
Colchicina	CA no DHP Verapamilo Diltiazem	Inhibición del CYP3A4 y de la glucoproteína P por los CA: Véanse las recomendaciones de reducción de la dosis según la pauta posológica en el prospecto del medicamento.	Supervisar la posible aparición de signos de toxicidad de la colchicina.	
	Estatinas Simvastatina Atorvastatina Fluvastatina Lovastatina Pravastatina	Posible inhibición del CYP3A4 o deterioro de la excreción: No se recomiendan reducciones de dosis específicas para las estatinas	Supervisar la posible aparición de dolor y/o debilidad muscular con el tratamiento concomitante	
	Antiarrítmicos Digoxina	Inhibición de la glucoproteína P: Puede ser necesaria la reducción de la dosis de digoxina	Supervisar las concentraciones de digoxina	
Fingolimod	Medicaciones que causan bradicardia Betabloqueantes, calcioantagonistas, ivabradina	La inhibición de la esfingosina-1-fosfato en los miocitos auriculares puede reducir la conducción AV; si es necesaria la administración conjunta, se recomienda una monitorización continua del ECG durante una noche tras la administración de la primera dosis	Suspender el uso de medicaciones causantes de un bloqueo del nódulo AV si es posible.	
	Antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT Antiarrítmicos de clase Ia Antiarrítmicos de clase III	No utilizarlos conjuntamente	Supervisar el ECG	
Interferón-alfa, beta	Warfarina	Mecanismo de acción desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis	Supervisar el INR	
Lopinavir/ritonavir	Anticoagulantes Apixabán Edoxabán Rivaroxabán Warfarina	Inhibición del CYP3A4 y de la glucoproteína P: Apixabán: administrado a un 50% de la dosis (no administrarlo si se requieren 2,5 mg dos veces al día) Rivaroxabán: no debe utilizarse conjuntamente Inhibición de la glucoproteína P: Edoxabán: no debe utilizarse conjuntamente Inducción del CYP2C9 (99): Puede reducir la concentración sérica de warfarina	El dabigatrán y la warfarina pueden administrarse con precaución Supervisar el INR con la warfarina	
	Antiagregantes plaquetarios Clopidogrel Ticagrelor	Inhibición del CYP3A4: Reducción del metabolito activo del clopidogrel. No utilizarlo conjuntamente Aumento del efecto del ticagrelor; no utilizarlo conjuntamente	Según la evidencia limitada existente, recomendar el prasugrel si no hay contraindicaciones	
	Estatinas Atorvastatina Rosuvastatina Lovastatina Simvastatina	Inhibición del OATP1B1 y la BCRP: Rosuvastatina: ajuste de la dosis hasta la dosis máxima de 10 mg/día Inhibición del CYP3A4 o inhibición relacionada con transportador: Atorvastatina: ajustar a la dosis máxima de 20 mg/día Lovastatina y simvastatina: no utilizarlas conjuntamente	Empezar con la dosis más baja posible de rosuvastatina y atorvastatina y ajustar luego la dosis al alza Puede contemplarse el uso de pitavastatina y pravastatina	
	Antiarrítmicos Medicación que prolonga el intervalo QT Digoxina Ranolazina	Intensificación de la prolongación del intervalo QTc Inhibición de la glucoproteína P: Considerar la posible conveniencia de reducir la posología de la digoxina en un 30%-50% Inhibición del CYP3A4 Ranolazina: no utilizarla conjuntamente	Supervisar el ECG Supervisar la concentración de digoxina	
		Ivabradina	Inhibición del CYP3A4: No utilizarlos conjuntamente	
Metilprednisolona	Anticoagulantes Warfarina	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis	Supervisar el INR	
Remdesivir	ND	Posible inductor del CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 No se recomienda ningún ajuste de la dosis	ND	
Ribavirina	Anticoagulantes Warfarina	Mecanismo de acción desconocido: Puede ser necesario un aumento de la dosis	Supervisar el INR	

Continúa en la página siguiente.

TABLA 5 Continuación

Tratamiento	Interacción específica	MDA de la interacción farmacológica y ajustes de dosis específicos	Otras observaciones
Sarilumab	Anticoagulantes Apixabán Rivaroxabán Warfarina Antiagregantes plaquetarios Ticagrelor Clopidogrel Estatinas Simvastatina Atorvastatina Lovastatina Antiarrítmicos Amiodarona	Aumento de la expresión del CYP3A4: No se recomienda ningún ajuste de la dosis	Supervisar el INR Supervisar el ECG
Tocilizumab	Anticoagulantes Apixabán Rivaroxabán Warfarina Antiagregantes plaquetarios Ticagrelor Clopidogrel Estatinas Simvastatina Atorvastatina Lovastatina Betabloqueantes Metoprolol, carvedilol, propranolol, labetalol Antiarrítmicos Amiodarona	Pueden aumentar la expresión del CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, dando lugar a un incremento del metabolismo. No hay ninguna recomendación de ajuste de la dosis	Supervisar el INR Supervisar el ECG

AV = auriculoventricular; BCRP = proteína de resistencia al cáncer de mama; ECG = electrocardiograma; INR = índice normalizado internacional; MDA = mecanismo de acción; CA no DHP = calcioantagonista no dihidropiridínico; OATP1B1 = polipéptido de transporte de iones orgánicos 1B1.

de COVID-19. Los estudios iniciales del brote epidémico han sugerido que la transmisión se produce la mayor parte de las veces a través de las gotículas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose o estornuda. Estas pequeñas gotas pueden acabar depositándose en las mucosas expuestas o ser inhaladas a los pulmones de las personas que se encuentran en estrecha proximidad, y el virus situado en superficies puede continuar siendo activo durante varios días (88). Aunque los Centros para el Control y la Prevención de la Enfermedad de Estados Unidos habían recomendado anteriormente la aplicación de precauciones para infecciones transmitidas por el aire en la asistencia de pacientes con COVID-19, esta recomendación ha sido modificada recientemente, de manera que tan solo los pacientes a los que se practican intervenciones que generan aerosoles requieren un aislamiento para gérmenes transmitidos por el aire. Las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en lo relativo a los equipos de protección personal (EPI) coinciden en que son necesarias las precauciones de contacto estándares, con mascarilla facial, protección ocular, bata y guantes (53). Si se dispone de ellas, se prefiere el uso de mascarillas.

Además, cuando se llevan a cabo ciertas intervenciones que generan aerosoles, como la ecocardiografía trans-

esofágica, la intubación endotraqueal, la reanimación cardiopulmonar y la ventilación con Ambú, puede ser necesario el uso de EPI adicionales, incluidas las máscaras controladas o con purificador de aire. Debe contemplarse la aplicación de medidas completas de prevención y control de infecciones específicas para las especialidades de cardiología intervencionista teniendo en cuenta la presencia de la epidemia de COVID-19. Estas intervenciones se asocian a un riesgo pequeño pero cuantificable de complicaciones y de deterioro del paciente. En caso de paro cardíaco, las medidas de reanimación cardiopulmonar que dan lugar a la presencia de patógenos aerosolizados podrían comportar una amplia diseminación de partículas víricas a los clínicos, los profesionales de la salud y otros pacientes. Una medida que puede ser útil para la protección de los profesionales de la salud en el contexto de un paro cardíaco y la aplicación de compresiones torácicas, es el uso de dispositivos de compresión mecánica externa para reducir al mínimo el contacto directo con los pacientes infectados. Otra consideración importante para el laboratorio de cateterismo es la limpieza apropiada, tras la intervención, de todo el equipo susceptible de haberse contaminado con el SARS-CoV-2. El tiempo de inactividad necesario para la limpieza puede afectar gravemente a la disponibilidad de tratamientos que requieran el uso de un laboratorio de cateterismo para otros pacientes. En consecuencia, muchos

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consideraciones a tener en cuenta respecto a los pacientes, los profesionales de la salud y los sistemas de salud durante la pandemia de la COVID-19

Driggin, E. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71.

Consideraciones clave a tener en cuenta respecto a los pacientes con una enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, los pacientes sin ECV y los profesionales de la salud y los sistemas de asistencia de salud en el contexto del brote epidémico de enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19). CV = cardiovascular; EPI = equipo de protección personal.

hospitales están reduciendo al mínimo o cancelando las intervenciones electivas durante la fase de crecimiento del brote. Otra consideración a tener en cuenta es el hecho de que los laboratorios de cateterismo y los quirófanos están configurados habitualmente con una ventilación de presión positiva y en centros de China se ha descrito la conversión de estas instalaciones en zonas de aislamiento de presión negativa durante la epidemia de COVID-19 (89). En este ámbito, aportarán próximamente orientación y recomendaciones las comunidades médicas de cardiología intervencionista, como el *American College of Cardiology* y la *Society of Cardiovascular Angiography and Intervention* (53).

En la **figura 3** se presenta una información clave que resume las consideraciones a tener en cuenta en la prevención de la infección de los profesionales de la salud CV de manera resumida en una infografía. En términos gene-

rales, dado que los profesionales de la salud CV están en primera línea en el tratamiento de pacientes con infección de COVID-19, deben aplicarse todas las medidas posibles para reducir el riesgo de exposición (90). Los profesionales de la salud tienen un riesgo elevado de contraer la infección por este virus, como han puesto de manifiesto Wu *et al.* (16), que señalaron que 1716 de las 44.672 personas infectadas (3,8%) fueron profesionales de la salud. Este hecho resalta la necesidad de una autoprotección con EPI antes de atender a pacientes que puedan haber estado expuestos a la COVID-19 y constituye otro motivo para retrasar las intervenciones electivas. En los hospitales docentes, es imprescindible reducir al mínimo la exposición en las personas en formación y en el personal no esencial (por ejemplo, estudiantes de medicina), no solo por su propia seguridad y la de los pacientes, sino también para la conservación de EPI y para

FIGURA 3 Consideraciones a tener en cuenta respecto a la COVID-19 en los profesionales de la salud cardiovascular según la especialidad



Infografía con consideraciones importantes relativas a la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) para los profesionales de la salud cardiovascular según la especialidad. AVCA = apoyo vital cardíaco avanzado; RCP = reanimación cardiopulmonar; ICP = intervención coronaria percutánea; EPI = equipo de protección personal; ETE = ecocardiografía transesofágica.

TABLA 6 Consideraciones a tener en cuenta respecto a los profesionales de la salud cardiovascular y los sistemas de salud en cuanto a la COVID-19 y la ECV

Profesional de la salud	Sistemas de Salud
Visitas virtuales/telemedicina para el triaje y el manejo de los pacientes, cuando ello sea viable	Proporcionar y ampliar el conocimiento y la infraestructura para visitas virtuales/telesalud
Adherencia a lo indicado por las guías para un uso óptimo de los EPI	Preparar EPI suficientes para las familias de los pacientes y para el personal sanitario
Autonotificación de los síntomas, si los hay, y detención de la actividad como profesional de la salud en el caso de que aparezcan síntomas	Mejorar la educación sanitaria de los pacientes y del público general por lo que respecta a las indicaciones para la cuarentena frente a las de acudir al hospital
Limitar las intervenciones electivas (es decir, ecocardiografía, cateterismo cardiaco) si no son de urgencia/emergencia	Mejorar la disponibilidad de las pruebas diagnósticas para poder conseguir una contención apropiada

EPI = equipo de protección personal; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

evitar un aumento innecesario en el número de vectores asintomáticos. Por último, la transmisión entre los propios profesionales de la salud constituye también una notable preocupación, sobre todo en el contexto de una logística de urgencia o limitada o cuando se llegue a una situación de escasez de los EPI.

TRIAJE DE LOS PACIENTES CV Y VISITAS. Hay numerosas consideraciones específicas respecto a la asistencia de los pacientes CV que deben tenerse en cuenta para reducir

al mínimo el riesgo de transmisión de la COVID-19 a pacientes y profesionales de la salud; dichas consideraciones se presentan en la [tabla 6](#). Un mecanismo importante para facilitar la prevención de la transmisión es el empleo de la telemedicina. Esta tecnología, que es utilizada ya por numerosos sistemas de asistencia sanitaria grandes de todo el mundo, es ideal para las crisis de salud pública puesto que permite realizar un triaje de los pacientes al tiempo que se reduce al mínimo la exposición de estos y de los profesionales de la salud a una posible infección. Además, la telemedicina brinda una oportunidad para que los pacientes sean evaluados por especialistas de los que de otro modo no podría disponerse. Aunque en la actualidad existen obstáculos para una aplicación generalizada de la telemedicina, como son la coordinación de las exploraciones en los pacientes que son considerados de alto riesgo en el triaje, es probable que esta tecnología resulte importante para fomentar la contención del virus (91). Otros principios esenciales son los de reducir al mínimo las interacciones personales no esenciales/no urgentes entre profesionales de la salud y pacientes, en la mayor medida posible (es decir, distanciamiento social) y limitar el uso electivo de técnicas de cateterismo cardiaco, quirófano y ecocardiografía. Si estas técnicas son necesarias, deberá mantenerse en el mínimo posible la cantidad de personal necesario para ellas.

TABLA 7 Consideraciones clave de las guías de sociedades CV respecto a la ECV y la COVID-19

Sociedad/Guía (número de la referencia)	Recomendaciones clave
<i>ACC Clinical Guidance</i> (93)	Establecer protocolos para el diagnóstico, triaje, aislamiento de los pacientes con COVID-19 que presentan ECV o complicaciones CV Elaborar protocolos específicos para el infarto agudo de miocardio (es decir, ICP y CABG) durante el brote de la COVID-19
<i>ESC Council on Hypertension Statement on COVID-19</i> (94)	La evidencia existente es insuficiente por lo que respecta a la preocupación por la seguridad del tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA en los pacientes con COVID-19 Las recomendaciones actuales consisten en continuar con el tratamiento de inhibidor de la ECA o ARA puesto que no hay evidencia suficiente para interrumpir este tratamiento a causa de esta infección
<i>European Society of Hypertension</i> (95)	Los pacientes con hipertensión deben recibir tratamiento con inhibidores de la ECA y ARA según lo establecido en la guía de ESC/ESH de 2018 a pesar de que presenten la infección de la COVID-19 (102) En caso de shock, los profesionales de la salud deberán continuar o suspender el tratamiento con los inhibidores de la ECA o los ARA de forma individualizada en cada paciente
<i>Hypertension Canada</i> (96)	Los pacientes con hipertensión deben continuar con su pauta médica domiciliaria para el control de la presión arterial
<i>Canadian Cardiovascular Society</i> (97)	Se recomienda claramente continuar con el tratamiento de inhibidores de la ECA, ARA o ARNI en los pacientes con COVID-19
<i>Internal Society of Hypertension</i> (98)	Avala la declaración de la ESC sobre la hipertensión

ACC = American College of Cardiology; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ARNI = inhibidor de los receptores de angiotensina y de neprilisina; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; ESC = European Society of Cardiology; ICP = intervención coronaria percutánea; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS SISTEMAS DE SALUD Y EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CV SIN INFECCIÓN

LIDERAZGO SOCIAL CV. Recientemente, como consecuencia de la posible preocupación por la salud de los profesionales de la salud CV y los investigadores, y con objeto de evitar el agravamiento de la epidemia de COVID-19, el *American College of Cardiology* ha tomado la decisión sin precedentes, pero apropiada, de cancelar el congreso de las Scientific Sessions de 2020. De igual modo, se han cancelado o pospuesto diversos congresos médicos en todo el mundo (92). Además, dadas las claras consecuencias de esta pandemia en la asistencia CV, numerosas sociedades médicas han intervenido ya con documentos de orientación, que se resumen en la [tabla 7](#). El *Clinical Bulletin* del *American College of Cardiology* ha presentado un resumen clínico práctico acerca de las consecuencias clave y recomendaciones para la asistencia CV de pacientes con COVID-19 (93). Los documentos del Consejo de Hipertensión de la *European Society of Cardiology* y la *European Society of Hypertension* reconocen las dudas existentes respecto al tratamiento con inhibidores de la ECA y ARA en el contexto de pacientes con COVID-19 (94,95). Estas sociedades, al igual que otras varias, se muestran de acuerdo en que sería crucial disponer de más datos para informar las decisiones sobre el

ajuste de las pautas de tratamiento con estos fármacos en el contexto de la presente epidemia (96-98). Para continuar avanzando, estas importantes sociedades médicas CV, entre otros grandes grupos de médicos y sistemas de salud, serán aliados cruciales para avanzar en la generación de conocimiento y en la asistencia CV de los pacientes infectados por este virus.

PREPARACIÓN PARA LAS OLEADAS DE PACIENTES EN LOS HOSPITALES Y PRIORIZACIÓN DE LA ASISTENCIA PARA LOS PACIENTES CRÍTICOS.

Es necesario un paquete integral de medidas para que los sistemas hospitalarios se preparen de forma completa para la COVID-19 (tabla 5). Debe preverse un aumento importante de pacientes con COVID-19. Al mismo tiempo, es preciso mantener los medios necesarios para afrontar los servicios de salud general para enfermedades agudas y enfermedades crónicas graves. Concretamente, por lo que respecta a la asistencia CV, a medida que aumente la epidemia, los hospitales pueden dar prioridad al tratamiento de los pacientes graves y de alto riesgo, y aplicar una política para evitar que el sistema de asistencia sanitaria se vea superado por personas "sanas preocupadas". Dada la preocupación existente por la posibilidad de que se supere la capacidad de los hospitales, será necesario elaborar protocolos específicos para la asistencia de los pacientes CV mientras se preservan los recursos de hospitalización limitados y se reduce al mínimo la exposición de los profesionales de la salud y de los pacientes. Se han publicado estudios unicéntricos en los que se han desarrollado vías alternativas para abordar el IM con elevación del segmento ST en el contexto de la crisis de la COVID-19, como el uso de un tratamiento fibrinolítico si se prevén retrasos en la aplicación de la intervención coronaria percutánea primaria cuando la capacidad o el personal disponibles para el laboratorio de cateterismo de los hospitales sean insuficientes (51). Un reciente estudio de China sugiere también retrasos sustanciales en el tiempo puerta-dispositivo en los casos de IAMCEST aparecidos durante el brote de la COVID-19 (99). Además, probablemente será necesaria una reorientación de las UCI cardíacas para convertir las UCI médicas destinadas a atender a pacientes con COVID-19, pero ello puede limitar la calidad de la asistencia de especialidad para los pacientes CV. Dada la necesidad de camas de UCI tras la cirugía cardíaca, puede ser necesario plantear de manera preferente un enfoque de tratamiento médico o de intervención percutánea en situaciones de urgencia que no permiten espera (por ejemplo, intervención coronaria percutánea en vez de cirugía de bypass arterial coronario o soluciones de implante percutáneo de válvulas en vez de intervenciones quirúrgicas para ello) con objeto de reducir al mínimo la utilización de camas de UCI. Por otra parte, como se ha mencionado, el uso apropiado y la selección cuidadosa de

los pacientes en los que es apropiado el uso de ECMO, así como la existencia de protocolos establecidos para el uso de ECMO en pacientes con COVID-19 son estrategias importantes a tener en cuenta (60).

NECESIDAD DE FORMACIÓN. Deberá alcanzarse una amplia difusión y un libre acceso a la información relativa a la evidencia más actualizada existente sobre el manejo y tratamiento de los pacientes con COVID-19, que deberá presentarse en formatos ilustrativos (por ejemplo, infografías) que mejoren el conocimiento y la comprensión del tema por parte del público. La comunicación fluida y sin obstáculos entre los profesionales de la salud y los hospitales es de capital importancia para combatir de manera efectiva la pandemia. La asistencia de los pacientes con COVID-19 requerirá el conocimiento experto de muchos servicios de especialidad, incluidos los de neumología/cuidados críticos, enfermedades infecciosas, cardiología, cirugía, farmacia y administración hospitalaria, entre otros. Se deberán poner en común en toda la comunidad de asistencia sanitaria las estrategias óptimas de control de la infección y de tratamiento para la COVID-19. En consecuencia, será preciso aplicar todas las medidas necesarias para proporcionar una información clara y sin ambigüedades a los pacientes y los encargados de la toma de decisiones, combatiendo los mitos y las falsas noticias que puedan generar pánico o un falso optimismo. A medida que avance, día a día, la base de evidencia existente sobre la COVID-19 y su tratamiento, debe producirse una difusión de información exacta en tiempo real.

RETOS ÉTICOS. El desafío sin precedentes que representa la COVID-19 ha planteado dilemas éticos novedosos y enormes que afectan a cuestiones que van desde las decisiones políticas (por ejemplo, centrarse en la contención o mitigación o hacerlo en la inmunidad poblacional) hasta los dilemas clínicos (por ejemplo, considerar a todos los pacientes por igual o bien realizar un triaje en función de la edad, las comorbilidades y el pronóstico previsto, de manera similar a lo que se hace en otras situaciones de catástrofe). Será esencial una interacción estrecha entre defensores de los pacientes, funcionarios de la administración y políticos, así como grupos de médicos, administradores de hospitales y otros líderes sociales, para afrontar estos retos éticos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La pandemia de la COVID-19 ha afectado a centenares de miles de pacientes y comporta una importante amenaza para la salud a escala internacional. La comunidad CV desempeñará un papel clave en el manejo y el tratamiento de los pacientes afectados por esta enfermedad, además de asegurar una continuidad de la asistencia de los

pacientes no infectados que tienen una ECV subyacente. En los próximos meses, los esfuerzos destinados a evaluar nuevos tratamientos serán cruciales para el tratamiento de este virus, y a medida que avance este proceso se podrá apreciar mejor la compleja interrelación entre la COVID-19, la ECV y las diversas partes involucradas, como son los pacientes, los profesionales de la salud y los sistemas de asistencia sanitaria, que serán cruciales para mejorar los resultados obtenidos en los pacientes de riesgo e infectados. Se están llevando a cabo ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, que serán importantes para facilitar el tratamiento de los pacientes afectados por este virus.

Existen diversas teorías respecto al riesgo elevado de eventos adversos en los pacientes con ECV que presentan una COVID-19. Concretamente, un mejor conocimiento de las relaciones con la proteína ACE2, el uso de medicación antihipertensiva y el pronóstico de la COVID-19 tendrá importantes consecuencias para los pacientes que presentan a la vez la COVID-19 y una ECV. Fuera del ámbito de los ensayos clínicos específicos, será necesario el tra-

bajo concertado de todos los profesionales de la salud y un liderazgo incisivo para ayudar a atenuar el riesgo para la salud de la población en general, así como para los profesionales de la salud CV, como ha puesto de manifiesto la difícil decisión de cancelar las *Scientific Sessions* de 2020 del *American College of Cardiology*. Un uso eficiente de los recursos, incluido el aprovechamiento de las capacidades de la telemedicina, y una adherencia óptima a las medidas preventivas de ámbito poblacional y a nivel de los profesionales de la salud, permitirán superar este período crítico hasta que se contenga el brote de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS. Los autores reconocen y agradecen la ayuda de Julie Der Nigoghossian en el diseño gráfico.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Sahil A. Parikh, Columbia University Irving Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, 161 Fort Washington Avenue, 6th Floor, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: sap2196@cumc.columbia.edu. Twitter: [@sahilparikhmd](https://twitter.com/sahilparikhmd).

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>. Accessed March 12, 2020.
- Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiol* 2020 Mar 9 [E-pub ahead of print].
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020 Mar 5 [E-pub ahead of print].
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
- Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503:535-8.
- Wang H, Yang P, Liu K, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290-301.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020 Feb 19 [E-pub ahead of print].
- World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report—46. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2. Accessed March 12, 2020.
- Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed March 16, 2020.
- Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis* 2020;93:201-4.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
- Mahase E. Coronavirus COVID-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ* 2020;368: m641.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000180.
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Mar 12 [E-pub ahead of print].
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7 [E-pub ahead of print].
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb 25 [E-pub ahead of print].
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020 Mar 12 [E-pub ahead of print].
- Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Curr Trop Med Rep* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.

27. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020 Feb 7 [E-pub ahead of print].
28. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13 [E-pub ahead of print].
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., for the China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28 [E-pub ahead of print].
30. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/SARS-CoV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:125-8.
31. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272:1661-5.
32. Liu WM, van der Zeijst BA, Boog CJ, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:94-8.
33. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916526.
34. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2129-38.
35. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16.
36. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4.
37. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.
38. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1498-502.
39. Liu R, Ming X, Xu O, et al. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020. In press.
40. Aslam S, Mehra MR. COVID-19: yet another coronavirus challenge in transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2020. In press.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients— Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.
42. Danziger-Isakov LA, Husain S, Mooney ML, Hannan MM, ISHLT Infectious Disease Council. The novel 2009 H1N1 influenza virus pandemic: unique considerations for programs in cardiothoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1341-7.
43. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and non-elevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446. e5-21.
44. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
45. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
46. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Mar 10 [E-pub ahead of print].
47. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
48. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 18 [E-pub ahead of print].
49. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-74.
50. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
51. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
52. Wood S. COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Lines. TCTMD. March 12, 2020. Available at: <https://www.tctmd.com/news/COVID-19-and-heart-insights-front-lines>. Accessed March 15, 2020.
53. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID 19) pandemic: from tACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
54. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020 Mar 5 [E-pub ahead of print].
55. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med* 2015;54:2017-9.
56. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:519-30.
57. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
58. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307: 2526-33.
59. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131:964-71.
60. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020 Feb 19 [E-pub ahead of print].
61. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020 Apr 5 [E-pub ahead of print].
62. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Feb 19 [Epub ahead of print].
63. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Mar 4 [E-pub ahead of print].
64. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print].
65. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91.
66. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248: 117477.
67. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al., for the HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
68. Byetta. [Package insert]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals Inc., 2007.
69. KALETRA(R) Oral Film Coated Tablets, Oral Solution, Lopinavir Ritonavir Oral Film Coated Tablets, Oral Solution. [Package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc., 2013.
70. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother* 2016;50:909-17.
71. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-46.
72. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76: 455-66.
73. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-28.

- 74.** Marsousi N, Daali Y, Fontana P, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1347-54.
- 75.** Brilinta (Ticagrelor). [Prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, July 2011.
- 76.** Brilinta (Ticagrelor). [Product monograph]. Mississauga, Ontario: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
- 77.** Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.
- 78.** Kengreal. [Package insert]. Cary, NC: Chiesi USA, Inc., 2015.
- 79.** Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr., et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-303.
- 80.** Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
- 81.** Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
- 82.** Page RL 2nd., O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e32-69.
- 83.** Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013;35:434-42.
- 84.** Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
- 85.** Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
- 86.** Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020 Mar 4 [E-pub ahead of print].
- 87.** Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
- 88.** van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 Mar 17 [E-pub ahead of print].
- 89.** Chow TT, Kwan A, Lin Z, Bai W. Conversion of operating theatre from positive to negative pressure environment. *J Hosp Infect* 2006;64:371-8.
- 90.** Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA* 2020 Mar 12 [E-pub ahead of print].
- 91.** Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- 92.** Rimmer A. COVID-19: medical conferences around the world are cancelled after US cases are linked to Massachusetts meeting. *BMJ* 2020;368:m1054.
- 93.** American College of Cardiology. COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. Available at: <https://www.acc.org/w/media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>. Accessed March 10, 2020.
- 94.** European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. March 13, 2020. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed March 27, 2020.
- 95.** European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension. Renin Angiotensin System blockers and COVID-10. Available at: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-COVID-19/>. Accessed on March 12, 2020.
- 96.** Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. March 13, 2020. Available at: <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>. Accessed March 27, 2020.
- 97.** Canadian Cardiovascular Society. COVID-19 and concerns regarding use of ACEi/ARB/ARNi medications for heart failure or hypertension. Available at: <https://www.conferenceharvester.com/Uploads/Documents/9006/CCSCHFStatementregardingCOVID.pdf>. Accessed March 27, 2020.
- 98.** International Society of Hypertension. A Statement From the International Society of Hypertension on COVID-19. Available at: <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>. Accessed March 27, 2020.
- 99.** Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;-. CIRCOUTCOMES120006631.
- 100.** Fang Z, Yi F, Wu K, et al. Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (COVID-19): an updated systematic review. March 12, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>. Accessed March 27, 2020.
- 101.** Lu Y, Wang P, Zhou T, et al. Comparison of prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors in China and the United States. *J Am Heart Assoc* 2018;7: e007462.
- 102.** Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.

PALABRAS CLAVE tratamiento cardiovascular, coronavirus, sistema de salud

COMENTARIO EDITORIAL



Diego Delgado

Un nuevo capítulo de la Cardiología: complicaciones cardiovasculares del COVID-19

Gonzalo Pérez, MD^a y Diego Delgado, MD^b

La pandemia del coronavirus ha creado cambios profundos en los sistemas de salud y en la forma en la que ejercemos la medicina. Con casi 8,000,000 de infectados a nivel mundial, se ha convertido en una prioridad sanitaria internacional (1). En solo pocos meses, hemos sido testigos de un aluvión de información médica sobre una nueva enfermedad capaz de afectar al sistema cardiovascular. La atención urgente a los pacientes con COVID-19 amerita que todos los profesionales de la salud tengamos que estar actualizados de forma permanente con la información disponible. Sin embargo, debemos considerar que mucha de la información médica relacionada al COVID-19, incluyendo aquella relacionada a complicaciones cardiovasculares, está basada en estudios retrospectivos, unicéntricos y de pocos casos reportados.

La revisión publicada por Driggin y colaboradores tuvo como objetivo caracterizar de forma sistemática el impacto cardiovascular del SARS-CoV-2 y determinar cuáles son las áreas que requieren más información científica confiable (2). En esta editorial, resaltaremos los puntos más destacados y las falencias relacionadas en gran medida a la disponibilidad, en su mayoría, de estudios de poca calidad científica.

El SARS CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) para ingresar en las células. Esta enzima está altamente expresada en células alveolares del pulmón; allí cumplen roles de protección, que se pueden ver alteradas cuando el virus se encuentra unido a este receptor. Sin embargo, no hay datos definitivos a la fecha sobre una evolución clínica desfavorable en relación con los niveles de ACE2, o con la utilización concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, fármacos que pueden alterar las concentraciones de este receptor (3). En la actualidad, existen 3 estudios que están evaluando estos grupos farmacológicos y su evolución clínica en pacientes con COVID-19.

Un dato epidemiológico importante es que la infectividad del COVID-19 es mayor que el de Influenza, con un número reproductivo básico (Ro) estimado de 2.28; los autores reportan 174.961 casos confirmados al 16 de marzo, mientras que 3 meses después, existen casi 8,000,000 casos a nivel global (1).

La letalidad del COVID-19 es (y probablemente será) incierta debido a varias razones: a) los pacientes asintomáticos y por lo tanto no diagnosticados, b) imposibilidad de realizar estudios a todos los casos sospechosos y c) las complicaciones (y/o muerte) pueden suceder mucho después que el contagio (entre 2-3 semanas post-infección).

Se han propuesto 3 fases probables de la infección según su compromiso orgánico: estadio 1 (leve) (81.4% de los casos confirmados) o infección temprana; estadio 2 (moderado) con compromiso pulmonar (13.9%); y el estadio III (severo) donde prima la respuesta inflamatoria sistémica aumentada (4.7%) (4). Aquellos más susceptibles a fases avanzadas (estadios 2 y 3) son los ancianos y pacientes con comorbilidades.

La prevalencia reportada de comorbilidades en estos pacientes es aproximadamente 17.1% de hipertensión arterial, 16.4% enfermedad cerebrovascular, y 9.7% diabetes. Estos datos tienen mucha variabilidad, y probablemente no sea la prevalencia real del total de infectados, ya que la bibliografía proviene, en su mayoría, de registros unicéntricos y de pacientes hospitalizados (los casos leves suelen ser ambulatorios). Sin embargo, Los pacientes que requieren admisión a unidad de cuidados intensivos tienen más prevalencia de dichas comorbilidades, y su tasa de mortalidad es mayor (10.5% enfermedad cerebrovascular, 7.3% diabetes y 6.0% hipertensión arterial), que la tasa de mortalidad general (2.3%).

La revisión describe los fármacos utilizados en el tratamiento para el COVID19 y su interacción farmacológica con el tratamiento cardiovascular.

Los antivirales ribavirin, lopinavir/ritonavir y el remdesivir, y la cloroquina/hidroxicloroquina fueron evalua-

^aClínica Olivos. Buenos Aires, Argentina; ^bUniversity Health Network, Universidad de Toronto. Toronto, Ontario, Canadá

dos en múltiples ensayos, con resultados no concluyentes⁵, y en muchas oportunidades, dichos tratamientos pueden llevar a eventos cardiovasculares (6). En la actualidad, no hay tratamiento farmacológico efectivo para el COVID-19, y aún existen estudios en marcha para evaluar su efectividad (4).

Algunos tratamientos interactúan con fármacos hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. En líneas generales, se prefiere la utilización de rosuvastatina o atorvastatina en bajas dosis, prasugrel como inhibidor P2Y12 y warfarina o dabigatran como anticoagulantes, en pacientes tratados con lopinavir/ritonavir. Aquellos que reciben cloroquina/hidroxicloroquina, deben tener monitoreo estricto del QTc y del uso concomitante de otros fármacos que prolonguen el mismo.

La evidencia actual sugiere que el virus COVID-19 causa complicaciones cardiovasculares en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular pre-existente. Las complicaciones más frecuentes son la injuria miocárdica, las arritmias y la insuficiencia cardíaca.

Cabe destacar que la mayoría de los estudios son de baja calidad científica, retrospectivos, no aleatorizados y con sesgos en la selección de pacientes. Considerando estas limitaciones, la revisión demuestra que la injuria miocárdica en pacientes hospitalizados se observa hasta en un 17%, lo cual está relacionado a un mal pronóstico. Las arritmias pueden observarse hasta en un 16%. Pacientes con insuficiencia cardíaca han sido diagnosticados hasta un 23%. El consenso médico internacional indica que el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca no debería interrumpirse a menos que existiera una contraindicación en particular.

Los mecanismos de estas complicaciones aún no están muy bien determinados, pero parecería estar relacionados a procesos inflamatorios, desregulación hormonal y/o a un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno.

Ya ha sido mencionado el hallazgo en varios estudios de una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular, particularmente hipertensión y diabetes, con las complicaciones cardiovasculares. Aún no se ha determinado la relación fisiopatológica entre COVID-19 y enfermedad cardiovascular en pacientes con factores de riesgo coronarios.

Más recientemente se ha observado una posible asociación del COVID-19 con el síndrome de Kawasaki particularmente en la población pediátrica y adolescente (7).

Otra complicación también observada y no cubierta en esta revisión es la trombosis vascular, la cual se observado hasta en 30% de los pacientes hospitalizados. Aún quedan interrogantes en cuanto a la prevención y al manejo ambulatorio de esta complicación.⁸

Se desconocen por el momento las consecuencias y

posibles secuelas a largo plazo del COVID-19 en la salud cardiovascular.

Esta revisión cubre aspectos importantes relacionados al uso debido de equipos de protección del personal médico, de medidas de prevención hospitalarios y a nivel comunitario. La realidad indica que aun existe en muchas regiones un uso muy limitado de equipos esenciales de protección para el personal médico (9).

Creemos que en esta revisión se obvia un aspecto importante como en muchas revisiones cardiovasculares: el impacto en la salud mental, particularmente en pacientes cardiovasculares.

El aislamiento social es una causa muy común de estrés crónico. Se ha demostrado que el aislamiento social crónico aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad similar a otros factores de riesgo conocidos como la hipertensión, el tabaquismo y la obesidad. En algunos estudios, el aislamiento social se asoció con un aumento de la posibilidad de muerte en un 29% y se correlacionó con un mayor riesgo de enfermedad coronaria (29%) y de accidente cerebrovascular (32%) (10). El estrés social crónico se asocia con la activación del sistema nervioso simpático, el eje hipotalámico-hipofisario-surrenario, lo cual induce a la inflamación y al estrés oxidativo (11). Estos mecanismos probablemente contribuyen al mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La Organización Mundial de la Salud y muchas autoridades nacionales e internacionales de salud pública recomiendan la aplicación de la distancia social y el autoaislamiento para mitigar el impacto de esta infección. Sin embargo, y paradójicamente, la implementación de estas medidas podría tener implicaciones negativas en la salud cardiovascular de la población mundial.

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes se consideran poblaciones con alto riesgo de infección por COVID-19. Las autoridades sanitarias recomiendan que estas poblaciones vulnerables implementen el distanciamiento social y el autoaislamiento. Por lo tanto, es posible que estos cambios de comportamiento en tiempos del COVID-19 puedan tener implicaciones a largo plazo en la salud cardiovascular de la población general.

Promover la integración social en los tiempos del aislamiento social es un reto. Las llamadas telefónicas regulares para discutir temas relacionados o no con la salud, han demostrado aumentar la socialización y la satisfacción y reducir la soledad. La educación relacionada con los buenos hábitos alimenticios y el ejercicio físico rutinario en el hogar se puede impartir eficazmente a estas poblaciones en riesgo.

Es crucial que la implementación de estrategias de mitigación en los grupos vulnerables contemple no sólo la seguridad, sino también el bienestar social de estos

grupos. Las autoridades sanitarias deberían considerar la posibilidad de desplegar recursos financieros y humanos para apoyar a los ancianos y otros grupos de alto riesgo durante esta pandemia, a fin de permitir que las personas permanezcan lo más conectadas posible. En ese sentido, la radio, los podcasts y los programas de televisión y muchas fuentes de comunicación virtual pueden reducir significativamente el riesgo y el impacto del aislamiento social.

Muchos métodos de monitoreo médico virtual han demostrado ser eficaces para evitar visitas a hospitales y se ha observado una reducción en las hospitalizaciones de causa cardiovascular. Sin embargo, para muchas personas mayores estas opciones no son accesibles, y deben considerarse intervenciones destinadas a promover una

buena salud y centradas en mejorar la salud y el bienestar psicológico.

El brote actual de coronavirus ofrece la oportunidad de restablecer nuestros objetivos como sociedad y como individuos. No sabemos por cuánto tiempo recomendamos a nuestros pacientes que se auto aíslen, pero necesitamos estar preparados para afrontar las consecuencias psicológicas y cardiovasculares de nuestras propias recomendaciones.

Como proveedores de atención médica tenemos la obligación de brindar la mejor atención posible a nuestros pacientes. En tiempos del COVID-19, debemos estar informados y preparados para promover la salud cardiovascular en formas no convencionales, más allá de las barreras socioeconómicas y culturales (12).

BIBLIOGRAFIA

1. John Hopkins University Website. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown T, Der Nigoghossian C, Zidar D, Haythe J, Brodie D, Beckman J, Kirtane J, Stone G, Krumholz H and Parikh S. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19.
3. Atri D, Siddiqi H, Lang J, Nauffal V, Morrow D, Bohula E. COVID-19 for the Cardiologist *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5:518-36 <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>
4. Siddiqi H and Mehra M. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020 May;39(5):405-407 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
5. Sanders J, Monogue M, Jodlowski T, Cutrell J. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836 <http://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
6. Zaidel EJ., Wyss Quintana FS., Sosa Liprandi A., Mendoza I., Marquez M., Nuñez E., Barbosa M., Baranchuk A. Hidroxicloroquina. Mensajes desde la cardiología en tiempos de pandemia por coronavirus. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; 80: 271-274
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778
8. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosín-Sales J, María Gámez J, Consuegra L, Luis Ferreiro J, Marín F, Arrarte V, Anguita M, Cequier Á, Pérez-Villacastín J. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Apr 22. doi: 10.1016/j.recresp.2020.04.006. Online ahead of print.
9. Delgado DH, Wyss Quintana F, Perez G, Sosa Liprandi A, Ponte-Negretti C, Mendoza I and Baranchuk A. Personal safety during the covid-19 pandemic: realities and perspectives of healthcare workers in Latin America. *Int J Environ Res Public Health* 2020 Apr 18; 17(8):2798. Doi:10.3390/ijerph17082798.
10. Ghandi S, Goodman SG, Greenlaw N. Living alone and cardiovascular disease outcomes. *Heart* 2019; 105(10): 1087-1095
11. Li H. Loneliness, social isolation and cardiovascular health. Antioxidants and redox signaling 2019; 28(9): 837- 847
12. ACC Website. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/accs-coronavirus-disease>

SEMINARIO DE JACC: PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA ASISTENCIA CARDIOVASCULAR

SEMINARIO DE JACC

Medicamentos para la diabetes, de la metformina a los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de receptores de GLP1

Seminario de JACC



Tanya Wilcox, MD,^a Christophe De Block, MD, PhD,^b Arthur Z. Schwartzbard, MD,^{a,c}
Jonathan D. Newman, MD, MPH^{a,c}

RESUMEN

Dada la intersección existente entre la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (ECV), los productos farmacológicos utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo 2 deben presentar también una seguridad cardiovascular adecuada. Las comorbilidades, incluida la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, tienen una prevalencia creciente en los pacientes con diabetes; por consiguiente, desempeñan también un papel importante en la seguridad de la medicación. Aunque las biguanidas, la sulfonilurea, las glitazonas y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 tienen efectos variables sobre los eventos cardiovasculares, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y los agonistas del receptor de péptido de tipo glucagón 1 han mostrado de manera uniforme una seguridad adecuada y una reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes con una ECV establecida. Estos medicamentos están pasando a ser herramientas esenciales para la cardioprotección en los pacientes con diabetes y ECV. También pueden desempeñar un papel en la prevención primaria y en la protección renal. En este artículo se examinarán las repercusiones cardiovasculares, los efectos adversos y los posibles mecanismos de acción de los productos farmacológicos empleados para tratar a los pacientes con diabetes tipo 2. (J Am Coll Cardiol 2020;75:1956-74)

© 2020 American College of Cardiology Foundation.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) constituye un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad cardiovascular (ECV), y la ECV es la principal causa de muerte en los adultos con DMT2. En comparación con una persona sin DMT2, la esperanza de vida de un individuo de 50 años con DMT2 es, en promedio, 6 años inferior. La esperanza de vida de una persona con

DMT2 y antecedentes de un infarto de miocardio (IM) previo se acorta aún más, en 12 años. El 60% de la diferencia existente en la supervivencia es atribuible a un exceso de mortalidad por ECV (1). Según han indicado estudios anteriores (2), la insuficiencia cardíaca (IC) es también infradiagnosticada en los pacientes con DMT2 y aumenta la mortalidad (3). En los últimos años, el campo



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

Del ^aDepartment of Medicine, Division of Cardiology, New York University School of Medicine, Nueva York, Nueva York; ^bDepartment of Endocrinology, Diabetology & Metabolism, University of Antwerp–Antwerp University Hospital, Amberes, Bélgica; y ^cCenter for the Prevention of CVD, Department of Medicine, Division of Cardiology, New York University School of Medicine, Nueva York, Nueva York. El Dr. De Block ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk A/S y Sanofi. El Dr. Schwartzbard ha recibido apoyo institucional para el NYU Langone Medical Center de Merck/Pfizer, Amarin, Sanofi, Novartis y Amgen; y ha sido asesor del comité de formularios de medicación de Optum Rx. El Dr. Newman ha recibido subvenciones del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) de los National Institutes of Health (NIH) (K23HL K23HL125991); y ha recibido honorarios de Creative Educational Concepts. La Dra. Wilcox declara que no tiene ninguna relación que sea pertinente respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 24 de enero de 2020; original revisado recibido el 25 de febrero de 2020; aceptado el 28 de febrero de 2020.

PUNTOS CLAVE

- Históricamente, el control de la glucemia fue el centro de interés principal para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus.
- Aunque los medicamentos clásicos reducen de manera efectiva la glucemia, no se disponía de evidencias que indicaran un beneficio cardiovascular.
- Los nuevos fármacos hipoglucemiantes van dirigidos a numerosas y novedosas vías de reducir los eventos cardiovasculares y renales en los pacientes con diabetes tipo 2.
- Debe considerarse la posible conveniencia de utilizar estas nuevas medicaciones en los pacientes con diabetes y ECV, y es posible que su uso desempeñe un papel en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y renal.

del tratamiento de la diabetes se ha ampliado para conseguir revertir alteraciones fisiopatológicas conocidas y no simplemente mejorar la disglucemia. En general, el control de la glucemia, que es la piedra angular tradicional del tratamiento de la DMT2, no está correlacionado con una reducción de la carga de ECV o de la mortalidad, en especial a corto plazo (4,5). La resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo y el fallo final de las células β constituyen la base de las alteraciones fisiopatológicas que se producen en la DMT2. Otros mecanismos de la enfermedad son la hiperglucagonemia, el déficit o la resistencia a las incretinas y el aumento maladaptativo de la reabsorción renal de glucosa. Se ha involucrado también a las alteraciones que se producen en las células adiposas, como el aumento de la lipólisis y el deterioro de la regulación hipotalámica del apetito (6). Dada la fisiopatología progresiva y con múltiples facetas de la diabetes tipo 2, son necesarios productos farmacológicos que tengan acciones claramente distintas pero complementarias. La obesidad, la hipoglucemia y el riesgo de ECV son consideraciones importantes en el tratamiento de la DMT2, y las intervenciones destinadas a reducir las complicaciones crónicas micro y macrovasculares y mejorar los resultados cardiorrenales son de capital importancia (7).

El riesgo cardiovascular percibido con ciertos fármacos hipoglucemiantes y la evidencia indicativa de que la simple reducción de la hemoglobina A1c (HbA1c) no reduce significativamente de por sí el riesgo cardiovascular o la mortalidad llevaron a la exigencia de las autoridades

reguladoras farmacéuticas de realizar ensayos de la seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos a introducir a partir de 2009. Antes del ensayo EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetes Mellitus Patients*), se pensaba que los fármacos antihiper glucémicos prevenían o retrasaban la aparición de las complicaciones microvasculares, pero no eran capaces de reducir los eventos adversos cardiovasculares mayores. Desde diciembre de 2008, la guía de regulación para el sector de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos exige la realización de ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares (ERCV) para garantizar la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos antidiabéticos. Esta normativa se cumple mediante una validación (adjudicación) centralizada y con enmascaramiento (diseño ciego) de los eventos de ECV y la inclusión de sujetos de alto riesgo como los que tienen una edad avanzada, una ECV avanzada o una enfermedad renal. Además, las medicaciones deben estudiarse durante 2 años o un total de aproximadamente 15.000 pacientes-años. En este contexto, los estudios que evalúan los nuevos medicamentos para la DMT2 están bien situados para evaluar el riesgo cardiovascular, y ello ha conducido a la aparición de datos sobre el tratamiento de los pacientes que presentan tanto DMT2 como ECV. Desde la puesta en marcha de la normativa de la FDA, se han puesto en marcha 21 estudios ERCV con una finalización hasta el 2020, en primer lugar de manera predominante en pacientes con DMT2 de alto riesgo y una ECV establecida (prevención secundaria) y más tarde en poblaciones más amplias con múltiples factores de riesgo de ECV (prevención primaria) (8). Tras el éxito de muchos de estos ensayos, la FDA encargó la elaboración de documentos adicionales en los que se evaluara específicamente la reducción del riesgo de ECV con empagliflozina, canagliflozina y liraglutida.

La introducción de los ERCV ha conducido a un cambio de paradigma en las recomendaciones para la práctica clínica sobre el tratamiento de la DMT2. Hasta 2008, la aprobación de los nuevos fármacos antidiabéticos se basaba en su potencial de reducción de la glucosa (9). En 2012, las guías propusieron que los objetivos de HbA1c debían individualizarse en función del perfil de riesgo de cada paciente, en el contexto de los posibles riesgos asociados a la hipoglucemia y otros efectos adversos de los medicamentos, el tiempo de evolución de la enfermedad, la esperanza de vida, las comorbilidades, las complicaciones vasculares, la actitud del paciente y los esfuerzos y recursos terapéuticos esperados (10). La estrategia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se actualizó en 2018 en respuesta a los abundantes nuevos datos de

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ARGLP1 = agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1
- DMT2 = diabetes mellitus tipo 2
- ECV = enfermedad cardiovascular
- ERC = enfermedad renal crónica
- ERCV = ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares
- HbA1c = hemoglobina A1c
- IC = insuficiencia cardíaca
- IDPP4 = inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4
- IM = infarto de miocardio
- iSGLT2 = inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2
- TZD = tiazolidinedionas

resultados cardiovasculares de los ERCV publicados desde 2015, que mostraban la seguridad, tolerabilidad y protección cardiovascular y renal con 2 clases de fármacos, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido de tipo glucagón (ARGLP1) en los pacientes con una ECV ya establecida (11). En respuesta a estos resultados, en la guía de consenso de 2018 de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *American Diabetes Association* (ADA) se presenta un ciclo de toma de decisiones para un tratamiento de la DMT2 centrado en el paciente, en el que se tienen en cuenta no solo las características clave de los pacientes (edad, peso, ECV y antecedentes renales), sino también factores específicos como el efecto de reducción de la HbA1c, el riesgo de hipoglucemia, el efecto en el peso, los efectos secundarios, la complejidad, los costes y los efectos cardiorrenales. Estas guías integran dichos datos para presentar recomendaciones sobre la elección del tratamiento y para una estrategia de toma de decisiones compartida para la elaboración de un plan de tratamiento. En dicho plan ha habido un cambio de enfoque que ha pasado de un abordaje puramente centrado en la glucemia a un planteamiento holístico, con un uso preferente de fármacos que tienen una superioridad cardiorrenal probada (11).

Para sintetizar esta gran cantidad de nuevos datos, presentaremos una visión general actualizada de los productos farmacológicos para la asistencia cardiovascular en la DMT2, desde la metformina, las sulfonilureas y las glitazonas hasta los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4), los iSGLT2 y los ARGLP1, comentando su mecanismo de acción, los efectos metabólicos y cardiorrenales y los beneficios y limitaciones del diseño actual. La evidencia indicativa de un beneficio cardiovascular con los iSGLT2 y los ARGLP1 ha llevado, con motivo, a que las comunidades de especialistas en diabetes y en enfermedades cardiovasculares incorporen estas nuevas clases de fármacos a las guías de tratamiento clínico.

BIGUANIDAS

La metformina ha continuado siendo un tratamiento de primera línea para la DMT2 debido a su eficacia, seguridad, tiempo desde el que se dispone de evidencia, bajo coste y perfil de efectos secundarios limitados. La biguanida se desarrolló en la década de 1920, antes de la era del desarrollo de fármacos para dianas específicas; por consiguiente, los mecanismos celulares exactos de la metformina continúan sin estar bien definidos. La metformina se ha venido utilizando en Europa desde la década de 1950, mientras que la fenformina, otra biguanida, se utilizó principalmente en los Estados Unidos, hasta que fue autorizada la metformina en 1990 (12). La metformina reduce la glucemia aumentando la captación pe-

riférica de la glucosa y reduciendo la producción de glucosa hepática, probablemente a través de la inhibición de las enzimas mitocondriales. El papel de la metformina en las vías inflamatorias puede subyacer también en los beneficios no metabólicos aportados por el fármaco (13). En la última década, nuestro conocimiento del mecanismo de acción de la metformina se ha ampliado de los cambios del metabolismo hepático que mejoran el control de la glucemia a un cuadro mucho más complejo que refleja sus múltiples mecanismos de acción, incluido un papel clave en el intestino (13).

Los datos existentes sobre las repercusiones cardiovasculares de la metformina se basan fundamentalmente en el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). En la década de 1970, este grupo de estudio asignó a un total de 1.704 adultos con DMT2 y sobrepeso, de entre 25 y 65 años de edad, diversas estrategias para el control de la glucosa: dieta sola frente a control intensivo con metformina sola. A continuación, el grupo de control de metformina se comparó con los tratamientos de clorpropamida, glibenclamida o insulina, y se realizó un seguimiento para evaluar los cambios en los resultados metabólicos, renales y cardiovasculares a lo largo de 10 años (14). En comparación con la dieta sola, en el grupo de 342 pacientes con DMT2 y sobrepeso recién diagnosticados que fueron tratados con metformina, los IM se redujeron en un 39%, las muertes coronarias en un 50%, los ictus en un 41% y la mortalidad por cualquier causa en un 36%, tras una mediana de 10,7 años (14). Estas reducciones de los eventos de ECV mayores con la dieta más metformina fueron superiores a las observadas con la dieta junto con una sulfonilurea o junto con insulina. Un seguimiento adicional de 8 a 10 años, durante el que todos los pacientes recibieron un tratamiento intensivo, puso de manifiesto que la reducción del riesgo de IM y de mortalidad con el tratamiento inicial de metformina persistía a lo largo del tiempo, en comparación con un tratamiento inicial basado en el uso de una sulfonilurea o de insulina (15). El uso de metformina se asoció también a una menor frecuencia de episodios de hipoglucemia y a un menor aumento de peso.

Sin embargo, cualquier conclusión que se extraiga de los datos del UKPDS debe atenuarse a causa de las limitaciones importantes que tuvo el diseño del estudio. Por ejemplo, la población del estudio fue una población de riesgo bajo y se excluyó a los pacientes con antecedentes recientes de síndrome coronario agudo, IC o eventos de enfermedad microvascular; y se realizó en una época en la que no se disponía del tratamiento hipolipemiente actual con estatinas. Además, en comparación con los ERCV recientes, la población del estudio UKPDS fue pequeña, el enmascaramiento para el diseño ciego fue incompleto, y no se dispuso de un grupo de control con placebo. Los demás datos sobre los beneficios cardiovasculares de la

TABLA 1 Ensayos clínicos con evaluación de resultados cardiovasculares de los iSGLT2

	EMPA-REG Empagliflozina (n = 7.020)	CANVAS Program Canagliflozina (n = 10.142)	DECLARE Dapagliflozina (n = 17.160)	CRENDENCE Canagliflozina (n = 4.401)	DAPA-HF Dapagliflozina (n = 4.744)
Mediana de seguimiento, años	3,1	2,4	4,2	2,6	1,5
Media de edad, años	63	63	64	63	66
Mujeres, %	29	36	37	34	23
IMC media (kg/m ²)	30,6	32,0	32,1	31,3	28,2
HbA1c, %	8,1	8,3	8,3	8,3	NA
Metformina inicial, %*	73	77	82	66	73
FGe inicial†	74	77	85	56	65
FGe† < 60 ml/min/1,73 m ² , %	26	20	7	59	40
ECV previa, %	99	66	41	50	
IC previa, %	10	14	10	15	
3P-MACE	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,67-0,91)	0,93 (0,84-1,03)	0,80 (0,67-0,95)	0,74 (0,65-0,85)
Muerte de causa CV	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,75 (0,65-0,85)
IM no mortal	0,87 (0,70-1,09)	0,89 (0,73-1,09)	0,89 (0,77-1,01)	NA	0,82 (0,69-0,98)
Ictus no mortal	1,18 (0,89-1,56)	0,87 (0,69-1,09)	1,01 (0,84-1,21)	NA	0,83 (0,71-0,97)
Muerte de causa CV o HIC	0,66 (0,55-0,79)	0,78 (0,67-0,91)	0,83 (0,73-0,95)	0,69 (0,57-0,83)	
Mortalidad por cualquier causa	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	0,83 (0,68-1,02)	
HIC	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	0,70 (0,59-0,83)
Eventos renales‡	0,61 (0,53-0,70)	0,60 (0,47-0,77)	0,53 (0,43-0,66)	0,70 (0,59-0,82)	0,83 (0,44-1,16)

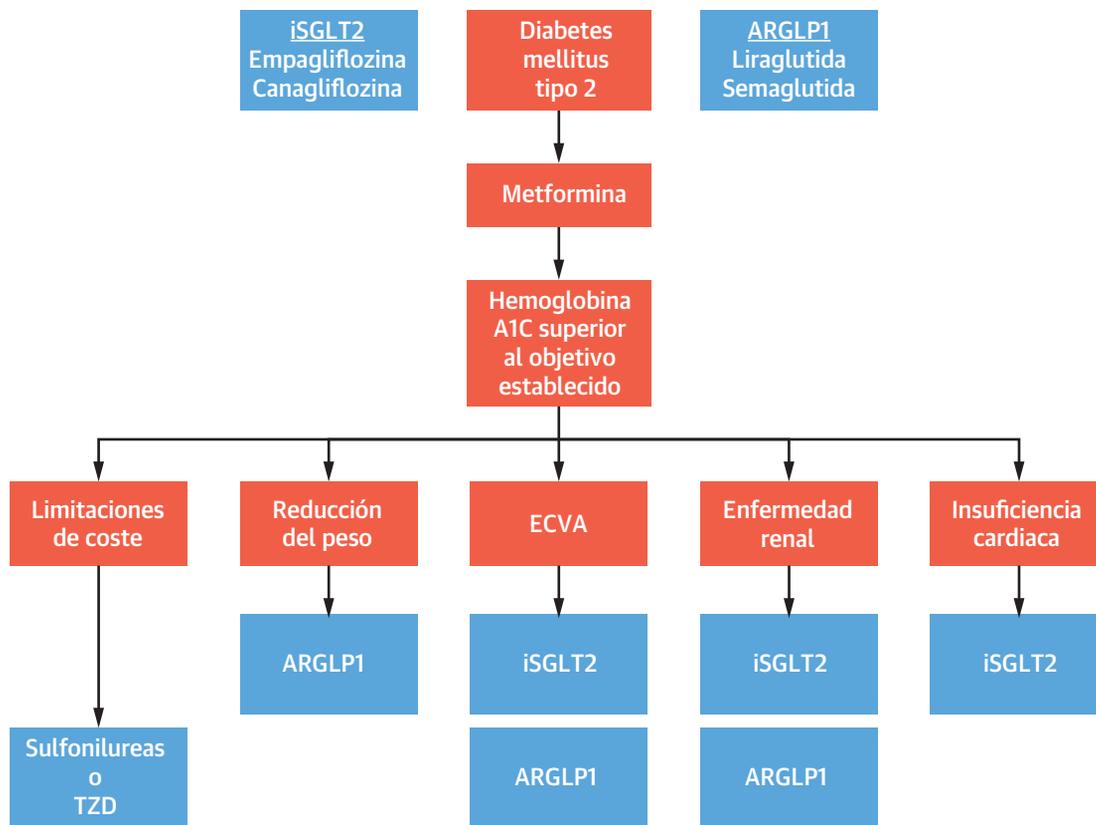
Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza) salvo que se indique lo contrario. * Promedio de todo el grupo de estudio (tratamiento y control). † FGe unidades ml/min/1,73 m². ‡ Definición distinta en los diversos ensayos.

3P-MACE = eventos adversos cardiacos mayores de 3 puntos; IMC = índice de masa corporal; CANVAS = *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*; CRENDENCE = *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular; DAPA-HF = *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*; DECLARE = *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*; FGe = filtración glomerular estimada; EMPA-REG = *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*; HbA1c = hemoglobina A1c; IC = insuficiencia cardiaca; HIC = hospitalización por insuficiencia cardiaca; NA = no alcanzado; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

metformina en comparación con el placebo continúan siendo escasos y se limitan a metanálisis con intervalos de confianza (IC) amplios para la mayor parte de los criterios de valoración cardiovasculares (16). El ensayo VA-IMPACT está intentando llenar este vacío mediante la evaluación de resultados cardiovasculares en pacientes con prediabetes y una ECV establecida tratados con metformina en comparación con un placebo (NCT02915198).

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) están también infrarrepresentados en la base de evidencia existente para el uso de la metformina para la reducción del riesgo de ECV en la DMT2. Según lo indicado por las guías de la FDA, la metformina está contraindicada cuando la filtración glomerular estimada (FGe) es de < 30 ml/min/1,73 kg/m², y no se recomienda iniciar su uso con una FGe de entre 30 y 45 ml/min/1,73 kg/m² (17). En los pacientes que toleran el fármaco y presentan disminuciones de la filtración glomerular (FG), las nuevas guías afirman que la reducción de la dosis según la función renal es una opción segura (17,18). Esto fue respaldado por un análisis *post hoc* de los participantes en el ensayo SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53*) que puso de manifiesto que la exposición a la metformina no afectaba de manera significativa a los resultados cardiovasculares

en los pacientes con una ERC grave (19). El principal efecto adverso de la metformina es una acidosis láctica de tipo B que puede producirse en el límite terapéutico superior de dosis del fármaco, y la evidencia actualmente existente indica que es raro en la práctica clínica actual (20). Retirar la metformina durante los “días de enfermedad” puede atenuar este riesgo, pero no hay evidencias basadas en ensayos clínicos que lo respalden. La metformina fue el tratamiento médico de base en la mayor parte de los pacientes de los recientes ensayos ERCV, lo cual ha consagrado aún más su uso como tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes con DMT2. Dado el tiempo desde el que se dispone de evidencia, el bajo coste, el perfil de seguridad favorable y el uso como tratamiento de base en los recientes ensayos ERCV, la metformina ha continuado siendo, hasta ahora, el tratamiento de primera línea al que puede considerarse añadir otros fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2 (**figura 1**). Sin embargo, la nueva guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/EASD recomienda iniciar el empleo de un iSGLT2 o un ARGLP1 en monoterapia en los pacientes con DMT2 y un riesgo elevado de ECV o una ECV ya establecida que no han sido tratados con anterioridad (21). Esta recomendación se hace a pesar de la elevada prevalencia (51% a 83%) del uso de metformina en la situación inicial en estos ensayos (**tabla 1**).

FIGURA 1 Algoritmo para la elección del tratamiento farmacológico para la diabetes tipo 2

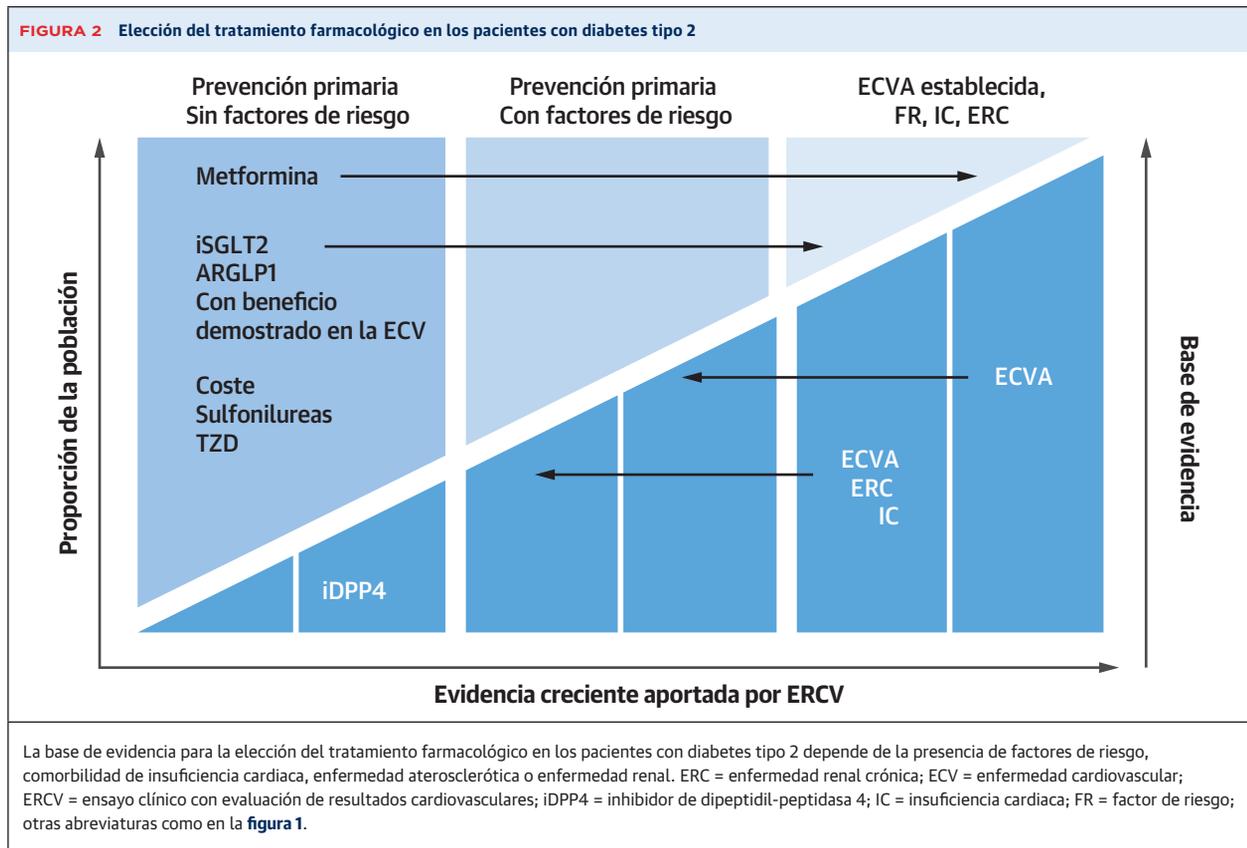
En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina que tienen una hemoglobina A1c superior al objetivo establecido, el tratamiento de segunda línea depende de las limitaciones de coste, las comorbilidades y el deseo de perder peso. ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ARGLP1 = agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; TZD = tiazolidinediona.

SULFONILUREAS

Históricamente, las sulfonilureas se han considerado un tratamiento de segunda línea para la DMT2 en los pacientes con una hiperglucemia no controlada con metformina. A diferencia de la metformina, las sulfonilureas aumentan la concentración de insulina en sangre a través de una estimulación de las células beta pancreáticas. El aumento de la secreción y la sensibilidad a la insulina pueden elevar el riesgo de hipoglucemia y conducir a un aumento del peso (22). Aunque las sulfonilureas se asocian a una disminución inicial ligeramente superior de las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c, reducción de 1% a 1,25%) en comparación con la metformina (0,5% a 1,25%) (23) en el estudio UKPDS, al cabo de 6 meses, la reducción de los niveles de A1c fue similar en los grupos con uno u otro tratamiento. Durante un periodo de 6 años, el 54% de los pacientes asignados al empleo de sulfonilureas solas necesitaron la adición de insulina para alcanzar el objetivo preespecificado de glucosa en ayunas de un valor inferior a 106 mg/dl (24).

Los ensayos UKPDS y ADVANCE han mostrado beneficios microvasculares de las sulfonilureas, como una reducción de la incidencia o el agravamiento de la nefropatía y la retinopatía, así como una ausencia de aumento de la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, no fue posible confirmar si estos beneficios se debieron al tratamiento con sulfonilureas o al efecto global de reducción de la glucosa (4).

Desde la década de 1960, se ha involucrado a las sulfonilureas en el aumento del riesgo de resultados adversos cardiovasculares. El *University Group Diabetes Program* observó un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes tratados con la sulfonilurea de primera generación tolbutamida en comparación con el placebo (25). En el estudio UKPDS se asignó aleatoriamente a los pacientes el empleo de sulfonilureas de primera generación (clorpropamida) o de segunda generación (glibenclamida), pero no se notificaron diferencias de resultados entre ellas. Los datos posteriores no han sido concluyentes de tal manera que los estudios observacionales corroboraron estos resul-



tados mientras que no fue así en los ensayos controlados y aleatorizados con una potencia estadística insuficiente (26). En un reciente metanálisis se identificaron algunos estudios observacionales en los que se compararon tan solo sulfonilureas de segunda y tercera generación con la metformina; la mayoría de ellos evaluaron como criterio de valoración la mortalidad. Tras la exclusión de los estudios en los que había clasificaciones erróneas u otros sesgos, se observó que el riesgo relativo de eventos cardiovasculares con las sulfonilureas estaba uniformemente elevado (intervalo de valores de *odds ratio*: 1,16 a 1,55) en comparación con la metformina, con la excepción de un ensayo en el que se comparó la combinación de sulfonilurea más metformina con la metformina, y no se observó ninguna diferencia en la mortalidad por cualquier causa (26). El ensayo CAROLINA, recientemente publicado, en el que se comparó la sulfonilurea de segunda generación glicempirida con la linagliptina (un iDPP4) no observó diferencias en la incidencia de IM no mortal, ictus no mortal y ECV durante una mediana de 6 años (27). Como se comenta más adelante, hay un amplio conjunto de evidencias que han respaldado la seguridad cardiovascular de toda la clase farmacológica de los iDPP4. En este contexto, los resultados de no inferioridad de la glicempirida en el ensayo CAROLINA aportan una evidencia tranquilizadora respec-

to a la seguridad cardiovascular. En términos generales, los datos de las sulfonilureas indican que los fármacos de esta clase de segunda y tercera generación tienen probablemente un perfil de seguridad cardiovascular tranquilizador, similar al de los nuevos tratamientos hipoglucemiantes, como la linagliptina. Los ensayos realizados no han mostrado un beneficio cardiovascular con el empleo de las sulfonilureas. Dado su perfil de efectos secundarios adverso, estos fármacos deben reservarse para un grupo seleccionado de pacientes en los que las medicaciones que aportan un beneficio cardiovascular, comentadas más adelante, no son una opción factible (**figura 2**).

Los pacientes de edad superior a los 75 años están poco representados en los ensayos de las sulfonilureas, de modo que en un amplio metanálisis de 37.650 pacientes tratados con sulfonilureas la media de edad fue de 57 años (26). Sin embargo, dado su riesgo conocido de hipoglucemia, la mayor parte de opiniones de consenso de expertos, incluida la hecha pública por la ADA y la campaña *Choosing Wisely* (elección juiciosa), recomiendan no utilizar las sulfonilureas en los pacientes ancianos frágiles (28,29). De igual modo, en los pacientes con una ERC avanzada en estadio 3 o superior, deben evitarse las sulfonilureas de primera generación, debido al riesgo de hipoglucemia prolongada producida por los metabolitos activos (28).

TABLA 2 Ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares de los iDPP4

	SAVOR-TIMI 53 Saxagliptina (n = 16.492)	EXAMINE Alogliptina (n = 5.380)	TECOS Sitagliptina (n = 14.523)	CARMELINA Linagliptina (n = 6.979)	CAROLINA Linagliptina frente a gliimepirida (n = 6.033)
Mediana de seguimiento, años	2,1	1,5	3,0	2,2	5,9
Media de edad, años	65	61	65	66	64
Mujeres, %	33	32	29	37	40
IMC media (kg/m ²)	31,2	28,7	30,2	31,4	30,1
HbA1c, %	8,0	8,0	7,2	8,0	7,2
Metformina inicial, %	69	ND	81	54	83
FGe inicial*	73	71	75	55	77
FGe* <60 ml/min/1,73 m ² , %	< 50 ml/min: 16	29	NA	62	19
ECV previa, %	78	100	100	57	42
IC previa, %	13	28	18	27	4
3P-MACE	1,00 (0,89-1,12)	0,96 (≤1,16)	0,98 (0,89-1,08)	1,02 (0,89-1,17)	0,98 (0,84-1,13)
Muerte de causa CV	1,03 (0,87-1,22)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)	0,96 (0,81-1,14)	1,00 (0,81-1,24)
IM no mortal	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (0,81-1,11)	1,12 (0,90-1,40)	1,01 (0,80-1,28)
Ictus no mortal	1,11 (0,88-1,39)	0,95 (≤ 1,14)	0,97 (0,79-1,19)	0,91 (0,67-1,23)	0,86 (0,66-1,12)
Muerte de causa CV o HIC	NA	1,00 (0,82-1,20)	1,02 (0,90-1,15)	NA	1,00 (0,84-1,20)
Mortalidad por cualquier causa	1,11 (0,96-1,27)	0,88 (0,71-1,09)	1,01 (0,90-1,14)	0,98 (0,84-1,13)	0,91 (0,78-1,06)
HIC	1,27 (1,07-1,51)	1,07 (0,79-1,46)	1,00 (0,83-1,20)	0,90 (0,74-1,08)	1,21 (0,92-1,59)
Eventos renales†	1,08 (0,88-1,3)	NA	NA	1,04 (0,89-1,22)	NA

Los valores corresponden a un *hazard ratio* (intervalo de confianza) salvo que se indique lo contrario. * FGe unidades ml/min/1,73 m². † Definición distinta en los diversos ensayos.

CARMALINA = *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk*; CAROLINA = *Effect of Linagliptin vs Gliimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes*; iDPP4 = inhibidor de dipeptidil-peptidasa 4; EXAMINE = *Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*; SAVOR-TIMI 53 = *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53*; TECOS = *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

GLITAZONAS

Las tiazolidinedionas (glitazonas) (**figura 1**) son agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma que aumentan la sensibilidad a la insulina en el músculo, el tejido adiposo y el hígado (30). De manera similar a lo que ocurre con la metformina, las glitazonas pueden tener propiedades antiinflamatorias y en los ensayos preclínicos se ha demostrado que tienen efectos vasculares favorables (31). Sin embargo, en los ensayos clínicos, los beneficios cardiovasculares observados en la fase preclínica no se mantuvieron, y se observó un aumento de las hospitalizaciones por IC, así como de las fracturas. En el ensayo PROACTIVE, publicado en 2005, se incluyó prospectivamente a un total de 5.328 pacientes con DMT2 y una ECV establecida, que fueron tratados con pioglitazona en comparación con un placebo (**figura 3**). Cuatro años después se publicó el estudio RECORD, un ensayo clínico en el que participaron 4.447 pacientes con una DMT2 no controlada mediante una monoterapia a la dosis máxima tolerada durante un mínimo de 2 meses, y a los que se asignó el empleo de rosiglitazona en comparación con una sulfonilurea o metformina. En el ensayo PROACTIVE no hubo ninguna diferencia en la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el IM no mortal, el ictus no mortal, el síndrome coronario agudo, la intervención endovascular o quirúrgica en arterias coronarias o de las extremidades inferiores y la amputación

por encima del tobillo, tras una mediana de seguimiento que llegó a casi 3 años (*hazard ratio* [HR]: 0,90; IC del 95%: 0,8 a 1,02) (32), y se observaron indicios de un beneficio en la variable de valoración secundaria combinada preespecificada, formada por la muerte, el IM no mortal y el ictus no mortal (HR: 0,84; IC del 95%: 0,72 a 0,98). El ensayo RECORD tuvo una mediana de seguimiento significativamente mayor, de 5,5 años, y de manera similar a lo observado en el ensayo PROACTIVE no encontró diferencias en la variable de valoración principal formada por la hospitalización de causa cardiovascular y la ECV (HR: 0,99; IC del 95%: 0,85 a 1,16; p = 0,93) (33). Tampoco hubo diferencias entre los grupos por lo que respecta a las variables de valoración secundarias de mortalidad cardiovascular con o sin el IM y el ictus (HR para la mortalidad: 0,84; IC del 95%: 0,59 a 1,18; HR para la mortalidad, el ictus o el IM: 0,93; IC del 95%: 0,74 a 1,15).

En ambos ensayos resultó preocupante el aumento observado en los eventos de IC en los pacientes de los grupos de tratamiento con glitazonas (PROACTIVE 11% frente a 8%, p < 0,0001; RECORD 3,7% frente a 1,9%, p = 0,0003, respectivamente). Aunque los pacientes incluidos en ambos ensayos tenían un riesgo cardiovascular elevado, se excluyó a los que presentaban una IC sintomática y a los que recibían medicación para la IC, lo cual hace que estos hallazgos resulten más preocupantes aún. Además, el tratamiento con pioglitazona en el ensayo PROACTIVE tendió a asociarse a un aumento del ries-

TABLA 3 Ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares de los ARGLP1

	ELIXA Lixisenatida (n = 6.068)	LEADER Liraglutida (n = 9.340)	SUSTAIN-6 Semaglutida (n = 3.297)	EXSCEL Exenatida una vez por semana (n = 14.752)	HARMONY Albiglutida una vez por semana (n = 9.463)	REWIND Dulaglutida una vez por semana (n = 9.901)	PIONEER Semaglutida oral (n = 3.182)
Mediana de seguimiento, años	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Media de edad, años	60	64	54	62	64	66	66
Mujeres, %	30	36	39	38	31	46	32
IMC media (kg/m ²)	30,2	NA	NA	NA	32,3	32,3	32,3
HbA1c, %	7,7	8,7	8,7	8,1	8,8	7,3	8,2
Metformina inicial, %*	76	73	76	74	81	57	51
FGe inicial†	76	75	75	76	79	75	74
FGe† <60, %	23	23	28,5	18	23	22	27
ECV previa, %	100	81	83	73	100	32	85
IC previa, %	22	18	24	16	20	9	NA
3P-MACE	1,02 (0,89-1,17)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)	0,91 (0,83-1,00)	0,78 (0,68-0,90)	0,88 (0,79-0,99)	0,79 (0,57-1,11)
Muerte de causa CV	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)	0,93 (0,73-1,19)	0,91 (0,78-1,06)	0,49 (0,27-0,92)
IM no mortal	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,97 (0,85-1,10)	0,75 (0,61-0,90)	0,96 (0,79-1,16)	1,18 (0,73-1,90)
Ictus no mortal	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)	0,85 (0,70-1,03)	0,86 (0,66-1,14)	0,76 (0,61-0,95)	0,74 (0,35-1,57)
Mortalidad por cualquier causa	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,74-0,97)	1,05 (0,74-1,50)	0,86 (0,77-0,97)	0,95 (0,79-1,16)	0,90 (0,80-1,01)	0,51 (0,31-0,84)
HIC	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	0,94 (0,78-1,13)	NA	0,93 (0,77-1,12)	0,86 (0,48-1,55)
Eventos renales‡	0,81 (0,66-0,99)	0,78 (0,67-0,92)	0,64 (0,46-0,88)	0,85 (0,73-0,98)	NA	0,85 (0,77-0,93)	NA
Pérdida de peso§	0,7 (0,9-0,5)	2,3 (2,5-2,0)	2,9 (2,3-3,5)/3,6 (3,8-4,9)*	1,3 (1,1-1,4)	0,83 (0,6-1,1) a los 16 meses	1,5 (1,3-1,7)	2,9/4,3¶

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza) salvo que se indique lo contrario. * Promedio de todo el grupo de estudio (tratamiento y control). † FGe unidades ml/min/1,73 m². ‡ Definición distinta en los diversos ensayos. § Diferencia de kilogramos respecto al placebo, intervalo de confianza del 95%. ¶ Dosis de 0,5 mg/dosis de 1 mg.

ELIXA = *The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*; EXSCEL = *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*; ARGLP1 = agonista de receptor de péptido de tipo glucagón 1; HARMONY = *Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*; LEADER = *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*; PIONEER = *Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only*; REWIND = *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*; SUSTAIN 6 = *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

go de revascularización de extremidades inferiores (n = 80 de 2.605 con pioglitazona frente a n = 65 de 2.633 con el placebo; HR: 1,25; IC del 95%: 0,9 a 1,73), así como a un aumento de peso (+3,6 kg frente a -0,4 kg, p < 0,0001). En respuesta a estos y otros datos, incluidos los de un metanálisis de 42 ensayos que sugirió que la rosiglitazona se asociaba a un aumento del riesgo de IM (34), la FDA estableció al poco tiempo la inclusión de un recuadro de advertencia (“caja negra”) respecto al riesgo cardiovascular con el empleo de la rosiglitazona en 2007. Sin embargo, tras la publicación en 2009 de los resultados del ensayo RECORD, se reconsideró y se retiró esta señal de alarma (31). A pesar de ello, la rosiglitazona no se comercializa en los Estados Unidos ni en Europa.

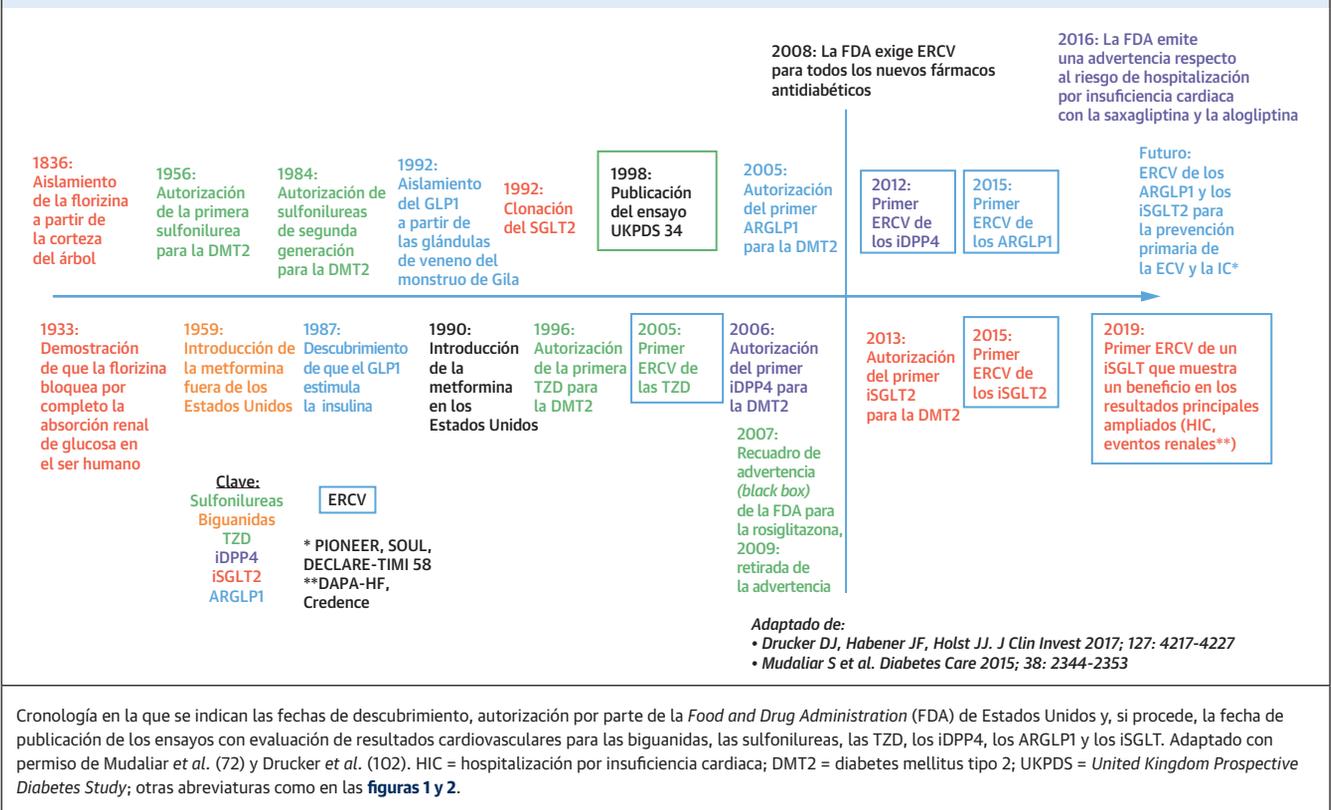
Las glitazonas son sensibilizantes a la insulina potentes, y hay algunos datos que indican que su uso se asocia a una mejora de los resultados cardiometabólicos en los pacientes con resistencia a la insulina pero sin una diabetes establecida. En el ensayo IRIS se incluyó a 3.895 participantes no diabéticos con resistencia a la insulina y un ictus reciente, a los que se asignó el empleo de pioglitazona o de un placebo, y se observaron unas tasas inferiores de un nuevo ictus (HR: 0,70; IC del 95%: 0,62 a 0,93) y de progresión de la resistencia a la insulina a una diabetes diagnosticada (HR: 0,48; IC del 95%: 0,33 a 0,69) tras una mediana de seguimiento de cerca de 5 años. Los

eventos adversos asociados a la pioglitazona en el ensayo IRIS consistieron en un aumento de peso significativamente superior (+2,6 kg frente a -0,5 kg, p = 0,001) y una mayor frecuencia de fracturas que requirieron intervenciones quirúrgicas u hospitalización en el grupo de pioglitazona (5% frente a 3%, p = 0,003) (33).

Tanto el estudio PROACTIVE como el estudio IRIS fueron ensayos de prevención secundaria, y los participantes en los ERCV de glitazonas fueron predominantemente individuos obesos con una mediana de HbA1c de aproximadamente un 8%. La mayor parte de los participantes en estos ensayos estaban siendo tratados con las medicaciones cardiovasculares apropiadas, incluidos los betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), antiagregantes plaquetarios y estatinas. De manera similar a lo ocurrido en los ensayos previos, la media de edad fue de entre 50 y 60 años, por lo que resulta difícil extrapolar estas observaciones a pacientes con DMT2 de mayor edad.

Las glitazonas son bien toleradas en los pacientes con enfermedades renales; sin embargo, los resultados de los estudios son equívocos por lo que respecta a si aportan o no un beneficio en esa población. En un análisis *post hoc* del ensayo PROACTIVE realizado en los pacientes con una ERC en estadio II o superior, la pioglitazona se asoció a un efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad (35).

FIGURA 3 Cronología de los fármacos utilizados en la diabetes tipo 2



Sin embargo, un análisis retrospectivo de los pacientes en diálisis tratados con rosiglitazona mostró una probabilidad superior de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad de causa cardiovascular en comparación con los pacientes tratados con otros fármacos hipoglucemiantes orales. Los análisis secundarios de ensayos clínicos y los estudios de observación respaldan también que se produce una reducción de la albuminuria de manera asociada al uso de las glitazonas. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados en los que se haya evaluado el uso de glitazonas en pacientes con ERC. En términos generales, de manera similar a lo observado con las sulfonilureas, las glitazonas no han mostrado un beneficio cardiovascular o renal claro, y tienen un perfil de efectos secundarios que no es el ideal, en comparación con el de la metformina o el de las sulfonilureas.

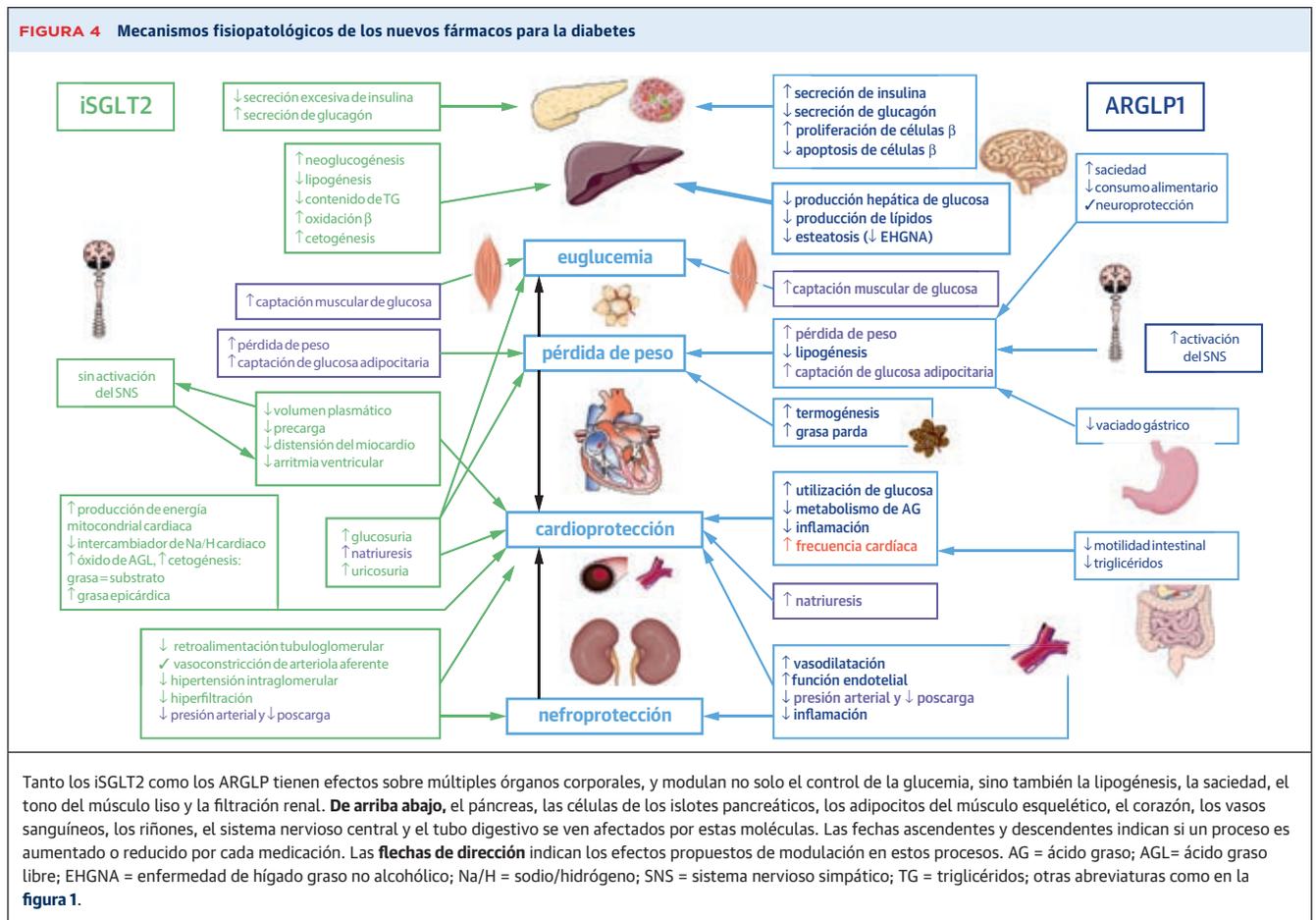
INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4

Los iDPP4 (figura 4) modulan la vía de las incretinas, que es una cascada hormonal iniciada en el tracto gastrointestinal (GI) en la fase posprandial. La vía de las incretinas culmina con la liberación del péptido de tipo glucagón 1 (GLP1), que potencia la liberación de insulina y la supresión del glucagón dependientes de la glucosa. La enzima

DPP4 desactiva el GLP1; en consecuencia, la inhibición de la DPP4 prolonga la función del GLP1 endógeno (36). Más allá de sus efectos de reducción de la glucosa, los iDPP4 tienen unos efectos neutros o beneficiosos sobre el peso, la presión arterial, los lípidos posprandiales, la inflamación, el estrés oxidativo y la función endotelial (37). A diferencia de las sulfonilureas y la metformina, el metabolismo de los iDPP4 se produce a través de la circulación portal hepática y no se ve afectado por la disfunción renal. Por consiguiente, los iDPP4 parecen ser seguros en los pacientes con una enfermedad renal avanzada, incluidos los que están en tratamiento de diálisis (38).

DISEÑO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS.

Se han realizado cinco grandes ensayos en los que se han examinado criterios de valoración cardiovasculares asociados a los iDPP4: SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina), EXAMINE (*Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*) (alogliptina), TECOS (*Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*) (sitagliptina), CARMELINA (*Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk*) (linagliptina) y CAROLINA (*Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes*) (linagliptina) (39-45). En

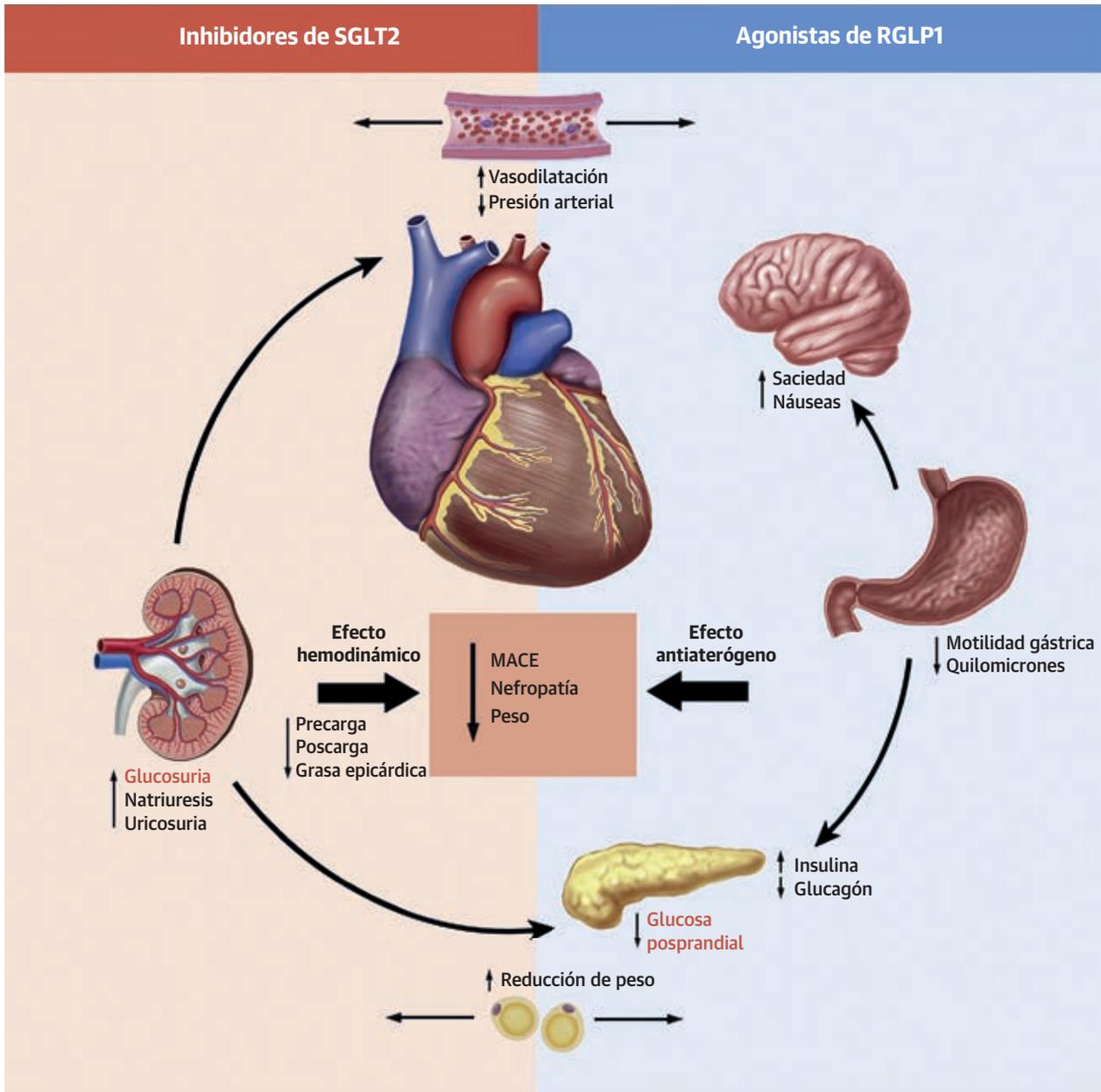


estos ensayos se compararon los resultados cardiovasculares en grupos grandes de pacientes (5.000 a 16.000) tratados con iDPP4 en comparación con un placebo, a lo largo de periodos de aproximadamente 1,5 a 6 años. En el ensayo CAROLINA, se optó por el empleo de una sulfonilurea, glimepirida, como fármaco activo de comparación. En todos los ensayos de iDPP4 se incluyó a pacientes con DMT2 de alto riesgo que tenían o bien una ECV establecida o bien múltiples factores de riesgo cardiovascular y una DMT2 en la situación inicial, la cual se definió por una HbA1c > 6,5%. En los ensayos de iDPP4 se incluyó, en promedio, a pacientes de una edad superior a los de los ensayos previos; en los estudios TECOS, SAVOR-TIMI 53, CARMELINA y CAROLINA la media de edad fue de aproximadamente 65 años, y en el ensayo EXAMINE fue de 61 años. El criterio principal de valoración en los 5 ensayos fue el formado por la muerte cardiovascular, el IM no mortal y el ictus no mortal, con la excepción del ensayo TECOS, en el que se añadió a ello la angina inestable con necesidad de hospitalización. En todos los ensayos de iDPP4, se observó una ausencia de diferencias entre los iDPP4 y el placebo en cuanto a los resultados cardiovasculares (**tabla 2**). Sin embargo, los análisis secundarios

mostraron una tasa superior de hospitalizaciones por IC en los participantes tratados con saxagliptina en el ensayo SAVOR-TIMI 53 (HR: 1,27; IC del 95%: 1,07 a 1,15; p = 0,007), así como una tendencia al aumento de la IC con la alogliptina en el estudio EXAMINE (HR: 1,19; IC del 95%: 0,89 a 1,59). Por este motivo, la FDA añadió una advertencia acerca del riesgo de IC en los medicamentos que contenían saxagliptina o alogliptina en 2016 (46) (**figura 3**). Sin embargo, esta señal de alarma respecto a la IC no se observó en los estudios TECOS, CARMELINA o CAROLINA, y ello sugiere que la sitagliptina y la linagliptina pueden tener un perfil de efectos secundarios neutro por lo que respecta al riesgo de hospitalización por IC.

El ensayo CAROLINA es el primer ERCV realizado con la clase farmacológica de los iDPP4 en el que se emplea un fármaco de comparación activo. Comparó la linagliptina con la glimepirida en lo relativo a la seguridad cardiovascular y la no inferioridad, con otras pruebas jerarquizadas de superioridad posteriores, en pacientes adultos con DMT2 y una ECV establecida (34,5%) o tan solo un aumento de los factores de riesgo cardiovascular. La mediana de seguimiento fue de más de 6 años, la más larga de cualquiera de los estudios de iDPP4 realizados hasta la

ILUSTRACIÓN CENTRAL Diversidad de efectos fisiológicos de los iSGLT2 y los ARGLP1



Wilcox, T. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(16):1956-74.

Hay evidencias crecientes que respaldan el papel tanto de los iSGLT2 como de los ARGLP1 en la reducción de los eventos adversos cardiacos mayores y la progresión de la enfermedad renal, al tiempo que incrementan la pérdida de peso y reducen la presión arterial. Los iSGLT2 producen este efecto a través de efectos hemodinámicos, mientras que los ARGLP1 tienen efectos antiaterógenos más intensos. ARGLP1 = agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1; MACE = eventos adversos cardiacos mayores; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2.

fecha. Se alcanzó el objetivo principal de no inferioridad en el tiempo transcurrido hasta el primer evento de muerte de causa cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal (los eventos cardiacos adversos mayores de 3 puntos [3P-MACE]). La linagliptina fue también similar a la

glimepirida por lo que respecta a la variable de valoración secundaria consistente en los 3P-MACE más la hospitalización por angina inestable. La evidencia adicional aportada por el ensayo CAROLINA parece confirmar que, si bien los iDPP4 son seguros en la mayor parte de los pa-

cientes, no son eficaces para reducir los eventos cardiovasculares evaluados.

Además de la seguridad cardiovascular, hay algunas evidencias que indican una protección renal en la nefropatía diabética con algunos de los fármacos iDPP4. Por ejemplo, en el estudio SAVOR-TIMI 53, el uso de saxagliptina se asoció a una tasa de progresión más lenta de la albuminuria en los pacientes con y sin ERC. Este efecto beneficioso se observó con independencia de las mejoras de la HbA1c, lo cual sugiere que algunos de los iDPP4 pueden tener un efecto protector renal con independencia del control de la glucemia que proporcionen (41). Sin embargo, hasta la fecha no ha habido ningún ERCV grande de iDPP4 en el que se haya mostrado un efecto protector renal independiente en los pacientes con DMT2 y ERC. La mayor parte de los ensayos de iDPP4 fueron de una duración limitada (mediana de seguimiento de 2 a 4 años, excepto en el estudio CAROLINA) para detectar un beneficio renal o de reducción de la ECV con esta clase farmacológica (27). Dada la ECV avanzada, el tiempo de evolución prolongado de la diabetes y la exposición relativamente corta a la medicación del estudio, es posible que los ensayos de iDPP4 tengan una capacidad limitada de detección de un beneficio de protección renal de estos medicamentos.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE PÉPTIDO DE TIPO GLUCAGÓN 1

En la década de 1930, se sugirió que, en respuesta a la ingestión de una comida, se secretaban unos factores intestinales denominados incretinas que potenciaban la reducción de la glucosa (47). El efecto incretina describe la observación de que la ingesta oral de glucosa provoca una respuesta de insulina muy superior a la que produce una infusión intravenosa de glucosa (48). El efecto incretina causa > 50% de la secreción de insulina asociada a una comida en los individuos sanos (47). Dos hormonas intestinales, el GLP1 y el polipéptido inhibitorio gástrico, son las responsables del efecto incretina. Los GLP1 no solo potencian/aumentan la secreción de insulina, sino que inhiben también la secreción de glucagón, con lo que limitan la producción hepática excesiva de glucosa y reducen el apetito, dando lugar a una reducción del peso (figura 4). Aunque en la DMT2 hay un déficit de GLP1 (48,49), su potencia biológica está conservada en gran parte, lo cual hace que el GLP1 sea una molécula diana atractiva para las acciones terapéuticas. Sin embargo, el GLP1 nativo es inactivado rápidamente por la enzima ubicua DPP4. Así pues, los fármacos que potencian o remedian las acciones del GLP1 tienen un gran interés clínico. Con objeto de prolongar la semivida del GLP1, en las décadas de 1980 y 1990 se desarrollaron análogos del GLP1 resistentes a la DPP4 que fueron autorizados para

el uso médico en 2005 (figura 4) (12). Los ensayos iniciales han demostrado la eficacia de los agonistas de receptores de GLP1 para mejorar la HbA1c sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y para reducir el peso corporal; además, han mostrado unos efectos cardiovasculares prometedores.

Los receptores del GLP1 se encuentran en el cerebro, el páncreas y el estómago. Por consiguiente, los agonistas prolongan los efectos habitualmente rápidos sobre la saciedad y las náuseas de mecanismo central, la liberación de insulina posprandial, la motilidad gástrica y la formación de quilomicrones. Los mecanismos de reducción del peso son multifactoriales e independientes de la presencia de diabetes, como se ha observado en el ensayo *SCALE Obesity and Prediabetes Study Group* de los ARGLP1 en pacientes obesos sin diabetes, en los que se alcanzó una reducción de peso de 5,6 kg más que con el placebo (50). Es probable que haya mecanismos hipotalámicos y GI, incluidos los de la saciedad, la supresión del apetito y el retraso del vaciado gástrico, que contribuyan a producir otros beneficios adicionales que faciliten la pérdida de peso. Además, los ARGLP1 tienen efectos favorables en la inflamación y la presión arterial (a través de la liberación de péptido natriurético auricular por parte de los miocardiocitos, la mejora de la función endotelial, los efectos vasodilatadores y la natriuresis); ello conduce a una reducción de la poscarga (36). También modifican la natriuresis renal y la diuresis a través de sus efectos sobre las células del túbulo proximal, lo cual constituye un posible mecanismo propuesto para explicar la evidencia de protección renal que está apareciendo respecto a esta clase de fármacos (51) (figura 4).

Anteriormente, aunque con diferencias en la estructura y la duración del efecto, todos los ARGLP1 autorizados para la DMT2 se administraban mediante inyección subcutánea. Sin embargo, tras la presentación de los resultados del estudio PIONEER 6 (*A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*), la FDA autorizó el uso de la semaglutida por vía oral. La exenatida y la lixisenatida proceden del veneno del denominado monstruo de Gila exógeno y tienen una estructura básica de exendina-4, mientras que los otros 4 ARGLP1 comercializados son modificaciones del GLP1 endógeno (52). En julio de 2018, el fabricante retiró del mercado la albiglutida por motivos económicos.

DISEÑO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS.

Se han realizado seis grandes ensayos controlados y aleatorizados, los estudios ELIXA (*The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*), LEADER (*Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), SUSTAIN-6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*), EXSCEL

(*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), HARMONY (*Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*) y REWIND (*Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*) en los que se han investigado los resultados cardiovasculares en pacientes tratados con agonistas de GLP1 inyectables (53-58). Todos ellos fueron ensayos clínicos grandes, de entre 3.000 y 14.000 pacientes, con unas características demográficas iniciales de las poblaciones similares: un 30% a 45% de los participantes fueron mujeres, la media de edad fue de entre 54 y 66 años, la HbA1c inicial fue de un 7,7% a un 8,8%, con la excepción del ensayo REWIND en el que se incluyó a una población de menor riesgo, con una DMT2 mejor controlada (HbA1c, 7,3%) y con una mayor proporción de mujeres (46%). Recientemente, un séptimo ensayo clínico, el estudio PIONEER 6, ha mostrado la no inferioridad de la semaglutida oral respecto al placebo por lo que respecta a los 3P-MACE en 3.183 pacientes con DMT2, de los cuales el 85% tenían una ECV establecida, con una mediana de seguimiento de 1,3 años (59). En los 7 ensayos se incluyó a pacientes que se determinó que tenían un riesgo elevado o una ECV establecida; sin embargo, el grado de enfermedad fue distinto en los diversos ensayos. En los estudios ELIXA y HARMONY, todos los pacientes tenían una ECV establecida, mientras que el estudio ELIXA fue el único ensayo en el que se evaluó a pacientes que habían sufrido un evento coronario agudo en los 180 días previos. En los estudios EXSCEL y REWIND hubo un mayor porcentaje de pacientes sin una ECV establecida (EXSCEL 30%, REWIND 68,5%), lo cual aporta una evidencia para poder extrapolar el uso de esta clase de fármacos a la prevención primaria de la ECV en la DMT2.

Todos los ensayos se diseñaron para evaluar el criterio de valoración principal consistente en los MACE, definidos como la muerte de causa cardiovascular, el IM o el ictus, con la excepción del ensayo ELIXA, en el que se incluyó la hospitalización por angina inestable como componente adicional de la variable de valoración principal del estudio. Según lo indicado por la guía de la FDA de 2008, los ensayos iniciales de los ARGLP1 se diseñaron para mostrar la no inferioridad respecto al placebo en lo relativo a la seguridad cardiovascular; 2 de estos ensayos de no inferioridad dispusieron también de la potencia estadística necesaria para poner de manifiesto la superioridad, concretamente el estudio LEADER (liraglutida) y el estudio HARMONY-OUTCOMES (albiglutida una vez por semana). En el estudio SUSTAIN-6 se evidenció una reducción del 26% en los 3P-MACE en una población de prevención secundaria, y ello llevó a la FDA a ampliar las indicaciones de la semaglutida inyectable para incluir en ellas la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con una DMT2 y una ECV establecida (60). En la actualidad, la FDA ha autorizado el empleo de

la semaglutida oral para la indicación de control de la glucemia; los resultados del ensayo PIONEER (*Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only*) y del ensayo SOUL actualmente en marcha están construyendo una base de evidencia para el uso de la semaglutida en la prevención de la ECV (61). El estudio REWIND fue el primer ensayo de un ARGLP1 administrado una vez por semana que se investigó en una población que era mayoritariamente de prevención primaria; los resultados mostraron una superioridad establecida en comparación con el placebo por lo que respecta a la reducción de los 3P-MACE (**tabla 3**). Los resultados del estudio REWIND respaldan la conveniencia de tener en cuenta el posible uso de los ARGLP1 para la prevención primaria. Hasta la fecha, la liraglutida, la semaglutida, la albiglutida y la dulaglutida (pero no así la exenatida o la lixisenatida) han mostrado una superioridad frente al placebo por lo que respecta a la reducción de la variable de valoración de los 3P-MACE (62). Sin embargo, hasta la fecha, tan solo la liraglutida ha mostrado una reducción tanto de la mortalidad cardiovascular como de la mortalidad por cualquier causa (54). Al analizar conjuntamente la totalidad de los 56.004 participantes de los 7 ensayos, las variables de valoración principal y secundaria de mortalidad por causas cardiovasculares (ictus mortal o no mortal, IM mortal o no mortal) continuaron siendo significativas, aunque de forma modesta. En este metanálisis se observó que los ARGLP1 reducían la mortalidad por cualquier causa en un 12%, y los resultados adversos renales en un 17% (63). También se describió una reducción de los ingresos hospitalarios por IC, que no estaba presente en ninguno de los ensayos analizados de forma individual, por lo que debe interpretarse con precaución, dadas las limitaciones del diseño estadístico de los metanálisis. La evidencia que respalda los beneficios ateroscleróticos de los ARGLP1 continúa siendo uniformemente sólida, mientras que los beneficios en la IC no han sido ampliamente aceptados.

OTROS RESULTADOS ADICIONALES. Es probable que los beneficios cardiovasculares observados en estos ensayos sean independientes del control de la glucemia; todos los ensayos mostraron una reducción modesta de las concentraciones de hemoglobina glucosilada en los grupos de tratamiento (0,2% a 1%) que difería según la dosis y el período de seguimiento. Aunque el mecanismo del beneficio cardiovascular aportado por los ARGLP1 no se conoce, es posible que esté relacionado con los efectos favorables sobre la reducción del peso, la presión arterial y los resultados renales. Se observó una reducción modesta, pero universal, del peso en el grupo de tratamiento de todos los ensayos antes mencionados. Los participantes tratados con una dosis alta (1 mg) de semaglutida

fueron los que presentaron una mayor pérdida de peso; en los estudios SUSTAIN y PIONEER se observó una pérdida de peso de 3,6 y de 4,3 kg con la formulación inyectable y la formulación oral, respectivamente. En los demás ensayos la reducción de peso observada fue de entre 1 y 2 kg en comparación con el placebo (**tabla 1**). La reducción de la presión arterial fue también modesta (1 a 2 mm Hg en comparación con el placebo), pero universal en todos estos ensayos. El estudio REWIND, que fue el que se llevó a cabo a lo largo del período de seguimiento más prolongado, de 5 años, respalda la durabilidad a largo plazo de la pérdida de peso y las reducciones de la presión arterial con el empleo de dulaglutida inyectable una vez por semana (36).

Varios ensayos sugirieron una reducción de los eventos adversos renales en un análisis secundario especificado *a priori*. En los estudios SUSTAIN-6 (semaglutida), LEADER (liraglutida) y REWIND (dulaglutida) se observó una probabilidad significativamente inferior de nefropatía de nueva aparición o agravamiento de la ya existente con el empleo de ARGLP1 en comparación con el placebo (54,55,58) (**tabla 3**). En el ensayo AWARD-7 (que no fue un ERCV) llevado a cabo en pacientes con DMT2 y una ERC moderada o grave, el tratamiento con dulaglutida una vez por semana produjo un control de la glucemia similar al alcanzado con la insulina glargina, pero se obtuvo una evidencia indicativa de un menor deterioro de la FGe (64).

Otros resultados microvasculares no mostraron una mejora en paralelo con los efectos de protección renal observados con el empleo de los ARGLP1, y la retinopatía se observó con más frecuencia con los ARGLP1 en comparación con el placebo en algunos de los ensayos de tipo ERCV llevados a cabo hasta la fecha (véase a continuación).

SEGURIDAD Y RESULTADOS ADVERSOS. Los resultados adversos GI constituyen el efecto adverso más uniforme con el uso de los ARGLP1. En el estudio REWIND no hubo diferencias en los eventos GI graves, la hipoglucemia severa, el cáncer o la pancreatitis; sin embargo, hubo más pacientes tratados con dulaglutida del ensayo REWIND en los que se produjo algún GI no severo notificable (47,4% frente a 34,1%, $p < 0,0001$). De igual modo, de los numerosos efectos adversos evaluados en el estudio LEADER, tan solo los eventos GI fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con liraglutida (enfermedad litiasica biliar aguda, náuseas, vómitos y diarrea).

La retinopatía es otro posible efecto secundario importante asociado a los ARGLP1 (62). En el estudio SUSTAIN-6, hubo unas tasas significativamente superiores de complicaciones de la retinopatía (hemorragia vítrea, ceguera, trastornos que requieran un tratamiento con medicación intravítrea o fotocoagulación (HR: 1,76; IC del 95%: 1,11 a 2,78) con el empleo de semaglutida en comparación

con el placebo. En el estudio LEADER se observó también un aumento no significativo de la retinopatía. Una posible explicación del agravamiento temprano de la retinopatía en el ensayo SUSTAIN-6 es la rápida mejora del control de la glucemia (65). Además, ninguno de los ensayos de GLP1 se diseñó de manera específica para evaluar detalladamente la retinopatía, y los ensayos de GLP1 no tuvieron un diseño que permitiera una evaluación sensible de la progresión de una retinopatía diabética clínicamente evidente o subclínica. Por otra parte, un gran metanálisis reciente no ha mostrado que se haya producido un aumento de la retinopatía al considerar los diversos ensayos de ARGLP1 realizados hasta la fecha (66). No obstante, al igual que ocurre con la insulina, puede ser apropiada una advertencia respecto al potencial de agravamiento temprano de la retinopatía diabética con el empleo de los ARGLP1 (65).

La IC fue inicialmente un motivo de preocupación con el empleo de los ARGLP1. Sin embargo, esta señal no se confirmó en el ensayo FIGHT, que puso de manifiesto aumentos no significativos de la mortalidad o la hospitalización por IC con el empleo de liraglutida en comparación con el placebo en los pacientes con IC y una fracción de eyección reducida (HR: 1,30; IC del 95%: 0,92 a 1,83; $p = 0,14$) (67). Los ensayos posteriores de ARGLP1, como el LEADER y el SUSTAIN-6, incluyeron poblaciones pequeñas de pacientes con una IC establecida, lo cual limita toda posible generalización de los resultados acerca del riesgo de IC con el empleo de los ARGLP1 (54,55). El 20% de los pacientes del grupo de tratamiento y del grupo de control del estudio HARMONY tenían una IC prevalente, y no se observaron diferencias en la variable de valoración combinada formada por la muerte por causas cardiovasculares junto con la hospitalización por IC (57); sin embargo, no se evaluó la IC como variable de valoración individual.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA 2

Los riñones desempeñan un papel importante en la homeostasis de la glucosa a través de la neoglucogénesis (20% a 25% de la producción total de glucosa), el uso de la glucosa y la reabsorción de esta (68). En la diabetes, la neoglucogénesis renal está aumentada y hay un aumento patológico de la capacidad de reabsorción de glucosa en el sistema contorneado del túbulo proximal, a través del aumento de los transportadores SGLT2. La florizina, que se encuentra en la corteza de las raíces, las hojas, los brotes y el fruto del manzano, es un inhibidor competitivo de SGLT2 y SGLT1 existente en la naturaleza. A finales de la década de 1800 se identificó por primera vez que esta molécula causaba glucosuria, y luego se ha explorado su uso para diversas indicaciones farmacológicas, si bien su empleo se ha visto dificultado por los efectos secundarios

intestinales (69,70). Además, el mecanismo de acción del fármaco no se esclareció hasta la década de 1990, cuando los científicos exploraron el transporte de la glucosa en el interior de las células renales. En 1992, se descubrió el gen que codifica la proteína SGLT2, a la que se denominó así por su semejanza estructural con la SGLT1 (**figura 3**). Se determinó que esta proteína intervenía en el proceso de resorción renal de la glucosa y se observó también que era sensible a la florizina (71,72). Posteriormente, el gen se evaluó en pacientes con glucosuria renal familiar, y se observó que había múltiples mutaciones en la región codificadora en las familias afectadas (73). El desarrollo farmacológico se centró en los análogos creados a partir de la florizina que mostraban selectividad para la SGLT2. Así pues, la florizina fue un punto de partida para el desarrollo de inhibidores específicos de SGLT2. Los iSGLT2 (**tabla 1**) inhiben los receptores de SGLT2 de alta capacidad y baja afinidad en el túbulo proximal de la nefrona, que es donde se reabsorbe más del 90% de la glucosa filtrada (74). Es importante señalar que la actividad de los receptores de SGLT2 está aumentada en la hiperglucemia crónica, lo cual conduce a un aumento de la resorción de glucosa y de sodio (75). En cambio, los receptores de SGLT2 sufren una regulación negativa a concentraciones más bajas de glucosa y la glucosuria disminuye con el descenso de la FGe. Esto aporta un importante beneficio clínico con una reducción al mínimo del riesgo de hipoglucemia con los iSGLT2 (76), sobre todo a niveles inferiores de glucemia o con una FG más baja.

Tras la autorización del primer iSGLT2 por la FDA en 2013, estos fármacos han pasado a ser la piedra angular del tratamiento de la DMT2. Los iSGLT2 mejoran el control de la glucosa sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y su efecto glucosúrico contribuye a causar una reducción del peso (70 g de carbohidratos suponen 280 kcal). Además, se ha demostrado que tienen efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, incluida la protección frente a la IC, y sobre el riñón. En todos los ERCV realizados de los iSGLT2, dada la búsqueda de un equilibrio glucémico en los ensayos, la reducción del valor % de HbA1c durante el ensayo fue modesta, de aproximadamente 0,1% a 0,6%, lo cual indica que es improbable que el control de la glucemia por sí solo explique el beneficio cardiovascular observado con el empleo de esta clase de fármacos (62). Aunque no se ha demostrado que sea así, los efectos hemodinámicos no glucémicos pueden fomentar los beneficios cardiovasculares con los iSGLT2 (**figura 4**). Por ejemplo, los iSGLT2 pueden aumentar la excreción de ácido úrico a través de la inhibición conjunta de la reabsorción de glucosa y de ácido úrico (77), con lo cual reducen las concentraciones de ácido úrico que se han asociado de manera independiente a eventos cardiovasculares y renales (77). También ha sugerido otras evidencias de un beneficio hemodinámico un reciente

análisis de mediación del EMPA-REG que puso de manifiesto que los marcadores del volumen plasmático, como el hematocrito y la hemoglobina, son indicadores importantes que se asocian a la reducción de la mortalidad cardiovascular observada con el empleo de los iSGLT2 (10,78). Estas observaciones pueden deberse en parte a la mejora de la oxigenación y a la normalización de la producción de eritropoyetina observada con los iSGLT2 (79) y a los efectos de protección renal descritos con estos fármacos (80). Los mecanismos a través de los cuales la inhibición del SGLT2 podría contribuir a producir la cardioprotección incluyen la mejora del control de la glucemia, la presión arterial y el peso, así como la de la función endotelial y la reducción de la rigidez arterial a través de una disminución de la poscarga (62). Los iSGLT2 estimulan la natriuresis, la diuresis y la glucosuria, con lo que reducen el volumen plasmático y la precarga cardíaca (81,82). La pérdida de peso limita el depósito de grasa epicárdica. Otros mecanismos propuestos son la mejora de la producción de energía mitocondrial cardíaca, una inhibición del intercambiador de Na/hidrógeno cardíaco que conduce a unas concentraciones citosólicas más bajas de sodio y calcio, y el aumento de las concentraciones mitocondriales de calcio (83,84). Por último, se ha propuesto un aumento de la oxidación de los ácidos grasos libres y una estimulación de la cetogénesis, lo cual desplazaría el sustrato cardíaco a un uso más eficiente de la energía de los ácidos grasos y las cetonas. Los efectos de protección renal propuestos incluyen la constricción de las arteriolas glomerulares aferentes (a través de la diuresis producida por los iSGLT2, la natriuresis y la reducción de los péptidos natriuréticos), que conduce a una supresión de la retroalimentación tubuloglomerular junto con una reducción de la producción de renina y angiotensina II, lo cual causa globalmente una dilatación de las arteriolas eferentes y una reducción de la presión hidrostática glomerular. El efecto combinado reduce la hipertensión intraglomerular y la hiperfiltración. Así pues, a pesar de la disminución modesta inicial de la FG (un efecto que se observa también con el uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y es atenuado por ellos), la reducción de la hiperfiltración y la presión intraglomerular tienen efectos renoprotectores (82,85).

DISEÑO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS.

Se han realizado tres ERCV grandes ya finalizados de iSGLT2 en pacientes con DMT2: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) (canagliflozina) y DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina) (**tabla 1**) (78,83-88). Los 3 ensayos mostraron la no inferioridad en cuanto a la seguridad cardiovascular en comparación con el placebo, y en algunos casos se observaron reducciones muy notables de los eventos adversos car-

diovasculares. En otros dos ensayos, el estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*) (canagliflozina) y el estudio DAPA-HF (*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*) (dapagliflozina), se evaluaron criterios de valoración principales alternativos consistentes en los eventos renales y los eventos de IC en pacientes con una ERC en estadio 2/3 e IC crónica, respectivamente, y se analizaron los 3P-MACE como variable de valoración secundaria. Un sexto estudio, el VERTIS-CV, en el que se evalúa la ertugliflozina, tiene prevista su finalización en diciembre de 2019 (89). Los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE y DAPA-HF mostraron todos ellos reducciones de los eventos 3P-MACE de muerte de causa cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal (**tabla 1**). El estudio DECLARE-TIMI 58 tuvo 2 criterios de valoración principales: los 3P-MACE y un criterio combinado de 2 elementos formado por la muerte de causa cardiovascular o la hospitalización por IC. A diferencia de los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS, el objetivo correspondiente a los 3P-MACE no se alcanzó en el estudio DECLARE-TIMI 58 (HR: 0,93; IC del 95%: 0,84 a 1,03, $p = 0,17$). Sin embargo, hubo una reducción del RR de casi un 20% en el criterio de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por IC (HR: 0,83; IC del 95%: 0,73 a 0,95; $p = 0,005$), que se debió a una reducción de aproximadamente un 30% en las hospitalizaciones por IC (HR: 0,73; IC del 95%: 0,61 a 0,88). Se observaron reducciones uniformes de las hospitalizaciones por IC y los eventos renales en los 4 ERV de iSGLT2 (**tabla 1**), pero dada la planificación de análisis jerarquizado especificada *a priori* del estudio CANVAS, las estimaciones de las variables de valoración secundarias se consideran no significativas y tan solo exploratorias.

OTROS RESULTADOS ADICIONALES. Todos los ensayos de iSGLT2 realizados hasta la fecha han mostrado unos efectos de protección cardiorrenal muy notables en los pacientes con DMT2 (**tabla 1**). La definición de los resultados renales fue diversa en los distintos ensayos, pero incluyó medidas como la nefropatía de nueva aparición o el agravamiento de la ya existente (progresión a macroalbuminuria, aumento al doble de la concentración de creatinina en suero, inicio de una terapia sustitutiva renal o muerte por enfermedad renal) y la albuminuria de nueva aparición (86,90). Sin embargo en todos los ensayos ha habido relativamente pocos participantes con una disfunción renal clínicamente significativa en la situación inicial. En los participantes en los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS se exigió una FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² según la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (86,90). En los estudios EMPA-REG, CANVAS y DECLARE (*Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*) hubo menos de un

25% de los participantes que tuvieran una FGe < 60 ml/min/1,73 m² (78,86,87). En cambio, casi un 60% de los pacientes del estudio CREDENCE tenían una FGe < 60 ml/min/1,73 m² (88). Aunque el plan de análisis del estudio CANVAS impedía realizar pruebas formales de la eficacia renal, las estimaciones puntuales obtenidas sugieren un beneficio renal uniforme con el empleo de canagliflozina en comparación con los demás iSGLT2 (86). Globalmente, los iSGLT2 como clase farmacológica han mostrado una protección renal y una reducción de los parámetros de valoración combinados de los efectos adversos renales en un 45% (HR: 0,55, IC del 95%: 0,48 a 0,64; $p < 0,001$) (91). Como se ha indicado, es posible que haya una heterogeneidad del beneficio de los iSGLT2 en los participantes con una disfunción renal menos grave en la situación inicial (91). En cambio, la reducción de la IC con los iSGLT2 se incrementó con la mayor gravedad de la insuficiencia renal en los distintos ensayos de iSGLT2 realizados hasta la fecha (91). En los 5 ERV se registró una disminución de la hospitalización por IC, incluido el estudio DAPA-HF, en el que se evaluó la hospitalización por IC y la muerte cardiovascular como variable de valoración principal combinada en pacientes con IC crónica con fracción de eyección reducida en la situación inicial.

HETEROGENEIDAD DEL BENEFICIO EN LAS DISTINTAS CATEGORÍAS DE RIESGO CON LOS ISGLT2.

El riesgo de ECV en la situación inicial en los pacientes con DMT2 fue también diverso en los 4 ERV de iSGLT2 realizados hasta la fecha (**tabla 1**). Por ejemplo, todos los pacientes que participaron en el estudio EMPA-REG OUTCOME tenían una ECV aterosclerótica establecida, en comparación con aproximadamente un 65% de los participantes del estudio CANVAS, un 50% de los del CREDENCE y aproximadamente un 40% de los del DECLARE-TIMI 58. En consecuencia, la tasa de eventos MACE presentó notables diferencias en los participantes asignados a los grupos de placebo de esos estudios. La más alta fue la del estudio EMPA-REG OUTCOME (43,9 por 1.000 pacientes-años), seguida de las de los estudios CREDENCE (38,7 por 1.000 pacientes-años), CANVAS (31,5 por 1.000 pacientes) y por último el DECLARE-TIMI 58 (24,2 por 1.000 pacientes-años). Como se ha descrito en una publicación anterior (91), parece haber una heterogeneidad en el beneficio de los iSGLT2 en cuanto a los resultados cardiovasculares en función del perfil de factores de riesgo existente en la situación inicial. En un metanálisis de los participantes en los estudios EMPA-REG, CANVAS y DECLARE-TIMI 58, los iSGLT2 redujeron los MACE en un 11% (HR: 0,89; IC del 95%: 0,83 a 0,96; $p = 0,0014$), y tan solo se observó un beneficio en los pacientes con una ECV aterosclerótica (HR: 0,86; IC del 95%: 0,80 a 0,93) y no en los que no la presentaban (HR: 1,00; IC del 95%: 0,87 a 1,16; p para la interacción = 0,0501) (91). En com-

paración con ello, los iSGLT2 redujeron el riesgo de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por IC en un 23% (HR: 0,77; IC del 95%: 0,71 a 0,84; $p < 0,0001$), con un beneficio similar en los pacientes con y sin ECV ateroesclerótica y con o sin antecedentes de IC (91). Aunque en este reciente metanálisis no se incluyeron datos del estudio CREDENCE, la HR para la variable de valoración principal combinada en los participantes del CREDENCE con una ECV establecida (HR: 0,70; IC del 95%: 0,56 a 0,88) en comparación con la de los que no la sufrían (HR: 0,69; IC del 95%: 0,53 a 0,87; p para la interacción = 0,91) sugiere una magnitud del beneficio similar para la variable de valoración principal en este ensayo, en presencia o en ausencia de una comorbilidad de ECV añadida a la disfunción renal inicial (88).

EFFECTOS SECUNDARIOS. En general, los iSGLT2 fueron bien tolerados en los ERCV grandes, aunque con algunas excepciones notables. Hubo una proporción similar de participantes asignados aleatoriamente al tratamiento activo (20% a 30%) en los 4 ensayos ERCV de iSGLT2 que abandonaron la medicación del estudio, en comparación con un 25% a 30% en los grupos de placebo (78,86-88). Las infecciones genitales, cuya definición difería según el sexo y variaba en los distintos ensayos, fueron más frecuentes con los iSGLT2 que con el placebo; sin embargo, fue infrecuente (<1%) que estas infecciones comportaran un abandono de la medicación del estudio (78,86-88). Además, no hubo diferencias en cuanto a la aparición de infecciones urinarias complicadas entre los participantes asignados aleatoriamente al fármaco del estudio o al placebo en esos ensayos. La depleción de volumen se ha descrito como efecto secundario de todos los iSGLT2 y parece ser similar con los 4 fármacos iSGLT2, si bien el aumento del riesgo de depleción de volumen alcanzó significación estadística en el estudio CANVAS (78, 86-88). En el ensayo CANVAS se registraron también como nuevos problemas de seguridad las amputaciones y las fracturas, que se registraron como eventos adversos de especial interés. Además, en el estudio CREDENCE se modificó el protocolo para exigir que los participantes en los que se produjera una lesión activa del pie interrumpieran el uso de la medicación del estudio hasta la resolución de dicha lesión (según lo presentado en las *Scientific Sessions* de la *American Diabetes Association* de 2019) (92). Este patrón se observó también con el uso de la canagliflozina en un estudio de observación en la “práctica clínica real” del Sistema de Salud Militar del Departamento de Defensa de los Estados Unidos (93). Sin embargo, tal como se ha indicado, no se apreció un aumento del riesgo de amputaciones o fracturas con el empleo de otros iSGLT2. Además, la canagliflozina no se asoció a fracturas ni a amputaciones en el ensayo CREDENCE (86). No se ha descrito de manera uniforme un aumento de las fracturas

o las amputaciones con la empagliflozina ni con la dapagliflozina, aunque la vigilancia de las amputaciones no fue una cuestión de interés principal en cuanto a la seguridad en el estudio EMPA-REG OUTCOME. Se han descrito casos de cetoacidosis euglicémica, principalmente en pacientes con DMT2 tratados con insulina. Sin embargo, no se ha registrado un aumento del riesgo de cetoacidosis como criterio de valoración en los ERCV finalizados hasta la fecha (94).

DISCUSIÓN

La ECV es la principal causa de muerte en los adultos con DMT2. El 60% de la diferencia existente en la supervivencia es atribuible a un exceso de mortalidad por ECV (1). Además, la IC es infradiagnosticada en los pacientes con DMT2 y aumenta en mayor medida la morbilidad y mortalidad asociadas a la DMT2 (3). A pesar del solapamiento existente entre la DMT2 y la ECV, los tratamientos antidiabéticos o bien se descubrieron por azar o bien se diseñaron para abordar mecanismos metabólicos y no cardiovasculares. Las biguanidas se obtuvieron de plantas que se empleaban en la antigüedad para el tratamiento de la diabetes, antes de que se iniciara el desarrollo dirigido de nuevos medicamentos (12). Por lo que respecta a las sulfonilureas, que se empezaron a investigar en la década de 1940 como fármacos antibacterianos, y las TZD, investigadas en la década de 1980 como tratamientos hipolipemiantes, se observó que inducían una hipoglucemia en modelos animales, por lo que se reorientó su uso como medicaciones antidiabéticas (95,96). El resto de los productos farmacológicos surgieron de la investigación centrada en vías que se sabe que intervienen en la regulación de la insulina y la energía. Por ejemplo, tanto los iDPP4 como los ARGLP1 van dirigidos a la vía de las incretinas, que se ha investigado desde la década de 1960 por su participación en el metabolismo energético posprandial (97). En la década de 1990, se aislaron los precursores de los iSGLT2 a partir de la florizina, un compuesto que se encuentra en la corteza de la raíz del manzano y que se sabe que produce glucosuria desde el año 1886 (98) (figura 3). En 2008, los resultados cardiovasculares adversos observados en los ensayos realizados con la tolbutamida y la rosiglitazona motivaron que se obligara a que todos los fármacos antidiabéticos cumplieran unos criterios de seguridad cardiovascular. Más tarde, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una directriz similar (99). Así pues, fue por casualidad, y no por diseño, por lo que se descubrieron los beneficios cardiovasculares de los fármacos antidiabéticos.

Hay 21 estudios ERCV que se están llevando a cabo y tienen prevista su finalización hasta el 2020, en primer lugar en pacientes de alto riesgo con DMT2 y una ECV establecida (prevención secundaria) y luego en pacientes

con DMT2 y múltiples factores de riesgo para la ECV (prevención primaria). No todos los ensayos tuvieron la potencia estadística o el diseño apropiado para mostrar la superioridad, y las diferencias en el diseño de los ensayos y en las características iniciales de los participantes hacen que sea difícil comparar los resultados de los distintos estudios. Todos los ERCV recientes realizados hasta la fecha, excepto el estudio CAROLINA, han comparado un tratamiento activo con un placebo. A pesar de las limitaciones que tienen las comparaciones de ensayos diferentes, surgen algunas cuestiones de interés.

En la práctica clínica actual, la metformina continúa siendo el tratamiento farmacológico de primera línea, dada la evidencia contrastada que indica sus beneficios metabólicos, junto con los datos de seguridad a largo plazo, el precio asequible y los datos limitados de ensayos clínicos que respaldan su uso para la reducción del IM. Como se ha señalado, la metformina fue el tratamiento médico de base utilizado en la mayor parte de los pacientes de los ERCV recientes, lo cual consagra aún más su empleo como medicación de primera línea para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2. Sin embargo, es posible que, en Europa, la práctica clínica se aparte del uso universal de la metformina como tratamiento de primera línea, dado que las nuevas guías de ESC/EASD recomiendan iniciar el empleo de un iSGLT2 o un ARGLP1 en monoterapia en los pacientes con DMT2 y una ECV establecida o un riesgo elevado de sufrirla que no han sido tratados anteriormente con medicación (21). La guía actualizada de 2020 de la ADA continúa recomendando el uso de metformina como tratamiento de primera línea en todos los pacientes (“*all-comers*”) y que se considere la posible conveniencia de un tratamiento concomitante con un iSGLT en los pacientes con IC o enfermedad renal y con un iSGLT2 o un ARGLP1 en los pacientes con una ECV predominantemente aterosclerótica (100).

El lugar que deben ocupar las sulfonilureas es objeto de controversia, puesto que estos fármacos pueden inducir una hipoglucemia y, según ha sugerido el estudio UGDP, el uso de tolbutamida puede asociarse también a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, ensayos posteriores, como el estudio ADVANCE (con gliclazida de liberación modificada) y el estudio CAROLINA (con glimepirida) han mostrado de manera general la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas de segunda y de tercera generación. No obstante, el aumento de peso bien documentado y la ausencia de un beneficio establecido en los resultados cardiovasculares con el empleo de las sulfonilureas, así como su perfil adverso de efectos secundarios, indican que estos fármacos deben pasar a ocupar un puesto aún más bajo en la lista de opciones de tratamiento para la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con DMT2. A pesar de los efectos protectores preclínicos y metabólicos promete-

dores de los iDPP4, ninguno de los ERCV de los iDPP4 ha mostrado una reducción de los eventos cardiovasculares. La falta de beneficios cardiovasculares hasta la fecha y el elevado coste de los iDPP4 sugieren un papel limitado de estos fármacos en los paradigmas actuales para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con DMT2.

En cambio, los ERCV realizados con los ARGLP1 y los iSGLT2 han mostrado, en general, efectos favorables en cuanto a los resultados cardiovasculares. La liraglutida, la semaglutida subcutánea, la albiglutida y la dulaglutida (pero no así la exenatida ni la lixisenatida) han mostrado una superioridad respecto al placebo en cuanto a la reducción de la variable de valoración de 3P-MACE. Además, todos los ERCV de los ARGLP1 han mostrado una no inferioridad respecto al placebo en cuanto a la seguridad cardiovascular. De igual modo, los 4 ERCV de iSGLT2 finalizados hasta la fecha han mostrado también la no inferioridad en cuanto a la seguridad cardiovascular en comparación con el placebo, y en algunos casos se observaron reducciones muy notables de los eventos adversos cardiovasculares. Con la empagliflozina y la canagliflozina se observaron reducciones de la variable de valoración 3P-MACE que incluía la muerte de causa cardiovascular, el IM no mortal y el ictus no mortal. La dapagliflozina mostró una reducción de una variable de valoración de 2 elementos, formada por la muerte de causa cardiovascular y las hospitalizaciones por IC. Como se ha comentado, hay evidencias de buena calidad que indican una protección renal en muchos de los ensayos clínicos de los ARGLP1 (tabla 3) y de los ensayos de los iSGLT2 (tabla 1), incluida la evidencia reciente sobre el uso de la canagliflozina en el ensayo CREDENCE que se centró en pacientes con DMT2 y nefropatía diabética, y la de la dulaglutida en el ensayo AWARD7. Si los datos continúan respaldando un beneficio uniforme en los pacientes con enfermedad renal, es posible que continúe la tendencia a apartarse del uso de la metformina en primera línea para pasar a una estrategia que comience con el uso de un iSGLT2 o un ARGLP1.

El consenso de la EASD y la ADA propone el empleo de iSGLT2 en los pacientes con una ECV aterosclerótica (ECVA), y no prioriza estos fármacos en los pacientes con múltiples factores de riesgo, dado que la magnitud del beneficio observado en cuanto a los MACE pareció ser mayor en los pacientes con una ECVA establecida (11). Sin embargo, no hay ningún ensayo clínico que haya tenido la potencia estadística necesaria para evaluar la heterogeneidad del efecto cardiovascular en los pacientes con DMT2 y una ECV establecida, en comparación con los pacientes con DMT2 y tan solo factores de riesgo cardiovascular, lo cual limita las conclusiones que pueden extraerse sobre la heterogeneidad del efecto en los metanálisis de los ensayos ERCV finalizados hasta la fecha (91). Teniendo en cuenta el hecho de que los iSGLT2 y los ARGLP1 reducen de forma segura la HbA1c, sin que aumente el riesgo de hipogluce-

mia o de aumento de peso, y tienen unos efectos cardioprotectivos beneficiosos en una amplia variedad de sujetos con DMT2, creemos que debe contemplarse la posibilidad de utilizar estos fármacos, con independencia de la presencia de una ECV. Se están acumulando evidencias que indican que los beneficios aportados por estos fármacos no se limitan a los pacientes con una ECVA, y ello indica que los ARGLP1 y los iSGLT2 pueden ser tratamientos eficaces en la prevención de la ECV en los pacientes con DMT2. Muy recientemente, el *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF)* ha mostrado que los iSGLT2 parecen reducir los MACE y la mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes con IC con fracción de eyección reducida, con o sin una comorbilidad de DMT2 (101). Junto con los estudios previos que indican que los iSGLT2 reducen de forma robusta el riesgo de hospitalización por IC en los pacientes con DMT2 con o sin una IC o una ECV establecida (91), estos resultados sugieren la conveniencia de adaptar las propuestas de consenso para dar prioridad al uso de los iSGLT2 en los pacientes con DMT2 con una IC establecida o riesgo de presentarla (figura 4, ilustración central). Por último, como se ha comentado antes, se hace necesario examinar el uso de los ARGLP1 y los iSGLT2 en pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa, incluida la

prediabetes y el síndrome metabólico (62). Un inicio más temprano del uso de estos tratamientos, antes de que se alcance el umbral diagnóstico de la DMT2 podría ser una aplicación transformadora de estos tratamientos para la prevención primordial de la ECV.

CONCLUSIONES

Hemos entrado en una nueva era del tratamiento farmacológico de la DMT2, en la que las medicaciones dan prioridad ahora al tratamiento de las repercusiones vasculares multiorgánicas de la enfermedad. Se han obtenido evidencias sólidas que indican que el empleo de los iSGLT2 y los ARGLP1, añadidos a un tratamiento base de metformina, es útil para el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica asociada a la DMT2. Estas nuevas clases de fármacos son también prometedoras para el tratamiento y la prevención de la enfermedad renal y la IC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jonathan D. Newman, New York University School of Medicine, Translational Research Building, 227 East 30th, Suite 853, New York, New York 10016, Estados Unidos. Correo electrónico: jonathan.newman@nyumc.org. Twitter: [@JDNewmanMD](https://twitter.com/JDNewmanMD).

BIBLIOGRAFÍA

- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
- Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107-17.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- DeFronzo RA. From the triumvirate to the "ominous octet": a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clini Diabetol* 2009;10:101-28.
- Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011;378:182-97.
- Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-63.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
- White JR. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectr* 2014;27:82-6.
- Rena G, Lang CC. Repurposing metformin for cardiovascular disease. *Circulation* 2018;137:422-4.
- Group UPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75.
- Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, et al. Metformin use and clinical outcomes among patients with diabetes with or without heart failure or kidney dysfunction: observations from the SAVORTIMI 53 trial. *Circulation* 2019;140:1004-14.
- Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;41:547-53.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge

hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 1997;46:1025-9.

23. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.

24. Wright A, Burden AF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6.

25. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19 suppl:789-830.

26. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a metaanalysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016;13:e1001992.

27. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155-66.

28. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2016;34:3.

29. Tseng C-L, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM. Assessing potential glycaemic over-treatment in persons at hypoglycaemic risk. *JAMA Intern Med* 2014;174:259-68.

30. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.

31. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:165-79.

32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

33. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al., for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.

34. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.

35. Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, Scherthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:182-7.

36. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17:819-37.

37. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:73.

38. Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials. *J Diabetes* 2018;10:88-9.

39. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.

40. McGuire D, Van de Werf F, Armstrong P, et al. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) study group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:126-35.

41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.

42. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.

43. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.

44. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.

45. Ingelheim B. CAROLINA: cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda, MD, National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424>. Accessed December 20, 2019.

46. FDA Drug Safety Communication. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>. Accessed December 20, 2019.

47. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011;54:10-8.

48. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-65.

49. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.

50. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.

51. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:605.

52. Madsbad S, Holst JJ. Treatment with GLP-1 receptor agonists. In: Bonora E, DeFronzo R, editors. *Diabetes. Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Cham, Germany: Springer International Publishing, 2018:1-45.

53. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.

54. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

56. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.

57. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.

58. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.

59. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.

60. Medscape. FDA Approves CVD Benefit for Once-Weekly Semaglutide. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/923922>. Accessed December 20, 2019.

61. A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes (SOUL). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>. Accessed December 20, 2019.

62. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1856-69.

63. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.

64. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17.

65. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:889-97.

66. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017;54:19-36.

67. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-8.

68. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetes Med* 2010;27:136-42.

69. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2018;61:2079-86.

70. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J Clin Invest* 1933;12:1083-90.
71. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93:397-404.
72. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care* 2015;38:2344-53.
73. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:133-41.
74. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
75. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-34.
76. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
77. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33:1729-41.
78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-28.
79. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165:964-71.
80. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016;8:844.
81. Ferrannini G, Rydén L. Sodium-glucose transporter 2 inhibition and cardiovascular events in patients with diabetes: information from clinical trials and observational real-world data. *Clin Sci* 2018;132:2003-12.
82. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017;136:1643-58.
83. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.
84. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025-9.
85. Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26-39.
86. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
87. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380:347-57.
88. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
89. Effect of High Dose Fish Oil Supplementation After Recent Heart Attack Using Magnetic Resonance Imaging. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT00729430&cntry=&state=&city=&dist=>. Accessed December 20, 2019.
90. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
91. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
92. CREDENCE: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation. Available at: http://med.stanford.edu/content/dam/sm/sccr/documents/June%202019ADA%202019_CREDENCE%20symposium_FINAL%20for%20posting.pdf. Accessed December 20, 2019.
93. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018;137:1450-9.
94. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
95. Levine R. Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes Care* 1984;7: 3-7.
96. Hulin B, McCarthy PA, Gibbs EM. The glitazone family of antidiabetic agents. *Curr Pharm Des* 1996;2:85-102.
97. Sebokova E, Christ AD, Boehringer M, Mizrahi J. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: the next generation of new promising therapies for the management of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem* 2007;7:547-55.
98. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Ronald Kahn C, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-8.
99. American Diabetes Association. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41 suppl 1:S7-12.
100. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43 suppl 1:S98-110.
101. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381: 1995-2008.
102. Drucker DJ, Habener JF, Hoist JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest* 2017;127: 4217-27.

PALABRAS CLAVE ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares, fármacos para la diabetes, diabetes tipo 2

COMENTARIO EDITORIAL

Ángel R.
González-Medina

Agentes antidiabéticos: ¿todo paciente diabético debe recibir un inhibidor de SGLT2?

Ángel R. González-Medina, MD, FACC, FAHA

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades metabólicas crónicas más comunes que favorece el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual representa la causa de muerte en al menos el 80% de los pacientes diabéticos, constituyendo un problema serio de salud (1,2,3). La prevalencia de diabetes en el 2017 era de 425 millones de casos y se espera que aumente a 629 millones para el 2045, lo que puede estar relacionado de manera significativa con un estilo de vida no saludable, aumento desproporcionado de la obesidad, un mayor envejecimiento de la población mundial, el diagnóstico más temprano y, paradójicamente, el adecuado tratamiento de la enfermedad (1,2).

Los trastornos metabólicos característicos de la diabetes son la resistencia a la insulina, hiperglucemia y metabolismo lipídico alterado, induciendo la existencia de un estado inflamatorio sistémico crónico subagudo, y estrés oxidativo (4,5). Estas dos características de la diabetes son fundamentales para causar un proceso molecular de inflamación y de fibrosis, claves en el riesgo cardiovascular inducido por esta enfermedad (6,7).

Múltiples componentes están envueltos en la fisiopatología de la DM2, especialmente la resistencia a la insulina en el músculo e hígado y el eventual fallo de células β del páncreas. Entre otros mecanismos asociados, se incluye la hiperglucagonemia, la deficiencia de incretina o resistencia a esta, el aumento de la reabsorción renal de glucosa, la lipólisis aumentada y la alteración en la función hipotalámica reguladora del apetito (8).

Con este sustrato fisiopatológico, resulta lógico que el tratamiento de la DM2 requiera más que en un simple control de los niveles glucémicos, y debe enfocarse en revertir o modificar sustancialmente estas alteraciones, con el objetivo de lograr un mayor impacto en el control de los niveles glucémicos y reducción de los daños asociados con la enfermedad, especialmente, la reducción del riesgo cardiovascular, incluyendo la importancia de mantener un peso corporal apropiado, normalización de la presión

sanguínea, control de los niveles de lípidos, así como mejorar función renal y hepática de los pacientes (9).

Recientemente Tanya Wilcox y cols (10), han publicado en esta edición de JACC en Español, una revisión actualizada, precisa y detallada de los agentes antidiabéticos, incluyendo metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i), describiendo algunos aspectos históricos, sus mecanismos de acción, un análisis preciso y bien ponderado de las evidencias del impacto clínico de estas drogas en el control glucémico, la eficacia y seguridad de las mismas, así como sus efectos secundarios y su actual posicionamiento en el manejo del paciente diabético.

En las últimas dos décadas hemos sido testigos del interés, no solo de lograr un adecuado control de los niveles de glucosa sanguínea, sino de la necesidad de reducir el impacto de la diabetes sobre el sistema cardiovascular y renal. En ese sentido, hay que destacar el giro en el enfoque impuesto por la FDA en el 2008 y ratificado por la Agencia de Medicina Europea (EMA), estableciendo que la realización de ensayos clínicos con nuevos agentes antidiabéticos debían reunir puntos finales de seguridad cardiovascular; generando indirectamente el descubrimiento de beneficios cardiovasculares, favoreciendo el surgimiento de nuevos agentes antidiabéticos, y por supuesto, marcando un antes y un después en el tratamiento de la diabetes.

Un elemento clave en la fisiopatología de la diabetes es la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal de los riñones, el cual está marcadamente aumentado en esta enfermedad, y de ese modo contribuyendo a la hiperglicemia (8). El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), localizado en el túbulo proximal de los riñones, es el principal conductor de transporte de por lo menos el 90% de la glucosa filtrada, desde orina hacia la sangre (11, 12).

Los SGLT2i son una clase relativamente nueva de drogas orales reductoras de los niveles de glucosa, sin riesgo de hipoglucemia, por una acción inhibitoria del cotransportador 2 de sodio-glucosa en el túbulo proximal renal, impidiendo la reabsorción de glucosa e independiente de la resistencia a la insulina o de la función de las células β , y como consecuencia provocando glucosuria y natriuresis. Además, mejora varios factores de riesgo cardiovascular y renal, incluyendo disminución de la A1C, la presión sanguínea, el peso corporal y albuminuria. En cambio, aumenta la excreción del ácido úrico a través de la co-inhibición de la reabsorción de glucosa y ácido úrico, efectos que han sido asociados con beneficios cardiovasculares (13,14,15). Otros hallazgos observados incluyen la reducción del volumen circulante, con mejoría en el hematocrito y nivel de hemoglobina, lo cual puede ser debido a mejoría en la oxigenación y normalización de la producción de eritropoyetina, lo que pudiera explicar en parte el impacto sobre la mortalidad cardiovascular y los efectos de protección renal (16-17).

Múltiples son los mecanismos que pueden ser sustentados para explicar cómo los inhibidores SGLT2 inducen a la protección cardiovascular, incluyendo el control de los niveles de glucosa, reducción de la presión sanguínea y del peso corporal, efectos de mejoría de la función endotelial, contribuyendo a una disminución de la rigidez arterial, causando una reducción de la post-carga, factor que favorecería de manera importante a la reducción del riesgo cardiovascular (18). Provocando glucosuria e induciendo un efecto de mayor natriuresis y diuresis, con disminución del volumen plasmático y de la precarga, obviamente reduciendo la presión sanguínea (19,20), pérdida de peso, contribuyendo a reducir el depósito de grasa epicárdica, elemento de gran interés su asociación con riesgo de diversas afecciones cardíacas. Otros mecanismos importantes y de gran trascendencia a considerar son la mejoría de la salida de energía mitocondrial, una inhibición del intercambiador sodio/hidrógeno a nivel cardíaco, derivando a una menor concentración citosólica de sodio y calcio, así como aumento de la concentración de calcio mitocondrial (19,20), aumento de la beta oxidación de ácidos grasos libres y estimulación de la cetogénesis, de este modo cambia más sustrato de uso eficiente energía ácidos grasos cetógenos.

Los mecanismos por los cuales los inhibidores de SGLT2 tienen efectos de protección renal incluyen constricción de las arteriolas glomerulares aferentes (vía diuresis, natriuresis y reducción de péptidos natriuréticos), lo cual deriva en supresión de retroalimentación túbulo glomerular junto con reducción en producción de renina y angiotensina II, derivando en dilatación de arteriolas eferentes y una reducción en la presión hidrostática glomerular. Los efectos combinados reducen hipertensión intraglomerular e hiperfiltración. Aunque se ha observa-

do una ligera declinación en la tasa de filtración glomerular al inicio del tratamiento con inhibidores de SGLT2, lo cual ha sido observado con uso de (y atenuado por) bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (21).

ENSAYOS CLÍNICOS Y RESULTADOS CARDIOVASCULARES

Los resultados de grandes ensayos clínicos realizados en pacientes con diabetes para evaluar eficacia y seguridad cardiovascular mostraron que no hubo inferioridad de seguridad cardiovascular en comparación con placebo y mostraron una sólida evidencia de beneficios cardiovasculares impactantes, independiente del efecto reductor de los niveles de glucosa. Por ejemplo, en el EMPA-REG OUTCOME con Empagliflozina, CANVAS (Canagliflozina and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes), CREDENCE Canagliflozina and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) y el DAPA-HF (Dapagliflozina in patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), en todos hubo una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto miocárdico no fatal y eventos vasculares no fatales). En todos hubo una reducción en hospitalización y resultados favorables de protección renal. En el DECLARE-TIMI 58 con Dapagliflozina (15,22,23), aunque no fue significativa la reducción de eventos cardiovasculares mayores, hubo una de reducción del riesgo relativo cercana al 20% en muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca aproximadamente un 30%. Además, por diseño de pruebas jerárquicas preespecificadas estimación resultados secundarios fueron considerados no significativos. Es importante resaltar que en todos estos ensayos clínicos los inhibidores de SGLT2 mostraron efectos significativos de protección renal.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente la metformina sigue siendo considerada como el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes, en razón de las evidencias de sus efectos metabólicos, su comprobada seguridad cardiovascular, accesibilidad y por supuesto los datos, aunque de ensayos clínicos limitados en la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, las guías de la ESC/EASD, recomiendan iniciar el tratamiento con inhibidor de SGLT2 o un agonista del receptor 1 (GLP1RA) del péptido similar al glucagón, como monoterapia en nuevos pacientes diagnosticados con diabetes asociada a enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o con riesgo alto para el desarrollo de ECV (24). La actualización de las guías de American Diabetes Association al 2020, mantienen su recomendación previa de iniciar tratamiento con metfor-

mina y considerar como tratamiento concomitante un inhibidor de SGLT2 o GLP1RA en individuos diabéticos, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y como consecuencia de los efectos beneficiosos de resultados cardiovasculares con estas drogas, han mostrado efectos beneficiosos sobre resultados cardiovasculares (25).

Es importante señalar que los resultados del estudio DAPA-HF mostraron una reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección reducida con o sin diabetes, asociado con el efecto de SGLT2 disminuyendo el riesgo de hospitalización en pacientes con DM2, con o sin ECV establecida o IC (22), datos que junto a los obtenidos por el EMPA-REG, han servido de soporte para que la FDA decidiera aprobar la empagliflozina y la dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Publicaciones recientes (26,27) muestran las evidencias de que empagliflozina y dapagliflozina reducen la incidencia de episodios nuevos o recurrentes de fibrilación auricular y flutter auricular (AF/AFL), trastornos que están asociados con diabetes mellitus y su comorbilidad, incluyendo obesidad, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca, efecto que fue consistente, más allá de la historia previa de fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular aterosclerótica o IC, y estar asociados con

los efectos beneficiosos los inhibidores de SGLT2, que al disminuir la presión sanguínea el peso corporal, así como las acciones moleculares antiinflamatorias, antifibróticas y de mejoría de la función mitocondrial, pueden intervenir de forma positiva en el remodelado ventricular (28,29,30),

Todos estos hallazgos y beneficios asociados con el uso de los inhibidores de SGLT2, pueden implicar una consideración más robusta, en la decisión de utilizar estas drogas en el tratamiento de primera línea para pacientes con DM2, lo que pudiera ser extensivo para aquellos con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ya sea síndrome metabólico o prediabetes, en razón de que este grupo de pacientes se ha demostrado la existencia de daños cardiovasculares, sin tener un diagnóstico definitivo de diabetes. Además, justifica plantear la posibilidad que todo paciente diabético debiera ser tratado con un inhibidor de SGLT2, como primera elección o en combinación, obviamente todo depende de las comorbilidades en cada paciente en particular, tolerancia y accesibilidad a la droga, pero sobre todo poder reproducir en la vida real los beneficios obtenidos en los grandes ensayos clínicos reportados hasta la actualidad y los nuevos hallazgos que deriven de los estudios que están en progreso.

BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Karuranga S, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: Global estimate of diabetes prevalence to 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138:271-281
2. Dieren SV, Beulens JW, van der Schouw Y, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovascular Prev Rehabil* 2010;17: S3-S8
3. Low Wang C, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart in type-2 diabetes mellitus- mechanism, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133:2459-2502
4. Saltiel AR, Olefsky JM. The inflammatory mechanism linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4
5. Hernandez-Mijares A, Rocha M, Rovira-Llopis S, Bañuls C, et al. Human leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes patients and their association with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2013; 36:1695-1702
6. Lackey, DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:15-28
7. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, Iannantuoni F, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes. *The Battle Continues. J Clin Med* 2019; 8:1385
8. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58:773-795
9. Tarani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011; 378:182-197
10. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard A Z, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:1956-1974
11. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2096-2098
12. Wright EM. Renal sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2001; 280: F10-F18
13. Borgi C, Rosel EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular disease. *J hypertension* 2015; 33:1729-1741
14. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: State of the Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1856-1869
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
16. Sano M, Takei M, Shiraiishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy indicates the recovery of tubulointerstitial function in the diabetic kidney. *J Clin Med Res* 2016; 8:844
17. Ferrannini G, Ryden L. Sodium-glucose transporter2 inhibition and cardiovascular events in patients with diabetes: Information from clinical trials and observational real-world. *Clin Sci* 2018; 132:2003-2012
18. Lyavyn L, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: Potential mechanism, clinical trials. *Circulation* 2017; 136:1643-1658
19. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018; 122:1439-1459
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zanad. Effects of sodium-glucose cotransporter2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2:1025-1029
21. Heerspin HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Chenney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94:25-39

- 22.** Wiviott, Raz I, SD, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380:347-357
- 23.** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-306
- 24.** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020; 41:255-323
- 25.** American Diabetes Association. 9. Pharmacology Approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 suppl 1: S98-110
- 26.** Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Bhatt D, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141:1227-1234
- 27.** Bohm M, Slawik J, Brueckmann M, Matheus M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:126-135
- 28.** Santos-Gallegos CG, Requena-Ibáñez JA, Badimon JJ, Fuster V. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in non Diabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll of Cardiol*. 2019;73:1911-1944
- 29.** Shao Q, Men L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, et al. Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibition, alleviates and improves mitochondrial function-fat diet/streptozotocin-induced diabetes rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:165
- 30.** Tanaka H, Fumitaka s, Mochizuki Y, Sano H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 Diabetes Mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:6

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Consumo de aceite de oliva y riesgo cardiovascular en adultos de Estados Unidos



Marta Guasch-Ferré, PHD,^{a,b} Gang Liu, PHD,^c Yanping Li, PHD,^a Laura Sampson, RD,^a JoAnn E. Manson, MD, DRPH,^{b,d,e} Jordi Salas-Salvadó, MD, PHD,^{f,g} Miguel A. Martínez-González, MD, PHD,^{a,g,h} Meir J. Stampfer, MD, PHD,^{b,d} Walter C. Willett, MD, DRPH,^{a,b,d} Qi Sun, MD, PHD,^{a,b} Frank B. Hu, MD, PHD^{a,b,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES El consumo de aceite de oliva se ha asociado a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en poblaciones mediterráneas, pero es poco lo que se sabe acerca de estas asociaciones en la población de Estados Unidos.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar si el consumo de aceite de oliva se asocia o no al riesgo total de ECV, enfermedad coronaria (EC) e ictus.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a 61.181 mujeres del *Nurses' Health Study* (1990 a 2014) y a 31.797 varones del *Health Professionals Follow-up Study* (1990 a 2014) que no presentaban cáncer, cardiopatías ni ictus en la situación inicial. Se evaluó su dieta con el empleo de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos en la situación inicial y luego cada 4 años. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% asociados.

RESULTADOS Durante 24 años de seguimiento, este estudio documentó 9.797 casos incidentes de ECV, incluidos 6.034 casos de EC y 3.802 casos de ictus. Tras aplicar un ajuste respecto a los factores de dieta y estilo de vida importantes, en comparación con los no consumidores, los individuos con un consumo superior de aceite de oliva (> 0,5 cucharadas/día o > 7 g/día) presentaron un riesgo de ECV un 14% inferior (HR agrupada: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,94) y un riesgo de EC un 18% inferior (HR agrupada: 0,82; IC del 95%: 0,73 a 0,91). No se observaron asociaciones significativas con el total de ictus ni con los ictus isquémicos. La sustitución de 5 g/día de margarina, mantequilla, mayonesa o grasas de productos lácteos por la cantidad equivalente de aceite de oliva se asoció a un riesgo total de ECV y de EC de un 5% a un 7% inferior. No hubo asociaciones significativas cuando se comparó el aceite de oliva con el conjunto de los demás aceites vegetales. En un subgrupo de participantes, un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a concentraciones inferiores de biomarcadores inflamatorios circulantes y a un perfil de lípidos más favorable.

CONCLUSIONES Un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a un menor riesgo de EC y del total de ECV en 2 cohortes prospectivas amplias de hombres y mujeres de Estados Unidos. La sustitución de la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos por aceite de oliva podría conducir a un menor riesgo de EC y de ECV. (J Am Coll Cardiol 2020;75:1729-39) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



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

Del ^aDepartment of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bChanning Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^cDepartment of Nutrition and Food Hygiene, Hubei Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Ministry of Education Key Lab of Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; ^dDepartment of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^eDivision of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CFA** = cuestionario de frecuencia alimentaria**EC** = enfermedad coronaria**ECV** = enfermedad cardiovascular**HR** = hazard ratio**IC** = intervalo de confianza**MUFA** = ácido graso monoinsaturado**PUFA** = ácido graso poliinsaturado**SFA** = ácido graso saturado

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y puede prevenirse en gran parte con un estilo de vida saludable (1). Las recomendaciones actuales resaltan la importancia de los patrones de alimentación, incluido el consumo de tipos de grasa saludables en la dieta, como las que son ricas en grasas insaturadas y contienen pocas grasas saturadas (SFA), para la prevención primaria de la ECV (2). El aceite de oliva tiene un contenido elevado de grasas monoinsaturadas (MUFA), especialmente ácido oleico, y otros componentes menores, como vitamina E, polifenoles y moléculas de lípidos que pueden contribuir a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (3). El aceite de oliva se ha utilizado tradicionalmente como principal grasa culinaria y de aliño en las regiones mediterráneas y, recientemente, ha adquirido mayor popularidad en todo el mundo.

En los estudios ecológicos iniciales se observaron asociaciones inversas entre el consumo medio de aceite de oliva por país y el riesgo de ECV (4). Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el consumo de aceite de oliva mejora los factores de riesgo cardiovascular, incluidos los biomarcadores inflamatorios y lipídicos (5). Además, en los estudios observacionales se puso de relieve que el consumo de aceite de oliva se asocia a la ECV (6-8) y a la mortalidad por cualquier causa (7). Los resultados del ensayo PREDIMED (*Prevention With Mediterranean Diet*) revelaron también que, en comparación con la dieta de control, la dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra reducía el riesgo de una variable de valoración combinada de eventos de ECV en un 31% (9). En un reciente metanálisis se observó una asociación inversa entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de ictus, pero hubo una falta de uniformidad en los resultados de distintos estudios en los que se evaluó como criterio de valoración la enfermedad coronaria (EC) (10). Es de destacar que todos los estudios incluidos se llevaron a cabo en países mediterráneos.

Las asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de ECV no se han evaluado todavía en la pobla-

ción de Estados Unidos, en donde el consumo de aceite de oliva ha aumentado en los últimos años. Por consiguiente, examinamos la asociación entre el consumo de aceite de oliva y la ECV en 2 grandes estudios prospectivos de cohorte de Estados Unidos, el NHS (*Nurses' Health Study*) y el HPFS (*Health Professional's Follow-up Study*). Utilizamos modelos estadísticos para calcular el riesgo de ECV cuando se reemplazaba la margarina, la mantequilla, la mayonesa, la grasa de productos lácteos y los aceites vegetales por aceite de oliva. Investigamos también la asociación entre el consumo de aceite de oliva, los biomarcadores inflamatorios en plasma y los lípidos en una subpoblación de las cohortes.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. El NHS es un estudio prospectivo de cohorte, que continúa en curso, de 121.700 mujeres de Estados Unidos, enfermeras tituladas, de entre 30 y 55 años de edad en el momento del inicio del estudio en 1976. El NHSII se inició en 1989 con 116.429 mujeres enfermeras, de entre 25 y 42 años. El HPFS es un estudio prospectivo de cohorte de 51.529 hombres, profesionales de la salud, de entre 40 y 75 años de edad en el momento del inicio de estudio en 1986. Anteriormente se ha presentado una información detallada en otras publicaciones (11,12).

La situación basal fue para ambas cohortes la de 1990, en que se incluyó por primera vez el consumo de aceite de oliva como parte de los cuestionarios de frecuencia alimentaria (CFA). Se excluyó del estudio a los participantes que declararon sufrir un cáncer, cardiopatía o ictus en la situación inicial; a aquellos en los que faltaba información respecto a preguntas relativas al aceite de oliva; y a los que tenían un consumo energético diario < 600 o > 3.500 kcal en las mujeres o bien < 800 o > 4.200 kcal en los hombres. Tras estas exclusiones, quedaron para el análisis 61.181 mujeres y 31.797 varones. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación del *Brigham and Women's Hospital* y de la *Harvard T.H. Chan School of Public Health*.

Boston, Massachusetts; ^fUnidad de Nutrición Humana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universidad Rovira i Virgili, Reus, España; ^gCentro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; y ^hUniversidad de Navarra, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Pamplona, España. Este trabajo fue financiado por las subvenciones de investigación UM1 CA186107, UM1 CA176726, U01 CA167552, P01 CA87969, P01 CA055075, R01 HL034594, HL088521, HL35464, DK120870, y HL60712 de los *National Institutes of Health*. La Dra. Guasch-Ferré recibió la subvención 1-18-MFP-029 de la American Diabetes Association. El Dr. Salas-Salvadó agradece el apoyo económico del ICREA en el marco de la Academia ICREA. Los Drs. Salas-Salvadó y Martínez-González son investigadores principales del PREDIMED-Plus y recibieron el aceite de oliva utilizado en los ensayos PREDIMED y PREDIMED-Plus de la Fundación Patrimonio Comunal Olivarero y Hojiblanca SA (Málaga, España). El Dr. Hu ha recibido apoyo para investigación de la California Walnut Commission. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de noviembre de 2019; original revisado recibido el 30 de enero de 2020; aceptado el 11 de febrero de 2020.

DETERMINACIÓN DE LA ECV. La variable de valoración principal fue la ECV de carácter mayor, definida como criterio combinado formado por el infarto de miocardio no mortal, el ictus no mortal o la ECV mortal (ictus mortal, infarto de miocardio mortal y otras muertes de causa cardiovascular). Se evaluaron también las siguientes variables de valoración secundarias: EC total, que se definió como la EC mortal y el infarto de miocardio no mortal; el ictus total, que incluía todos los casos de ictus mortales y no mortales (subtipos isquémico, hemorrágico e indeterminado); y la ECV mortal, que incluía todas las EC mortales, el ictus mortal y otras muertes de causa cardiovascular. Cuando un participante (o sus familiares si había fallecido) notificaba un evento incidente, se solicitaba permiso para que su historia clínica fuera examinada por médicos a los que se ocultó la información sobre los factores de riesgo del participante. Para cada variable de valoración, se registró el mes y el año del diagnóstico, así como la fecha de diagnóstico. Los eventos no mortales se confirmaron mediante el examen de la historia clínica. El infarto de miocardio se confirmó si se cumplían los criterios de la Organización Mundial de la Salud por la presencia de síntomas más alteraciones diagnósticas en el electrocardiograma o elevación de las enzimas cardíacas. El ictus se confirmó si los datos de la historia clínica cumplían los criterios del *National Survey of Stroke*, que exigían la presencia de signos de déficit neurológico con un inicio súbito o rápido y una persistencia durante > 24 h o hasta la muerte (13). Los ictus se clasificaron en las siguientes categorías: ictus isquémico (oclusión trombótica o embólica de una arteria cerebral), ictus hemorrágico (hemorragia subaracnoidea e intraparenquimatosa) o ictus de un subtipo probable y/o desconocido (un ictus documentado pero del que no podía determinarse el subtipo).

Las muertes se identificaron por la información aportada por las familias, el sistema postal de Estados Unidos, o con el empleo de certificados de defunción proporcionados por los departamentos de estadísticas vitales de cada estado y por el National Death Index, y se confirmaron mediante el examen de las historias clínicas o los informes de autopsia. El seguimiento respecto a la mortalidad fue completo en >98%.

EVALUACIÓN DE LA DIETA. El consumo alimentario se midió con un CFA semicuantitativo validado que incluía más de 130 ítems y que se administró cada 4 años. La reproducibilidad y la validez de estos CFA se han descrito en publicaciones anteriores (14). Se preguntó a los participantes con qué frecuencia habían consumido, en promedio, alimentos específicos, así como los tipos de grasas, aceites y marca o tipo de aceites utilizados para cocinar y añadidos en la mesa en el año anterior. Se calculó el consumo total de aceite de oliva mediante la suma

de 3 preguntas del cuestionario que hacían referencia a ello: aliño para ensaladas con aceite de oliva; aceite de oliva añadido a alimentos o al pan; y aceite de oliva utilizado para hornear y freír en casa. El consumo de aceite de oliva se dividió en 4 categorías: 1) nunca o menos de una vez al mes; 2) > 0 a ≤ 1 cucharadita (> 0 a ≤ 4,5 g/día); 3) > 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada (> 4,5 a ≤ 7 g/día); y 4) > 0,5 cucharada (> 7 g/día). Analizamos también el consumo de aceite de oliva como variable continua. Se consideró que una cucharada equivalía a 13,5 g de aceite de oliva. La cantidad de otros aceites vegetales (por ejemplo, maíz, cártamo, soja, colza) se calculó a partir de la marca de aceite indicada por el participante y el tipo de grasa utilizada para cocinar en casa, incluido el empleo para freír, saltear, hornear y aliñar las ensaladas. Se incorporaron también los datos relativos a productos para hacer pasteles o pan en casa y las grasas para freír en casa. La margarina total se calculó a partir de la frecuencia notificada de uso de margarina en barra, en tubo o blanda y la cantidad de margarina añadida para hornear y freír en casa. El consumo de mantequilla se calculó también a partir de la frecuencia con la que se añadía a los alimentos y se usaba para freír, saltear y hornear. El consumo de grasas de productos lácteos y de otras grasas y nutrientes se calculó utilizando la base de datos *Harvard University Food Composition Database* del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (15) y nuestros propios análisis bioquímicos.

DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y LÍPIDOS EN PLASMA. Se obtuvieron muestras de plasma en subestudios del NHS (n = 32.862) durante el período comprendido entre 1989 y 1990, del NHSII (n = 29.611) durante el período de 1996 a 1999 y el HPFS (n = 18.019) durante el período de 1993 a 1995 (16). Se determinaron las concentraciones plasmáticas de varios biomarcadores inflamatorios y lipídicos (16). Se combinaron los datos de estos subestudios y los datos corregidos para los efectos de lote. Tras haber excluido los atípicos (identificados mediante un procedimiento de múltiples valores atípicos por desviación studentizada extrema generalizada [17]) en cada subestudio, y los duplicados en distintos subestudios, se incluyó en los análisis de biomarcadores a un total de 32.624 individuos.

EVALUACIÓN DE COVARIABLES. Cada 2 años, los participantes devolvieron por correo un cuestionario validado en el que se obtenía información actualizada sobre los parámetros de edad, peso corporal, tabaquismo, actividad física, consumo de ácido acetilsalicílico y otros medicamentos, consumo de preparados multivitamínicos, estado menopáusico y consumo hormonal posmenopáusico en las mujeres, y diagnóstico de enfermedades crónicas realizado por un médico. Los antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus

tipo 2 en la situación inicial se determinaron mediante lo notificado por los propios participantes. El índice de masa corporal se calculó mediante el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se calculó el valor de persona-tiempo individual a partir de la fecha de devolución del cuestionario basal y hasta la fecha del diagnóstico de una ECV, la muerte o el final del seguimiento (30 de junio de 2014 en el NHS y 31 de enero de 2014 en el HPFS), lo que sucediera primero. Dejamos de actualizar las variables de análisis de la dieta cuando se notificó un cáncer, un *bypass* arterial coronario o una angina, ya que los cambios de la dieta tras la aparición de estos trastornos pueden ser factores de confusión en las asociaciones. Se calculó la media acumulada del consumo alimentario basada en todos los CFA disponibles con objeto de representar mejor la dieta utilizada a largo plazo y reducir al mínimo la variación intraindividual.

Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariados para el cálculo de los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para la aparición del total de ECV, la EC y el ictus, en función de las categorías de consumo de aceite de oliva. Se llevaron a cabo análisis por separado para el ictus isquémico y para la ECV mortal y no mortal. No se analizó por separado el ictus hemorrágico debido al bajo número de casos. Los modelos multivariados se ajustaron para las siguientes covariables actualizadas: edad; origen étnico; ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo; consumo de alcohol; actividad física; antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; cáncer; presencia en la situación inicial de diabetes mellitus; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva; hipercolesterolemia o uso de medicación hipocolesterolemizante; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas; consumo total de energía; e índice de masa corporal. Se aplicó también un ajuste adicional del modelo 3 para el consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles) y grasas trans. Con objeto de cuantificar una tendencia lineal, realizamos una prueba de Wald para la tendencia lineal mediante la asignación de la mediana de consumo dentro de cada quintil y la elaboración de un modelo con este factor como variable continua.

El análisis estratificado y las posibles interacciones con varios subgrupos preespecificados se evaluaron con el empleo de la prueba de Wald en términos de producto cruzado basados en el consumo de aceite de oliva (variable continua) y las variables de estratificación.

Se calculó el riesgo del total de ECV, la EC y el ictus al reemplazar con 5 g/día de aceite de oliva la cantidad

equivalente de otros tipos de grasas (margarina, mantequilla, mayonesa, otros aceites vegetales [maíz, cártamo, soja y colza], grasa de productos lácteos y el conjunto de todas las demás grasas). Ambas variables continuas se incluyeron en el modelo multivariable que se acaba de describir y se aplicó un ajuste mutuo para otros tipos de grasas. Se utilizaron las diferencias entre los coeficientes beta de regresión y la varianza y la covarianza para obtener los valores de HR y los IC del 95% correspondientes a las asociaciones del reemplazo.

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para verificar la robustez de los resultados. En primer lugar, para evaluar si los resultados se veían afectados por la detección selectiva de la actualización de la dieta, se continuó actualizando de forma continua la dieta hasta el final del seguimiento. En segundo lugar, en vez de utilizar el promedio acumulado de la dieta, se usó la medición más reciente de esta. En tercer lugar, se ajustaron mutuamente los modelos para los demás tipos de grasas. En cuarto lugar, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad con la exclusión del índice de masa corporal de los modelos. En quinto lugar, se ajustaron los modelos para el AHEI (*Alternative Healthy Eating Index*) (sin el cociente de ácidos grasos poliinsaturados [PUFA]-SFA). Por último, se ajustaron los modelos para los antecedentes actualizados de diabetes, hipertensión o medicación para ella, e hipercolesterolemia o medicación para ella. Se aplicaron correcciones de Bonferroni para tener en cuenta la realización de pruebas múltiples, con un valor de $\alpha = 0,016$ (α corregida para 3 parámetros de valoración) y $\alpha = 0,008$ (α corregida para 6 pruebas en los análisis del reemplazo).

Se utilizaron regresiones lineales para evaluar las asociaciones entre las categorías de consumo de aceite de oliva, las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios y los lípidos. Se calculó el consumo medio de aceite de oliva a partir de los 2 CFA completados más próximos a la fecha de la extracción de sangre (en el estudio NHS y en el HPFS, 1990 y 1994; y en el estudio NHSII, 1991 y 1995). Los modelos multivariados se ajustaron para las mismas covariables que se describen aquí, con un ajuste adicional para la cohorte de estudio, el estado de ayunas y de caso-control, el uso de corticoides, y el consumo de SFA y PUFA. Los participantes que tomaban medicación hipolipemizante o que presentaban hipercolesterolemia en la situación inicial fueron excluidos de los análisis de los lípidos en sangre.

Se agruparon los valores de HR obtenidos a partir de los modelos multivariados en cada cohorte, con el empleo de un metanálisis con ponderación inversa de la varianza, utilizando un modelo de efectos fijos. Los análisis se llevaron a cabo con el programa estadístico SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos). Las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1 Características de los participantes según las categorías de consumo total de aceite de oliva

	Nurses' Health Study				Health Professionals Follow-Up Study			
	Nunca o <1 al mes (n = 32.673)	> 0 a ≤ 4,5 g/día (> 0 a ≤ 1 cucharadita) (n = 22.918)	> 4,5 a ≤ 7 g/día (> 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada) (n = 2.412)	> 7 g/día (> 0,5 cucharada) (n = 3.178)	Nunca o <1 al mes (n = 16.073)	> 0 a ≤ 4,5 g/día (> 0 a ≤ 1 cucharadita) (n = 12.853)	> 4,5 a ≤ 7 g/día (> 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada) (n = 1.246)	> 7 g/día (> 0,5 cucharada) (n = 1.625)
Total de aceite de oliva, g/día	0,0 ± 0,0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,7 ± 5,7	0,0 ± 0,0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,2 ± 5,4
Edad, años	65 ± 10	67 ± 10	67 ± 8	67 ± 8	65 ± 10	65 ± 10	65 ± 10	65 ± 10
IMC, kg/m ²	26,1 ± 5,9	26,1 ± 5,2	26,1 ± 5,0	25,8 ± 4,9	25,9 ± 3,6	26,0 ± 3,5	25,9 ± 3,5	25,8 ± 3,6
Actividad física, MET-h/semana	15,5 ± 21,4	18,3 ± 23,2	21,4 ± 23,9	23,7 ± 25,6	35,1 ± 41,8	38,6 ± 42,2	41,5 ± 42,9	45,1 ± 46,2
Antecedentes familiares de diabetes	31,1	29,4	28,4	27,7	20,8	21,6	20,9	21,6
Antecedentes familiares de infarto de miocardio	18,8	19,1	19,2	19,1	31,3	30,3	32,5	32,0
Origen étnico, blancos	97,4	98,1	98,3	98,5	95,2	95,6	95,8	96,6
Ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea	13,9	16,8	21,8	28,2	20,2	22,3	27,9	36,0
Fumadores actuales	10,7	9,0	7,9	7,1	6,2	4,4	4,2	3,8
Consumo actual de hormonas para la menopausia	32,0	31,8	32,5	31,1	—	—	—	—
Hipertensión	43,8	47,2	47,3	45,2	33,7	37,4	39,0	38,2
Hipercolesterolemia	53,7	59,2	60,6	58,7	38,2	45,8	48,7	47,9
Consumo total de energía, kcal/día	1.637 ± 515	1.677 ± 517	1.805 ± 523	1.915 ± 547	1.934 ± 605	1.988 ± 615	2.093 ± 618	2.223 ± 632
Alcohol, g/día	3,6 ± 8,1	5,5 ± 9,7	7,6 ± 11,2	9,1 ± 12,4	8,9 ± 13,7	11,9 ± 14,9	15,5 ± 16,4	17,7 ± 17,9
Carnes rojas, raciones/día	0,9 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,5	1,1 ± 0,8	1,0 ± 0,7	0,9 ± 0,7	0,9 ± 0,6
Frutos secos, raciones/día	0,2 ± 0,7	0,4 ± 1,1	0,5 ± 1,5	0,7 ± 1,9	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,4
Cereales integrales, raciones/día	1,7 ± 1,3	1,8 ± 1,2	1,9 ± 1,3	2,0 ± 1,3	1,2 ± 1,0	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,9	1,3 ± 1,0
Frutas y verduras, raciones/día	4,8 ± 1,9	5,1 ± 1,9	5,7 ± 2,0	6,1 ± 2,1	5,2 ± 2,3	5,6 ± 2,3	6,4 ± 2,5	7,0 ± 2,7
Café, raciones/día	1,7 ± 1,5	1,7 ± 1,4	1,7 ± 1,3	1,7 ± 1,3	1,9 ± 1,7	1,9 ± 1,6	1,9 ± 1,5	2,0 ± 1,5
Soda, raciones/día	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8
Grasa de productos lácteos, g/día	10,9 ± 6,5	11,0 ± 6,1	11,3 ± 6,2	11,7 ± 6,5	11,4 ± 7,7	11,3 ± 7,1	11,3 ± 6,9	11,6 ± 7,3
Otros aceites vegetales, g/día	4,0 ± 3,6	3,7 ± 2,9	3,8 ± 3,1	4,1 ± 3,8	4,2 ± 3,8	3,8 ± 3,2	3,9 ± 3,2	3,9 ± 3,5
Margarina, g/día	13,7 ± 15,2	11,3 ± 12,9	10,5 ± 12,5	9,8 ± 12,3	11,8 ± 14,9	9,1 ± 11,9	8,1 ± 11,2	7,5 ± 11,1
Mantequilla, g/día	1,1 ± 2,7	1,5 ± 2,7	1,9 ± 2,9	2,3 ± 3,2	1,2 ± 3,0	1,5 ± 2,9	1,8 ± 3,0	2,1 ± 3,2
Mayonesa, g/día	4,1 ± 5,5	3,3 ± 4,2	3,5 ± 4,5	3,9 ± 5,5	4,0 ± 5,6	3,3 ± 4,4	3,4 ± 4,6	3,4 ± 4,9
Todos los demás tipos de grasa,* g/día	32,2 ± 20,6	28,8 ± 17,5	28,7 ± 17,4	28,9 ± 18,2	31,1 ± 21,2	27,0 ± 17,5	26,1 ± 17,1	25,8 ± 17,3
Consumo de preparados multivitamínicos	50,8	59,5	62,2	61,8	47,1	55,0	56,9	56,5
Consumo de ácido acetilsalicílico	47,0	49,8	50,3	48,7	57,0	65,4	68,1	66,9

Los valores corresponden a media ± DE o % y se han estandarizado respecto a la distribución de edades de la población del estudio. Las características de los participantes se presentan con el empleo de las variables actualizadas. * Todas las demás grasas indica la suma de la grasa de productos lácteos, otros aceites vegetales, margarina y mayonesa.
IMC = índice de masa corporal; MET = tarea de equivalente metabólico.

RESULTADOS

Durante una media de 24 años de seguimiento, se documentaron en total 9.797 casos de ECV, 5.487 en el estudio NHS y 4.310 en el estudio HPFS. El consumo medio de aceite de oliva aumentó de 1,30 g/día en 1990 a 4,2 g/día en 2010, mientras que el consumo de margarina se redujo a lo largo del seguimiento (figura 1 del suplemento). Se presentan las correlaciones de Spearman entre el aceite

de oliva y los demás tipos de grasas en la tabla 1 del suplemento. En la tabla 1 se muestran las características de los participantes según la frecuencia de consumo de aceite de oliva, con el empleo de las variables actualizadas a lo largo del tiempo. Los hombres y las mujeres con un mayor consumo de aceite de oliva tendían también a presentar un mayor consumo de energía y un mayor consumo de frutos secos, frutas y verduras, y otros aceites vegetales. El consumo medio total de aceite de oliva en la

TABLA 2 Riesgo de eventos cardiovasculares según las categorías de consumo total de aceite de oliva

	Nunca o < 1 al mes	RR (IC del 95%)			Valor de p para la tendencia	HR (IC del 95%) para un aumento de 5 g en el consumo de aceite de oliva
		> 0 a ≤ 4,5 g/día (> 0 a ≤ 1 cucharadita)	> 4,5 a ≤ 7 g/día (> 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada)	> 7 g/día (> 0,5 cucharada)		
Total de ECV: infarto de miocardio mortal y no mortal + ictus mortal y no mortal						
NHS aceite de oliva						
Media total	0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,7 ± 5,7		
Número de casos/personas-años	1.971/399.686	2.658/638.583	367/106.313	491/150.743		
Tasa de incidencia, %	0,49	0,41	0,34	0,32		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,81 (0,77-0,86)	0,72 (0,64-0,81)	0,69 (0,62-0,76)	< 0,001	0,87 (0,84-0,90)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,90 (0,85-0,96)	0,86 (0,76-0,96)	0,86 (0,77-0,95)	0,01	0,94 (0,90-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,92 (0,86-0,97)	0,88 (0,78-0,98)	0,88 (0,79-0,98)	0,05	0,95 (0,91-0,99)
HPFS aceite de oliva						
Media total	0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,2 ± 5,4		
Número de casos/personas-años	1.696/191.480	2.041/308.406	258/45.995	315/55.468		
Tasa de incidencia, %	0,88	0,66	0,56	0,56		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,79 (0,74-0,85)	0,69 (0,60-0,78)	0,72 (0,64-0,82)	< 0,001	0,88 (0,84-0,93)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,85 (0,80-0,91)	0,77 (0,67-0,88)	0,82 (0,72-0,93)	0,001	0,93 (0,88-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,86 (0,80-0,92)	0,77 (0,68-0,89)	0,83 (0,73-0,94)	0,004	0,93 (0,89-0,98)
Modelo 3 agrupado	1,00 (Ref.)	0,89 (0,85-0,93)	0,83 (0,76-0,91)	0,86 (0,79-0,94)	< 0,001	0,94 (0,92-0,97)
EC: infarto de miocardio mortal y no mortal						
NHS						
Número de casos/personas-años	1.078/400.215	1.373/639.428	181/106.445	250/150.908		
Tasa de incidencia	0,27	0,21	0,17	0,16		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,79 (0,72-0,85)	0,66 (0,56-0,77)	0,65 (0,57-0,75)	< 0,001	0,84 (0,79-0,89)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,89 (0,82-0,96)	0,81 (0,69-0,95)	0,84 (0,73-0,98)	0,03	0,92 (0,87-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,91 (0,84-0,99)	0,84 (0,72-0,99)	0,89 (0,76-1,03)	0,13	0,94 (0,89-0,99)
HPFS						
Número de casos/personas-años	1.310/191.843	1.440/308.891	193/46.046	209/55.564		
Tasa de incidencia, %	0,68	0,46	0,42	0,37		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,73 (0,68-0,79)	0,68 (0,58-0,79)	0,63 (0,54-0,73)	< 0,001	0,86 (0,81-0,91)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,80 (0,74-0,86)	0,78 (0,66-0,91)	0,74 (0,63-0,86)	< 0,001	0,91 (0,86-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,81 (0,75-0,87)	0,79 (0,67-0,92)	0,75 (0,64-0,87)	0,001	0,92 (0,87-0,98)
Modelo 3 agrupado	1,00 (Ref.)	0,85 (0,81-0,89)	0,81 (0,73-0,91)	0,82 (0,73-0,91)	0,001	0,93 (0,89-0,97)
Ictus: ictus mortal y no mortal						
NHS						
Número de casos/personas-años	906/400.164	1.308/639.362	185/106.427	245/150.884		
Tasa de incidencia, %	0,22	0,20	0,17	0,16		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,88 (0,81-0,96)	0,81 (0,69-0,95)	0,77 (0,67-0,89)	0,001	0,91 (0,86-0,96)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,95 (0,87-1,04)	0,91 (0,78-1,07)	0,90 (0,77-1,04)	0,17	0,96 (0,91-1,01)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,95 (0,87-1,04)	0,92 (0,78-1,09)	0,92 (0,79-1,07)	0,31	0,97 (0,91-1,02)
HPFS						
Número de casos/personas-años	386/192.081	601/309.197	65/46.093	106/55.573		
Tasa de incidencia, %	0,20	0,19	0,14	0,19		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	1,00 (0,87-1,14)	0,73 (0,56-0,95)	1,02 (0,82-1,27)	0,43	0,95 (0,88-1,04)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	1,02 (0,89-1,17)	0,75 (0,58-0,99)	1,07 (0,86-1,34)	0,69	0,99 (0,97-1,02)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	1,03 (0,90-1,18)	0,75 (0,57-0,99)	1,07 (0,85-1,35)	0,68	0,99 (0,97-1,02)
Modelo 3 agrupado	1,00 (Ref.)	0,99 (0,97-1,02)	0,90 (0,80-1,01)	0,95 (0,85-1,12)	0,29	0,96 (0,92-1,01)

El modelo 2 se ajustó para las siguientes covariables: edad (años); origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea (sí, no); tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador, fumador actual de 1 a 14 cigarrillos al día, 15 a 24 cigarrillos al día o ≥ 25 cigarrillos al día); consumo de alcohol (0, 0,1 a 4,9, 5,0 a 9,9, 10,0 a 14,9 y ≥ 15,0 g/día); actividad física (< 3,0, 3,0 a 8,9, 9,0 a 17,9, 18,0 a 26,9, ≥ 27,0 MET-h/semana); antecedentes familiares de diabetes (sí, no); antecedentes familiares de infarto de miocardio (sí, no); antecedentes familiares de cáncer (sí, no); diabetes mellitus en la situación inicial (sí, no); hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial (sí, no); hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial (sí, no); consumo de preparados multivitamínicos (sí, no); consumo de acetilsalicílico (sí, no); en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas (premenopáusica, posmenopáusica [consumo de hormonas: no, previo, actual]); consumo total de energía (kcal/día); e IMC (kg/m²). En el modelo 3 se aplicó un ajuste adicional para el consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles) y grasas trans. Se agruparon los resultados con el empleo del modelo de efectos fijos. Al aplicar un ajuste para la realización de pruebas múltiples, con las correcciones de Bonferroni, los resultados principales no se modificaron, ya que los valores de p para los análisis agrupados fueron < 0,001.

IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; HPFS = Health Professionals Follow-up Study; HR = hazard ratio; NHS = Nurses' Health Study; Ref = valor de referencia; RR = riesgo relativo; otras abreviaturas como en la tabla 1.

TABLA 3 Análisis de subgrupos respecto al riesgo del total de ECV según el consumo de aceite de oliva

	NHS HR (IC del 95%)	Valor de p para la interacción	HPFS HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p para la interacción	HR ajustada agrupada (IC del 95%)	Valor de p para la interacción
Edad, años						
<65	0,83 (0,74-0,92)	0,01	0,94 (0,85-1,04)	0,82	0,90 (0,85-0,97)	0,54
≥ 65	0,97 (0,93-1,01)		0,93 (0,88-0,98)		0,95 (0,92-0,99)	
IMC, kg/m²						
< 25	0,95 (0,91-0,98)	0,46	0,94 (0,88-1,00)	0,80	0,94 (0,90-1,00)	0,80
≥ 25	0,94 (0,89-0,99)		0,93 (0,86-1,00)		0,94 (0,88-0,98)	
Antecedentes familiares de infarto de miocardio						
No	0,97 (0,92-1,01)	0,04	0,95 (0,89-1,01)	0,11	0,96 (0,91-1,01)	0,08
Sí	0,88 (0,81-0,96)		0,89 (0,82-0,97)		0,89 (0,82-0,96)	
Ascendencia						
Sur de Europa y/o región mediterránea	0,95 (0,90-0,99)	0,95	0,93 (0,87-0,98)	0,71	0,94 (0,90-0,98)	0,82
Otras	0,94 (0,87-1,02)		0,93 (0,85-1,01)		0,94 (0,86-1,01)	
AHEI						
Inferior a la mediana	0,96 (0,90-1,02)	0,88	0,91 (0,83-0,99)	0,72	0,94 (0,90-0,99)	0,59
Superior a la mediana	0,94 (0,89-0,99)		0,95 (0,89-1,01)		0,95 (0,89-0,99)	
AMED						
Inferior a la mediana	0,93 (0,87-1,00)	0,48	0,92 (0,85-1,00)	0,92	0,92 (0,87-1,00)	0,29
Superior a la mediana	0,95 (0,90-1,00)		0,94 (0,88-1,00)		0,95 (0,90-1,00)	
Consumo total de vegetales						
Inferior a la mediana	0,94 (0,88-0,99)	0,42	0,88 (0,79-0,96)	0,21	0,92 (0,85-0,97)	0,12
Superior a la mediana	0,95 (0,91-1,00)		0,96 (0,90-1,02)		0,96 (0,91-1,00)	
Consumo de verduras						
Inferior a la mediana	0,96 (0,90-1,02)	0,64	0,90 (0,82-0,99)	0,30	0,94 (0,90-1,00)	0,48
Superior a la mediana	0,93 (0,88-0,98)		0,96 (0,90-1,02)		0,93 (0,89-0,98)	
Consumo de lechuga						
Inferior a la mediana	0,97 (0,91-1,03)	0,48	0,91 (0,83-1,00)	0,27	0,95 (0,90-1,00)	0,80
Superior a la mediana	0,93 (0,88-0,98)		0,96 (0,91-1,02)		0,95 (0,91-0,98)	

Valores de HR para un aumento de 5 g en el consumo de aceite de oliva en cada categoría de subgrupo. El modelo multivariable se ajustó para las siguientes covariables: edad; origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador, fumador actual de 1 a 14 cigarrillos al día, 15 a 24 cigarrillos al día o ≥ 25 cigarrillos al día); consumo de alcohol (0, 0,1 a 4,9, 5,0 a 9,9, 10,0 a 14,9 y ≥ 15,0 g/día); actividad física (< 3,0, 3,0 a 8,9, 9,0 a 17,9, 18,0 a 26,9, ≥ 27,0 MET-h/semana); antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; antecedentes familiares de cáncer; diabetes mellitus en la situación inicial basal; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial; hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas; consumo total de energía; IMC; consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles); y grasas trans. No se realizaron ajustes por pruebas múltiples para estos resultados.

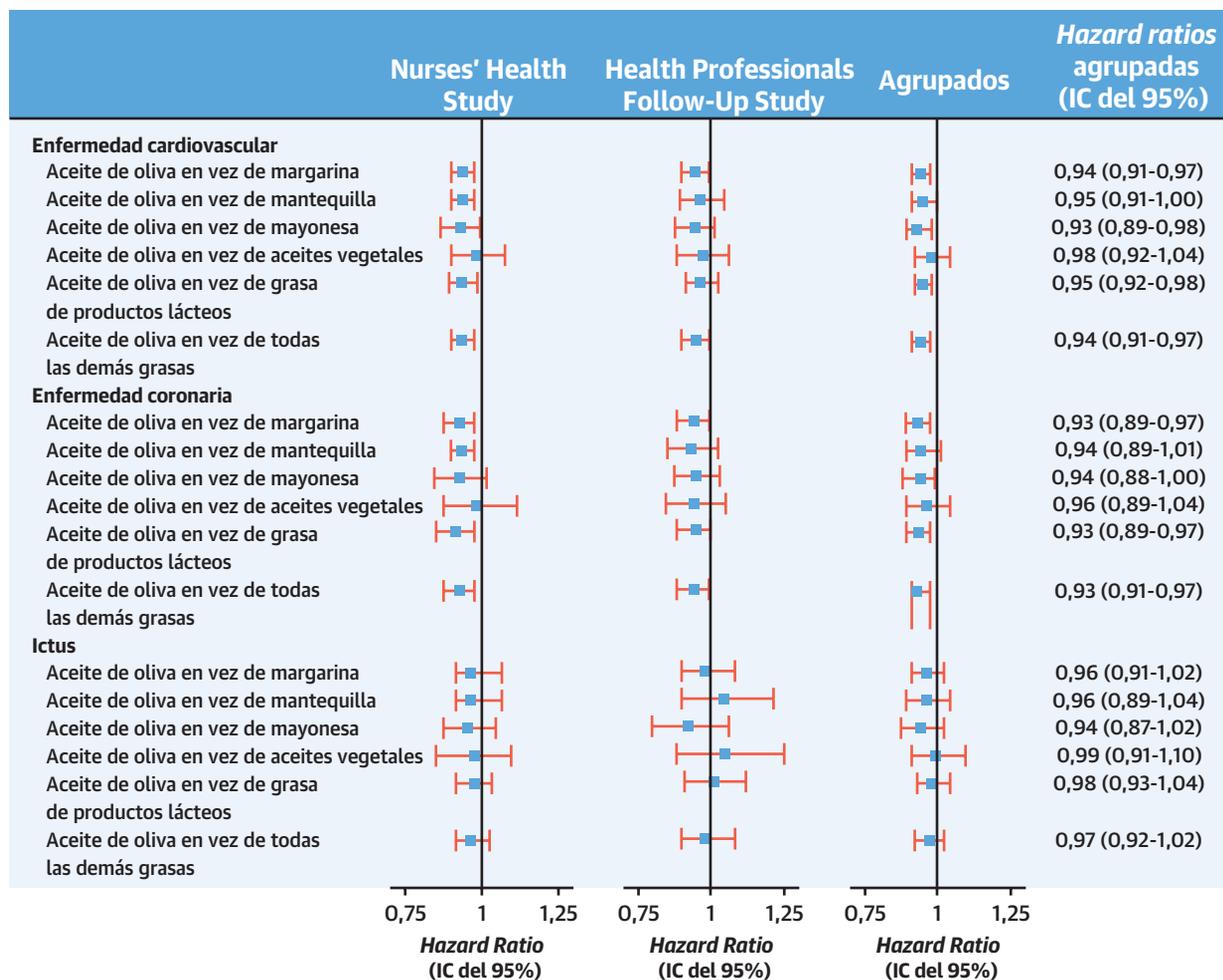
AHEI = puntuación de *Alternative Healthy Eating Index*; AMED = *Alternate Mediterranean Diet*; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

categoría de consumo máximo (> 0,5 cucharada/día) fue de alrededor de 12 g/día (**tabla 1**).

Tras aplicar un ajuste para los factores demográficos y de estilo de vida, en comparación con los participantes que consumían aceite de oliva menos de una vez al mes, los que consumían > 0,5 cucharada/día de aceite de oliva presentaron un riesgo de ECV un 14% inferior (HR: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,94; p para la tendencia < 0,001) (**tabla 2**). Al excluir el índice de masa corporal de los modelos, los resultados fueron coherentes (HR agrupada: 0,83; IC del 95%: 0,76 a 0,91; p para la tendencia < 0,001). Por lo que respecta a la EC, al comparar las categorías extremas de consumo de aceite de oliva tras aplicar un ajuste para posibles factores de confusión, la HR agrupa-

da fue de 0,82 (IC del 95%: 0,73 a 0,91; p para la tendencia < 0,001). Por cada 5 g/día de aumento en el consumo de aceite de oliva, la HR para el ictus era de 0,96 (IC del 95%: 0,92 a 1,01; p = 0,14) (**tabla 2**). Las estimaciones agrupadas del modelo con ajuste completo para ambas cohortes indicaron una HR global del ictus isquémico de 0,99 (IC del 95%: 0,93 a 1,05; p = 0,66) por cada 5 g/día de aumento en el consumo de aceite de oliva (**tabla 2** del suplemento).

Al aplicar a los modelos para el consumo total de aceite de oliva un ajuste mutuo respecto a los demás tipos de grasas, las estimaciones obtenidas fueron coherentes con las del análisis principal (**tabla 3** del suplemento). El consumo total de aceite de oliva mostró también una asocia-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Valores de *hazard ratio* para la enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria y el ictus asociados al consumo de aceite de oliva para reemplazar otras grasas

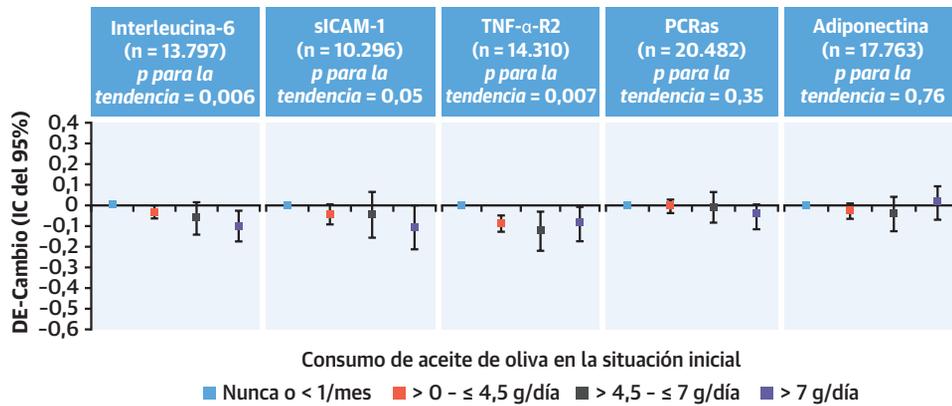
Guasch-Ferré, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(15):1729-39.

Valores de *hazard ratio* (HR) para la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad coronaria (EC) y el ictus asociados a la sustitución por 5 g/día de aceite de oliva de cantidades equivalentes de otras grasas. Los modelos multivariantes se ajustaron para las siguientes covariables: edad (años); origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador, fumador actual de 1 a 14 cigarrillos al día, 15 a 24 cigarrillos al día o ≥ 25 cigarrillos al día); consumo de alcohol (0, 0,1 a 4,9, 5,0 a 9,9, 10,0 a 14,9 y $\geq 15,0$ g/día); actividad física (< 3,0, 3,0 a 8,9, 9,0 a 17,9, 18,0 a 26,9, $\geq 27,0$ equivalentes metabólicos-horas/semana); antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; antecedentes familiares de cáncer; diabetes mellitus en la situación inicial; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial; hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas (premenopáusica, posmenopáusica [consumo de hormonas: no, previo, actual]); consumo total de energía (kcal/día); índice de masa corporal (kg/m^2); consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles); grasas trans; y ajuste mutuo para otros tipos de grasas. Se agruparon los resultados con el empleo del modelo de efectos fijos. Las líneas horizontales corresponden a intervalos de confianza (IC) del 95%.

ción con un menor riesgo de ECV mortal, que fue más pronunciada que la de riesgo de ECV no mortal (tabla 4 del suplemento). En el análisis agrupado con ajuste completo, cada 5 g/día de aumento en el consumo de aceite de oliva se asoció a un riesgo de ECV mortal un 8% inferior (IC del 95%: 0,87 a 0,97; p para la tendencia = 0,01) y a un riesgo de ECV no mortal un 4% inferior (IC del 95%: 0,92 a 0,99; p para la tendencia = 0,02).

Observamos asociaciones inversas significativas en la mayor parte de los análisis de subgrupos especificados *a priori* (tabla 3). No se observaron interacciones significativas para ninguna de las variables analizadas. Los participantes que notificaban una ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea y un consumo superior de aceite de oliva tenían un riesgo de ECV un 6% inferior (HR: 0,94; IC del 95%: 0,90 a 0,98), lo cual era similar a la

FIGURA 1 Asociaciones entre el consumo de aceite de oliva en la situación inicial y los biomarcadores inflamatorios en los estudios NHS, NHSII y HPFS



Se utilizaron regresiones lineales para analizar las asociaciones entre las categorías de consumo de aceite de oliva (puntuaciones medias acumuladas de 1990 y 1994 en el estudio NHS [*Nurses' Health Study*] y el estudio HPFS [*Health Professionals Follow-up Study*], y 1991 y 1995 en el NHSII) y las concentraciones de lípidos en sangre en las muestras correspondientes (1989 a 1990 en el NHS, 1993 a 1995 en el HPFS, y 1996 a 1999 en el NHSII). Los modelos multivariantes se ajustaron para las siguientes covariables: cohorte de estudio; edad; estar en ayunas; índice de masa corporal; origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo; consumo de alcohol; actividad física; antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; cáncer; diabetes mellitus en la situación inicial; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial; hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas (premenopáusicas, posmenopáusicas [consumo de hormonas, no, previo o actual]); consumo total de energía; ácidos grasos trans, saturados y poliinsaturados; y carácter de caso-control en los subestudios originales. IC = intervalo de confianza; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; sICAM = molécula de adhesión intercelular soluble; TNF-α-R2 = receptor del factor de necrosis tumoral-α 1 y 2.

asociación observada en los subgrupos de ascendencia no mediterránea.

Se calculó que el reemplazo de 5 g/día de margarina por 5 g/día de aceite de oliva se asociaba a un riesgo de ECV un 6% inferior (IC del 95%: 0,91 a 0,97; $p < 0,001$) (**ilustración central**). La estimación de la respectiva HR para la mantequilla fue de 0,95 (IC del 95%: 0,91 a 1,00, $p = 0,06$). Para la mayonesa, la HR fue de 0,93 (IC del 95%: 0,89 a 0,98; $p < 0,001$). El reemplazo de 5 g/día de grasa de productos lácteos por la misma cantidad de aceite de oliva se asoció a un riesgo de ECV un 5% inferior (IC del 95%: 0,92 a 0,98; $p < 0,001$). La sustitución de otros aceites vegetales por aceite de oliva no mostró una asociación significativa con la ECV. Se observaron resultados similares para la EC y no hubo asociaciones significativas para el ictus (**ilustración central**).

Al aplicar un ajuste para la realización de pruebas múltiples, con las correcciones de Bonferroni, los resultados principales y las conclusiones no se modificaron, ya que los valores de p para los análisis agrupados fueron $< 0,001$.

En el análisis de sensibilidad sin detener la actualización de la dieta, las asociaciones con el aumento de 5 g/día en el consumo de aceite de oliva fueron coherentes. Los valores de la HR agrupada fueron de 0,95 (IC del 95%: 0,89 a 0,99) para la ECV, 0,93 (IC del 95%: 0,86 a 0,98) para la EC y 0,97 (IC del 95%: 0,89 a 1,06) para el ictus. Al utilizar la evaluación más reciente de la dieta, las respectivas estimaciones de la HR fueron de 0,93 (IC del 95%: 0,89 a 0,97) para la ECV, 0,91 (IC del 95%: 0,86 a 0,96)

para la EC y 0,96 (IC del 95%: 0,90 a 1,01) para el ictus. Los resultados obtenidos en el análisis principal se mantuvieron inalterados al ajustar los modelos respecto a la puntuación del AHEI (**tabla 5** del suplemento). Al ajustar los modelos respecto a los datos actualizados de antecedentes de diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, la HR multivariable agrupada para la ECV fue de 0,94 (IC del 95%: 0,91 a 0,97; $p < 0,001$) en los modelos agrupados.

En los análisis secundarios realizados en una subpoblación de las 3 cohortes en la que se disponía de datos de biomarcadores, el mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones inferiores de varios biomarcadores inflamatorios, como la interleucina-6 ($p = 0,006$), la molécula de adhesión intercelular-1 soluble ($p = 0,05$) y el receptor del factor de necrosis tumoral-α 2 ($p = 0,007$) (**figura 1**). Por lo que respecta a los lípidos en sangre, el mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones más altas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad ($p = 0,004$). No se observaron asociaciones significativas respecto al colesterol de lipoproteínas de baja densidad (**figura 2 del suplemento**).

DISCUSIÓN

En 2 grandes cohortes prospectivas, en las que se realizó un seguimiento de 24 años, observamos asociaciones inversas entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia de eventos cardiovasculares, tras aplicar un ajuste para los factores de riesgo cardiovascular (**ilustración central**).

En comparación con los participantes que no consumían aceite de oliva, los que tenían un consumo superior de este producto mostraron un riesgo de ECV un 14% inferior y un riesgo de EC un 18% inferior. Los resultados fueron coherentes en todos los subgrupos, incluidos los de participantes con o sin una ascendencia del Sur de Europa. Además, se calculó que, en comparación con la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos, el aceite de oliva se asociaba a un menor riesgo de ECV y de EC, mientras que, en comparación con el conjunto de los demás aceites vegetales, el aceite de oliva no mostraba una asociación respecto a la ECV. El presente trabajo aporta una nueva evidencia que sugiere que el reemplazo de las grasas más saturadas, como la mantequilla y la margarina, por grasas de origen vegetal saludables, como el aceite de oliva, es beneficioso para la prevención primaria de la ECV. Es de destacar que, durante la parte inicial del seguimiento, muchas de las margarinas contenían cantidades sustanciales de ácidos grasos trans, y es posible que los resultados no sean aplicables a las margarinas actuales. Además, un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones inferiores de biomarcadores inflamatorios y a un perfil lipídico más favorable, lo cual sugiere que un consumo moderado de aceite de oliva podría aportar algunos beneficios en cuanto a marcadores indirectos de la ECV.

Los datos publicados existentes respaldan la asociación entre el consumo de aceite de oliva y una menor incidencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas (5). Sin embargo, la mayor parte de los estudios previos se han llevado a cabo en poblaciones mediterráneas y europeas (6,8,9,18-21), en las que el consumo medio de aceite de oliva y su variabilidad interpersonal es superior a lo que se da en la población de Estados Unidos. En el presente estudio, el consumo medio de aceite de oliva fue de 12 g/día, mientras que en las poblaciones mediterráneas, como la de los participantes españoles del estudio PREDIMED, el consumo medio de aceite de oliva en la situación inicial fue de hasta 40 g/día (8). Además, algunos de los estudios se han realizado en participantes que ya habían sufrido una ECV o que tenían un riesgo cardiovascular elevado (8,19). Nuestros resultados aportan una nueva evidencia indicativa de que el aceite de oliva se asocia a un menor riesgo de ECV en los adultos sanos de Estados Unidos. Es de destacar que, tal como se muestra en el gráfico del suplemento ([figura 1 del suplemento](#)), el consumo de aceite de oliva ha pasado a ser más popular en los Estados Unidos en los últimos años.

Nuestros resultados son coherentes con lo indicado por estudios observacionales previos que muestran que el consumo de aceite de oliva presenta una asociación inversa con la ECV en las poblaciones mediterráneas (6-8,21). En la cohorte de España del estudio EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*), cada 10 g/día de

aumento en el consumo de aceite de oliva se asoció a un 7% menos de riesgo de EC después de 10 años de seguimiento (7). Los resultados del ensayo PREDIMED pusieron de manifiesto que una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra reducía el riesgo de una variable combinada de eventos cardiovasculares en un 31% (IC del 95%: 0,53 a 0,91) en una población de riesgo cardiovascular elevado (9). En un análisis secundario del estudio PREDIMED, por cada 10 g/día de aumento del consumo total de aceite de oliva, hubo una reducción del riesgo de CV y de mortalidad por ECV de un 13% y un 16%, respectivamente (8). El consumo regular de aceite de oliva se asoció también a un riesgo de EC un 44% inferior después de 7,8 años de seguimiento, en mujeres italianas que habían sobrevivido a un infarto de miocardio (6).

En un reciente metanálisis de estudios de casos y controles, estudios de cohorte y estudios de intervención, se llegó a la conclusión de que los estudios epidemiológicos muestran de manera uniforme asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y una reducción del riesgo de ictus (así como de la combinación de ictus y EC), pero no una asociación significativa con el riesgo de EC (10). Estas observaciones son algo distintas de nuestros resultados que muestran asociaciones más intensas con la EC que con el ictus cuando estos dos parámetros de valoración se analizaron por separado. El consumo de aceite de oliva en nuestras cohortes fue inferior al de las cohortes incluidas, en las que las estimaciones para la variable continua fueron para un incremento de 25 g. Existe la posibilidad de que el efecto de los componentes polifenólicos del aceite de oliva, que están presentes en cantidades superiores en la variedad de aceite de oliva virgen del aceite de oliva, puedan contribuir a reducir el riesgo de ictus (10). A la vista de nuestros resultados, tendría interés investigar en futuros estudios las asociaciones con el ictus con objeto de evaluar consumos más elevados de aceite, incluidos los de variedades específicas de este aceite.

Hasta donde nosotros sabemos, este estudio es el primero en el que se ha estimado la repercusión de sustituir tipos específicos de grasas por aceite de oliva, en lo relativo a la incidencia de la ECV. Preveíamos que la sustitución de otros tipos de grasas más saturadas por aceite de oliva se asociara a un menor riesgo del total de ECV y de las EC. Estos resultados son coherentes con la evidencia que indica que la sustitución de las grasas ricas en SFA o isómeros trans, que aumentan el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, por grasas más ricas en ácidos grasos insaturados (UFA) puede ser beneficiosa para la prevención de la ECV (22). En un reciente ensayo controlado y aleatorizado de la sustitución de los SFA por aceites vegetales o de frutos secos mostró una reducción de la presión arterial diastólica central y una mejora del perfil lipídico (23). Nuestro análisis secundario confirmó que el consumo de aceite de oliva se asociaba a un aumento de las concentraciones de colesterol de

lipoproteínas de alta densidad. Además, en un ensayo controlado y aleatorizado en el que se incluyó a 92 participantes con obesidad abdominal y unas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad relativamente bajas, la sustitución de los SFA de la mantequilla o el queso por aceites vegetales ricos en MUFA o PUFA aportó beneficios importantes en cuanto a los lípidos en sangre (24).

La sustitución de los SFA por los UFA del aceite de oliva es una estrategia que está en línea con lo indicado por las guías y recomendaciones actuales sobre la dieta, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (2). En estudios recientes se ha sugerido que, cuando los MUFA de origen vegetal reemplazan a los MUFA de origen animal y los SFA, se observa un menor riesgo de ECV y de mortalidad por ECV (25,26). Los estudios de alimentación controlada en los que se han examinado aceites vegetales ricos en MUFA, incluido el aceite de oliva, el aceite de cártamo con un contenido elevado de ácido oleico, el aceite de colza con un contenido elevado de ácido oleico, y los frutos secos, han demostrado de manera uniforme unos efectos beneficiosos del mayor consumo de estos aceites por lo que respecta a la reducción de los factores de riesgo cardiovascular (23). Así pues, el consumo de otros aceites vegetales podría ser también una alternativa saludable, en comparación con el consumo de grasas animales, sobre todo porque tienden a tener un precio más asequible que el del aceite de oliva en los Estados Unidos. Sin embargo, serán necesarias nuevas investigaciones para confirmar los efectos de los aceites vegetales en los resultados de salud.

El aceite de oliva es rico en ácido oleico y es menos vulnerable a la oxidación que los que contienen más UFA (27). También se ha observado que el aceite de oliva puede tener efectos favorables en la disfunción endotelial, la hipertensión, la inflamación, la sensibilidad a la insulina y la diabetes (3,5,28). Los estudios experimentales y los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el aceite de oliva, y en especial la variedad de aceite de oliva virgen que tiene un mayor contenido de compuestos fenólicos y otras moléculas bioactivas, se asocia a un menor riesgo de ECV y de sus factores de riesgo, gracias a su capacidad antioxidante (5). Nuestros resultados indicaron que un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones inferiores de biomarcadores inflamatorios y a un mejor perfil lipídico. Es probable que un consumo superior de aceite de oliva, y en especial de las variedades de aceite de oliva virgen, pueda mostrar asociaciones inversas más potentes con los biomarcadores inflamatorios y los lípidos. A pesar de que el aceite de oliva es un alimento rico en grasas y rico en energía, no se ha asociado a un aumento del peso (29).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Los puntos fuertes del presente estudio son el gran tamaño muestral, el seguimiento a largo plazo y en un porcen-

taje elevado de los participantes, el uso de evaluaciones repetidas de la dieta y de las variables de estilo de vida, el empleo de CFA validados, y los análisis de varios parámetros de valoración de las ECV, incluidos los casos mortales y no mortales de ECV, EC e ictus. Nuestros análisis se ampliaron con la inclusión de análisis secundarios de biomarcadores que son indicadores indirectos de las ECV. Es preciso comentar también las limitaciones del presente estudio. En primer lugar, dado su diseño observacional, no se demostró una asociación causal y continúa siendo posible la presencia de factores de confusión residuales, a pesar de que en los análisis se aplicó un amplio ajuste de estos posibles factores. En segundo lugar, estos análisis se realizaron en cohortes formadas predominantemente por enfermeras y profesionales de la salud blancos no hispanos, lo cual reduce al mínimo el posible efecto de confusión de la posición socioeconómica, pero puede limitar la posibilidad de generalización de los resultados. Aun así, no hay ninguna razón para prever que el mecanismo biológico subyacente pueda ser diferente en otros grupos étnicos. En tercer lugar, aun tratándose de un cuestionario validado, el CFA y la dieta notificada por el propio participante comportan errores de medición en el consumo de aceite de oliva y de otros aceites vegetales. Sin embargo, el uso de mediciones repetidas redujo los errores de medición aleatorios causados por la variación intraindividual. En cuarto lugar, dado que esta información no se registró, no pudimos diferenciar entre las diferentes variedades del aceite de oliva. Por último, puesto que hemos llevado a cabo un gran número de pruebas estadísticas, es posible que algunas de ellas condujeran a resultados incorrectos. Aunque, dado el diseño del estudio, no era necesario, cuando se aplicaron las correcciones de Bonferroni con un valor de *p* más conservador para las pruebas múltiples, los resultados principales y las conclusiones del estudio se mantuvieron inalterados.

CONCLUSIONES

En este amplio estudio de hombres y mujeres de Estados Unidos, un consumo superior de aceite de oliva se asoció a un riesgo significativamente inferior de ECV y de EC. La sustitución de la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos por aceite de oliva se asoció a una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Nuestro estudio aporta una nueva evidencia indicativa de que el consumo de aceites saludables de origen vegetal puede mejorar la calidad de la dieta y puede desempeñar un papel en la prevención de la ECV en la población general.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los participantes y al personal de los estudios NHS y HPFS por sus inestimables contribuciones.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Marta Guasch-Ferré, Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 655 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. Correo electrónico: mguasch@hsph.harvard.edu. Twitter: [@MartaGuasch1](https://twitter.com/MartaGuasch1).

PERSPECTIVAS

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

Se ha demostrado que el consumo alimentario de aceite de oliva tiene una asociación inversa con la ECV en general y con la enfermedad coronaria en particular, en 2 grandes cohortes de Estados Unidos, y que la sustitución de

otros tipos de grasas como la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos (pero no así la de los aceites vegetales) por aceite de oliva se asocia a un menor riesgo cardiovascular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Será necesaria una mayor investigación para esclarecer los mecanismos que subyacen en las asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo cardiovascular y para identificar los grupos de población en los que es más probable la obtención de un beneficio al sustituir las grasas saturadas y de origen animal por aceites vegetales instaurados, como el aceite de oliva.

BIBLIOGRAFÍA

- Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: U.S. Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015.
- Gaforio JJ, Visioli F, Alarcón-de-la-Lastra C, et al. Virgin olive oil and health: summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients* 2019;11:E2039.
- Keys A. Olive oil and coronary heart disease. *Lancet* 1987;i:983-4.
- Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2011;68:245-50.
- Bendinelli B, Masala G, Saieva C, et al. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:275-83.
- Buckland G, Travier N, Barricarte A, et al. Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. *Br J Nutr* 2012;108:2075-82.
- Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014;12:78.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
- Martínez-González MA, Domínguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014;112:248-59.
- Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62.
- Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke: clinical findings. *Stroke* 1981;12:113-44.
- Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Relative validity of nutrient intakes assessed by questionnaire, 24-hour recalls, and diet records as compared with urinary recovery and plasma concentration biomarkers: findings for women. *Am J Epidemiol* 2018;187:1051-63.
- Harvard TH. Chan School of Public Health Nutrition Department. Food Composition Table. Available at: <https://regepi.bwh.harvard.edu/health/nutrition/>. Accessed March 11, 2020.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
- Li J, Rice MS, Huang T, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia* 2018;61:2549-60.
- Buckland G, Mayen AL, Agudo A, et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr* 2012;96:142-9.
- Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31:474-80.
- Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, Trichopoulos D, Naska A, Trichopoulos A. Mediterranean diet and CHD: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Nutr* 2012;108:699-709.
- Misirlis G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012;176:1185-92.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
- Tindall AM, Petersen KS, Skulas-Ray AC, Richter CK, Proctor DN, Kris-Etherton PM. Replacing saturated fat with walnuts or vegetable oils improves central blood pressure and serum lipids in adults at risk for cardiovascular disease: a randomized controlled-feeding trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011512.
- Brassard D, Tessier-Grenier M, Allaire J, et al. Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:800-9.
- Zong G, Li Y, Sampson L, et al. Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. *Am J Clin Nutr* 2018;107:445-53.
- Guasch-Ferré M, Zong G, Willett WC, et al. Associations of monounsaturated fatty acids from plant and animal sources with total and cause-specific mortality in two US prospective cohort studies. *Circ Res* 2019;124:1266-75.
- Covas MI, Konstantinidou V, Fito M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:477-82.
- Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235-48.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al., for the PREDIMED Study Investigators. Effect of a high-fat Mediterranean diet on body-weight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e6-17.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular - enfermedad coronaria - aceite de oliva - aceites vegetales - ictus

APÉNDICE Veáanse las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* del artículo

COMENTARIO EDITORIAL

El aceite de oliva: beneficios más allá de la cuenca mediterránea

Rodrigo
Fernández-Jiménez

Juan Miguel Fernández-Alvira^a, PhD; Gloria Santos-Beneit^{a,b,c}, PhD;
Rodrigo Fernández-Jiménez^{a,d,e}

Estudios poblacionales recientes han demostrado que la adherencia a un estilo de vida saludable está asociado a una mayor expectativa de vida libre de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer o la diabetes mellitus tipo 2 (1). En particular, los hábitos dietéticos no saludables son responsables de un mayor número de muertes a nivel global que cualquier otro factor de riesgo, incluyendo el consumo de tabaco (2). En lo que respecta específicamente a las enfermedades cardiovasculares, la mala alimentación influye de forma adversa sobre varios factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, la hiperlipemia, la diabetes mellitus tipo 2 y el sobrepeso. Así, las guías de práctica clínica enfatizan la importancia de seguir una dieta saludable para prevenir el desarrollo de dichas enfermedades (3,4).

En el momento actual, algunas de las características que se consideran parte de una dieta saludable son las siguientes: alta ingesta de frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales integrales y pescado, acompañado de una baja ingesta de carnes (especialmente de las procesadas), hidratos de carbono refinados, alcohol y bebidas azucaradas. Las recomendaciones incluyen el consumo de grasas ricas en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, que fundamentalmente están presentes en alimentos de origen vegetal y pescados; limitando el consumo de grasas ricas en ácidos grasos saturados, mayoritariamente de origen animal, y evitando el consumo de grasas trans presentes en algunos productos industrializados.

Entre los aceites de origen vegetal, el aceite de oliva destaca por ser rico en ácidos grasos monoinsaturados, principalmente ácido oleico, constituyendo un pilar fundamental de la Dieta Mediterránea. Su consumo se ha asociado en diversos estudios a un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (5). Sin embargo,

la mayor parte de estos trabajos se han realizado en los países de la cuenca mediterránea donde otros aspectos del estilo de vida podrían influir en dicha asociación. Es por ello importante conocer si este efecto beneficioso del consumo de aceite de oliva está presente también en otros países en los que se ha apreciado un incremento de adherencia a un patrón de Dieta Mediterránea, y en especial a un aumento del consumo de aceite de oliva.

En esta línea, el trabajo de Marta Guasch-Ferré y colaboradores (6) examina la asociación entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia de enfermedad cardiovascular en dos grandes estudios prospectivos de cohorte llevados a cabo en Estados Unidos de América: el NHS (*Nurses' Health Study*) y el HPFS (*Health Professional's Follow-up Study*) (7,8). En este trabajo se incluyeron datos de un total de 61,181 mujeres y 31,797 hombres sin enfermedad cardiovascular conocida. Tras un seguimiento medio de 24 años, se identificaron un total de 6,034 casos de infarto de miocardio y 3,802 casos de ictus, observándose una asociación inversa entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia global de enfermedad cardiovascular. El riesgo de enfermedad cardiovascular para aquellos participantes en los que observó un mayor consumo de aceite de oliva (más de 7 gramos de aceite de oliva al día) fue un 14% menor de media comparado con los sujetos en el grupo de menor consumo (no consumidores de aceite de oliva o de forma muy esporádica con una frecuencia menor a 1 vez al mes). De manera específica, el riesgo de infarto de miocardio fue un 18% menor de media para el grupo de mayor consumo en comparación con el grupo de menor consumo, mientras que no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de ictus entre ambos grupos. Como los autores afirman, estos resultados vienen a reforzar las conclusiones encontradas en la literatura en cuanto a la asociación entre consumo de aceite de oliva y

^a Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España; ^b Fundación SHE (Science, Health and Education), Barcelona, España; ^c Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Estados Unidos de América; ^d Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España; ^e Centro de Investigación Biomédica En Red en enfermedades CardioVasculares (CIBERCV), Madrid, España. Conflictos de intereses: los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses en relación a este artículo.

enfermedad cardiovascular, aunque difieren en cuanto a la falta de asociación con el ictus (9).

Un resultado adicional que aporta el estudio, de gran interés para la epidemiología nutricional, es el efecto de sustituir el consumo de otros tipos de grasas y aceites por el consumo de aceite de oliva. Los resultados reflejan que reemplazar 5 gramos de mantequilla, margarina, mayonesa u otras grasas alimentarias por la cantidad equivalente de aceite de oliva se asocia con un riesgo un 5% menor de media de enfermedad cardiovascular, principalmente debido a una reducción en el riesgo de infarto de miocardio, mientras que no se observaron diferencias significativas al reemplazar otros aceites vegetales por aceite de oliva.

El estudio de Guasch-Ferré y colaboradores expande así la evidencia de los beneficios del consumo de aceite de oliva en relación a la salud cardiovascular en población no mediterránea. En todo caso es necesario tener en cuenta algunos aspectos del estudio a la hora de interpretar los resultados.

En primer lugar, la información nutricional se obtuvo a partir de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, sujetos a limitaciones metodológicas y potenciales sesgos en el registro. De todos ellos, el sesgo de deseabilidad social podría haber atenuado las asociaciones estudiadas, al facilitar la sobreestimación del consumo de alimentos saludables y la infraestimación del consumo de alimentos menos saludables. Este sesgo podría haber sido especialmente relevante al tratarse de dos cohortes de profesionales sanitarios, con conocimientos en salud y estilos de vida. Adicionalmente, la estimación del consumo de grasas es uno de los aspectos que mayor dificultad presenta, particularmente cuando el entrevistado no es responsable de la preparación de los alimentos. Esta estimación puede ser todavía más compleja si se trata de un cuestionario auto-cumplimentado, sin contar con el criterio estandarizado de personal entrenado. En cualquier caso, la utilización de este tipo de cuestionarios es una práctica habitual y validada en epidemiología, especialmente en lo que refiere al estudio de un número elevado de sujetos, como el estudio que nos ocupa.

En segundo lugar, el estudio no discrimina entre las distintas variedades de aceite de oliva existentes, fundamentalmente entre aceite de oliva virgen extra y aceites de oliva refinados. En base a estudios previos, es sabido que los beneficios del aceite de oliva no se limitan a su perfil de ácidos grasos predominantemente monoinsaturados, sino que también se deben a la amplia variedad de fitoquímicos que están presentes en sus variedades virgen extra (10). Por tanto, la asociación observada entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia de enfermedad cardiovascular podría haberse visto reforzada si se hubiera tenido en cuenta solamente el consumo de las variedades virgen extra.

En tercer lugar, el nivel de consumo de las cohortes incluidas en el trabajo es sensiblemente inferior a las observadas en estudios de la cuenca mediterránea, en particular el estudio de PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED), donde el nivel de consumo medio fue tres veces superior al consumo medio en el presente estudio (11). Este nivel de consumo relativamente bajo podría ser una de las posibles causas de la falta de asociación observada entre el consumo de aceite de oliva e ictus.

Debido a razones culturales y de producción alimentaria, el aceite de oliva no es una grasa de consumo generalizado en Estados Unidos, por lo que resulta de especial interés el análisis de sustitución realizado entre unas grasas y otras. Basándonos en los resultados del estudio podríamos concluir que en aquellos casos en los que el aceite de oliva no sea una opción, ya sea por disponibilidad o por causa económica, el resto de aceites vegetales (girasol, maíz, colza, soja, etc.) serían más recomendables que las grasas de origen animal.

En este sentido, la falta de accesibilidad a alimentos saludables como el aceite de oliva, y su asociación con la calidad de la dieta, es un reflejo de las desigualdades sociales, que constituyen un factor de riesgo importante para las enfermedades no transmisibles, como la patología cardiovascular (12). Por ello, medidas como los subsidios que faciliten el acceso a alimentos clave, como frutas y verduras frescas, grasas saludables y cereales integrales; o la aplicación de impuestos especiales sobre alimentos con gran cantidad de hidratos de carbono refinados o grasas saturadas podrían conllevar beneficios directos sobre la salud (13,14). Sin embargo, son necesarios más estudios que definan el impacto real de dichas políticas (15-17). A veces al problema de la accesibilidad se suma el de la falta de información. Es importante que la promoción de hábitos saludables, y en concreto de la dieta saludable, se oriente a través de un enfoque global y transversal que llegue a la población desde diferentes ámbitos (18-20). En esta línea, a los incentivos económicos nombrados, se deberían añadir propuestas que incidan en el etiquetado de los alimentos, actuaciones en el ámbito publicitario, en el entorno laboral y escolar, entre otras, que articulen estrategias basadas en la evidencia científica y que formen parte de las políticas prioritarias de salud pública (21).

La mejora de los hábitos alimentarios de la población no solo se debe enfocar como una cuestión que afecta directamente a la salud o al sistema sanitario, sino que también puede ser un incentivo para las empresas en relación con el rendimiento de sus trabajadores o el absentismo por enfermedad (22). Además, constituye un elemento central para el desarrollo económico sostenible del sistema agrario local (21). Un ejemplo claro de los efectos positivos de estas medidas sobre los factores de riesgo y la incidencia de enfermedad cardiovascular

es el caso de Finlandia, donde se han puesto en marcha una serie de acciones que combinan estrategias en el ámbito de la agricultura, subsidios e impuestos que han tenido como resultado un descenso del consumo de grasas animales y el incremento en el consumo de aceites vegetales (14,23).

Dado que la comunidad científica conoce el peso que tiene actualmente la dieta en las causas de morbimortalidad y discapacidad en el mundo, es importante que estos hallazgos lleguen a la población geneneral, por lo que primero es necesario que se convierta en una prioridad para todos los encargados de formular políticas públicas y generar sinergias entre los sectores público y privado. Una dieta saludable implica mucho más que un conjunto de alimentos clave. Representa una manera sostenible de

desarrollo económico y ecológico, que promueve la proximidad y la estacionalidad, y que nos beneficia multidimensionalmente como individuos y como sociedad (24). Un ejemplo para alcanzar esta meta es el reemplazo de grasas poco saludables por aceites más saludables de origen vegetal, como el aceite de oliva u otros de producción local, apoyado en la evidencia científica de un efecto beneficioso sobre la salud y protector de la enfermedad como la presentada en el interesante artículo comentado.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Rodrigo Fernández-Jiménez, MD PhD. Laboratorio de Imagen y Salud Cardiovascular. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Melchor Fernández Almagro, 3. 28029, Madrid, España. E-mail: rfernandez@cnic.es

BIBLIOGRAFIA

1. Li Y, Schoufour J, Wang DD et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2020;368:l6669.
2. Collaborators GBD, Forouzanfar MH, Alexander L et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:2287-323.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-e232.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
5. Martínez-González MA, Domínguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014;112:248-59.
6. Guasch-Ferre M, Liu G, Li Y et al. Olive Oil Consumption and Cardiovascular Risk in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1729-1739.
7. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62.
8. Hu FB, Willett WC. Diet and coronary heart disease: findings from the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study. *J Nutr Health Aging* 2001;5:132-8.
9. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014;13:154.
10. Gaforio JJ, Visioli F, Alarcon-de-la-Lastra C et al. Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients* 2019;11.
11. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martínez-González MA et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014;12:78.
12. Di Cesare M, Khang YH, Asaria P et al. Inequalities in non-communicable diseases and effective responses. *Lancet* 2013;381:585-97.
13. Mozaffarian D, Rogoff KS, Ludwig DS. The real cost of food: can taxes and subsidies improve public health? *JAMA* 2014;312:889-90.
14. Penalvo JL, Cudhea F, Micha R et al. The potential impact of food taxes and subsidies on cardiovascular disease and diabetes burden and disparities in the United States. *BMC Med* 2017;15:208.
15. Gittelsohn J, Trude ACB, Kim H. Pricing Strategies to Encourage Availability, Purchase, and Consumption of Healthy Foods and Beverages: A Systematic Review. *Prev Chronic Dis* 2017;14:E107.
16. Jacobson MF, Krieger J, Brownell KD. Potential Policy Approaches to Address Diet-Related Diseases. *JAMA* 2018;320:341-342.
17. Sugar T, Alcohol Taxes G. Sugar, tobacco, and alcohol taxes to achieve the SDGs. *Lancet* 2018;391:2400-2401.
18. Gomez-Pardo E, Fernandez-Alvira JM, Vilanova M et al. A Comprehensive Lifestyle Peer Group-Based Intervention on Cardiovascular Risk Factors: The Randomized Controlled Fifty-Fifty Program. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:476-85.
19. Fernandez-Jimenez R, Al-Kazaz M, Jaslow R, Carvajal I, Fuster V. Children Present a Window of Opportunity for Promoting Health: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3310-3319.
20. Fernandez-Jimenez R, Jaslow R, Bansilal S et al. Different Lifestyle Interventions in Adults From Underserved Communities: The FAMILIA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:42-56.
21. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016;133:187-225.
22. Rongen A, Robroek SJW, van Lenthe FJ, Burdorf A. Workplace health promotion: a meta-analysis of effectiveness. *Am J Prev Med* 2013;44:406-415.
23. Puska P, Stahl T. Health in all policies-the Finnish initiative: background, principles, and current issues. *Annu Rev Public Health* 2010;31:315-28 3 p following 328.
24. Willett W, Rockstrom J, Loken B et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447-492.

PRESENTE Y FUTURO

PERSPECTIVAS DEL CONSEJO DE JACC

Fibrilación auricular

Perspectivas del Consejo de JACC



Mina K. Chung, MD,^a Marwan Refaat, MD,^b Win-Kuang Shen, MD,^c Valentina Kutiyfa, PhD,^d Yong-Mei Cha, MD,^e Luigi Di Biase, MD,^f Adrian Baranchuk, MD,^g Rachel Lampert, MD,^h Andrea Natale, MD,ⁱ John Fisher, MD,^f Dhanunjaya R. Lakkireddy, MBBS,^j en nombre de la Sección de Electrofisiología del ACC

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia de prevalencia creciente y su fisiopatología y progresión han sido bien estudiadas. Se han elaborado y validado modelos de riesgo del ictus y de la hemorragia. Se están produciendo avances en las herramientas de toma de decisiones para la profilaxis del ictus, y se dispone ya de mejores opciones para ello. La utilización de diversas herramientas diagnósticas aporta una mejor perspectiva respecto a la carga que supone la FA y el riesgo tromboembólico. El control de la frecuencia, el control del ritmo y la profilaxis del ictus son las piedras angulares del tratamiento de la FA. Aunque los fármacos antiarrítmicos son de utilidad, la ablación de la FA ha pasado a ser la estrategia terapéutica principal. El aislamiento de venas pulmonares es el elemento fundamental de la ablación de la FA, y continúan produciéndose avances en los métodos destinados a mejorar la seguridad y la eficacia de la ablación. La ablación de localizaciones distintas a la de las venas pulmonares está siendo reconocida de manera creciente como una estrategia importante para tratar la FA no paroxística. Se están explorando nuevas técnicas y medios para la ablación, así como la profilaxis del ictus. Se presenta una revisión actualizada sobre la prevalencia, fisiopatología, predicción del riesgo, profilaxis, opciones de tratamiento, nuevas perspectivas para optimizar los resultados del tratamiento y nuevos conceptos emergentes en la FA. (J Am Coll Cardiol 2020;75:1689-713)
© 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia con una prevalencia creciente y que tiene repercusiones sanitarias y socioeconómicas importantes. Las opciones terapéuticas se han ampliado enormemente. En esta revisión se resume el conocimiento actual sobre la fisiopatología, prevención y tratamiento de la FA, incluida su epidemiología, fisiopatología, modelos predictivos del riesgo de ictus en la FA, lagunas del cono-

cimiento y perspectivas futuras para la prevención y el tratamiento de la FA (**ilustración central**).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

INCIDENCIA Y PREVALENCIA GENERALES. La FA afecta a ~ 33 millones de personas en todo el mundo y a > 3 millones en los Estados Unidos (1); se predice que su incidencia



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

Las opiniones expresadas en este artículo por el Consejo de Liderazgo y la Sección de Electrofisiología del American College of Cardiology (ACC) no reflejan necesariamente las opiniones del Journal of the American College of Cardiology o ACC.

De la ^aCleveland Clinic, Cleveland, Ohio; ^bAmerican University of Beirut, Beirut, Líbano; ^cMayo Clinic, Scottsdale, Arizona; ^dState University of New York Rochester, Rochester, Nueva York; ^eMayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^fMontefiore Medical Center, Bronx, Nueva York; ^gUniversity of Ottawa, Toronto, Ontario, Canadá; ^hUniversity of Connecticut, New Haven, Connecticut; ⁱTexas Cardiac Arrhythmia Institute, Austin, Texas; y ^jKansas City Heart Rhythm Institute and Research Foundation, Overland Park, Kansas, Estados Unidos. La Dra. Kutiyfa ha recibido subvenciones de investigación de Boston Scientific, ZOLL y Biotronik; y ha recibido pagos por consultoría de Biotronik y ZOLL. El Dr. Di Biase ha sido consultor de Medtronic, Biotronik, BWI y Boston Scientific; y ha recibido honorarios para conferencias/viajes de Biosense Webster, St Jude Medical (actualmente Abbott), Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Pfizer y Bristol-Myers Squibb. El Dr. Baranchuk ha recibido subvenciones de Medtronic, Abbot y Bayer; y ha recibido honorarios de Medtronic, Abbot, Bayer, Pfizer y Bristol-Myers Squibb. La Dra. Lampert ha recibido honorarios modestos por consultoría y subvención de investigación significativas de Medtronic; ha recibido una subvención de investigación significativa de St. Jude/Abbott; y ha recibido una subvención de

PUNTOS CLAVE

- La FA es una pandemia cardiovascular con una fisiopatología compleja y contribuye a una morbilidad y mortalidad significativas de los pacientes.
- Se hace especial énfasis en la precocidad de la detección y la intervención para la profilaxis del ictus y la progresión de la enfermedad.
- Se han realizado avances importantes en la FA paroxística, pero es necesario un conocimiento más profundo sobre la progresión del sustrato, la evolución de los desencadenantes que no se encuentran en las VVPP, y un abordaje integral de la modificación de los factores de riesgo multisistémicos.

en los Estados Unidos se doblará, pasando de 1,2 a 2,6 millones de casos del 2010 al 2030, con un aumento de la prevalencia que pasará de 5,2 millones a 12,1 millones (2) (figura 1). En el estudio de Framingham (3) se observó una incidencia y prevalencia crecientes de la FA, pero con una tendencia a la mejora de la supervivencia, atribuible tal vez a la mayor concienciación y el mejor tratamiento de la FA y sus causas. En cambio, en un amplio estudio del Reino Unido (4) se describió un aumento tanto de la incidencia de la FA (principalmente en pacientes de edad > 75 años) como de la mortalidad global asociada a la FA entre 1990 y 2010. Tiene interés señalar que, en el estudio de Framingham, la obesidad y la diabetes aumentaron, mientras que el tabaquismo, el consumo moderado-intenso de alcohol y la hipertensión se redujeron con el paso del tiempo, con pocos cambios en el riesgo de FA asociado (3). Estos estudios epidemiológicos resaltan la necesidad de una mayor concienciación pública, exámenes de detección sistemática y tratamiento de la FA, así como de intervenciones eficaces para controlar los factores de riesgo modificables.

FACTORES DE RIESGO PARA LA FA. Entre los factores de riesgo para la FA que son potencialmente modificables se encuentran los siguientes: hipertensión, enfermedad arterial coronaria, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño, hipertiroidismo, consumo excesivo de alcohol, fármacos y

ejercicio extremo (figura 2). Los factores de riesgo no modificables o menos modificables de la FA son la edad más avanzada, la masa corporal magra, la altura y los antecedentes familiares de FA. Muchas de estas características pueden conducir a alteraciones progresivas de la tensión en la pared auricular, la presión y el tamaño de la aurícula, con cambios extracelulares y celulares que comportan un aumento de la susceptibilidad a la FA. La evidencia existente sugiere que hay otros mecanismos genéticos, no genéticos, ambientales y/u otros factores causantes de estrés en la aurícula que pueden fomentar la FA. Las repercusiones que tiene en la FA el hecho de abordar factores de riesgo reversibles es un campo crucial en el es necesario un mayor estudio.

REPERCUSIONES DE LA FA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS Y EN LOS ASPECTOS ECONÓMICOS.

De manera asociada a las miocardiopatías isquémicas, no isquémicas, hipertróficas e infiltrantes, la FA constituye un importante factor de riesgo para la aparición de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada, disfunción ventricular, ictus, demencia y mortalidad. La FA tiene repercusiones económicas importantes: los datos de 2001 sugirieron que los costes de hospitalización de la FA no valvular en los Estados Unidos fueron de 6.650 millones de dólares, con unos costes de los pacientes ambulatorios de 1.530 millones de dólares y otros 235 millones de dólares en medicación (5). Dada la prevalencia creciente de la FA con el envejecimiento de la población, así como su repercusión de coste marginal en comorbilidades como la insuficiencia cardíaca o el ictus, y los avances y el coste de los tratamientos de ablación que se han producido posteriormente, es probable que las repercusiones económicas actuales sean significativamente mayores (6).

FISIOPATOLOGÍA DE LA FA Y LAGUNAS DEL CONOCIMIENTO A ABORDAR EN FUTUROS ESTUDIOS

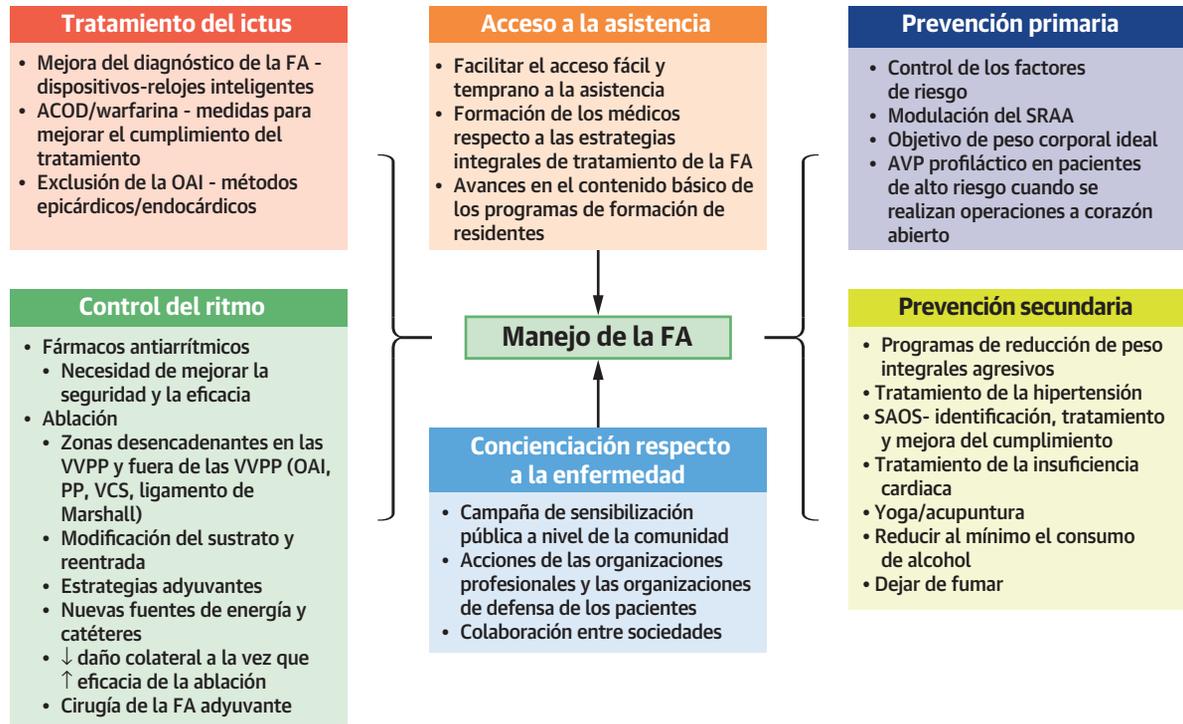
A pesar de los avances significativos que se han realizado, nuestro conocimiento de la fisiopatología de la FA continúa siendo deficiente. En consecuencia, la mayor parte de las estrategias farmacológicas y de ablación continúan siendo de carácter empírico.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ACOD = anticoagulante oral directo
AI = aurícula izquierda
AIT = accidente isquémico transitorio
AVP = aislamiento de vena pulmonar
ECG = electrocardiograma
FA = fibrilación auricular
FAA = fármaco antiarrítmico
IA = índice de ablación
NdE = nivel de la evidencia
OAI = orejuela auricular izquierda
VCS = vena cava superior
VP/VVPP = vena pulmonar/venas pulmonares

investigación modesta (en especie) de Amgen. El Dr. Natale ha recibido pagos por consultoría y honorarios de Medtronic, Boston Scientific, BWI, Baylis y Abbott. El Dr. Fisher ha sido consultor de Medtronic. El Dr. Lakkireddy ha sido consultor de Abbott, Biotronik, BWI, Atricure, Northeast Scientific, Acutus y Lifetech. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 16 de septiembre de 2019; original revisado recibido el 7 de febrero de 2020, aceptado el 13 de febrero de 2020.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Tratamiento de la FA

Chung, M.K. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(14):1689-713.

Abordaje multilateral del tratamiento de la FA que resalta el papel de la concienciación respecto a la enfermedad, el acceso a la asistencia, la prevención y el control más dirigido del ritmo/la frecuencia, junto con el tratamiento del ictus. FA = fibrilación auricular; ACOD = anticoagulante oral directo; OAI = orejuela auricular izquierda; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; VP/VVPP = vena pulmonar/venas pulmonares; AVP = aislamiento de venas pulmonares; PP = pared posterior; SRAA = sistema de activación de renina y angiotensina; VCS = vena cava superior.

DESENCADENANTES, ROTORES Y SUSTRATOS DE LA

FA. Alcanzar un aislamiento eléctrico de los desencadenantes que se encuentran en los orificios o antros de las venas pulmonares (VVPP) ha pasado a ser la piedra angular de la ablación de la FA desde que lo describieran Haissaguerre *et al.* (7) hace más de 20 años. Una ablación satisfactoria requiere el aislamiento de todos los orificios de VVPP, pero continúa teniendo un techo de éxitos del 80% a 90% incluso en la FA paroxística sola, y las tasas de éxito son muy inferiores en las formas de FA más persistentes o cuando hay una cardiopatía estructural. Las estrategias de ablación para la FA persistente continúan siendo objeto de controversia. Se continúa estudiando activamente si debe realizarse o no una ablación de un sustrato adicional, aparte del aislamiento de las venas pulmonares (AVP) en el momento de la ablación inicial. Entre los sustratos que se han abordado se encuentra el ligamento de Marshall, la vena cava superior, la orejuela auricular izquierda (OAI), los electrogramas fraccionados complejos y las áreas de presunta cicatrización indicadas por electrogramas de baja amplitud o por la resonancia magnética. El mapeo para identificar ubica-

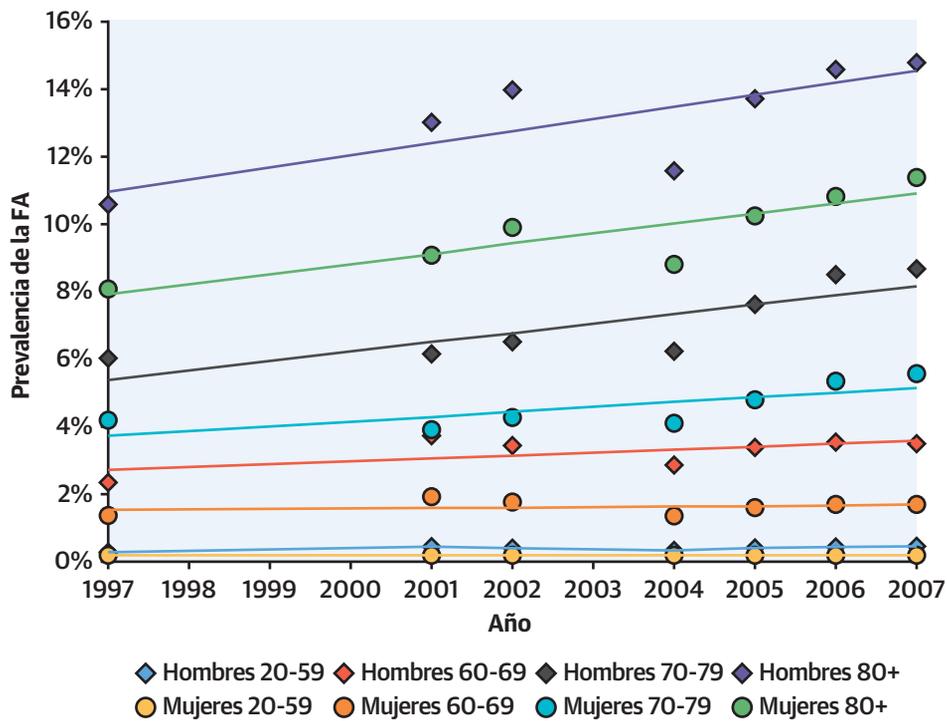
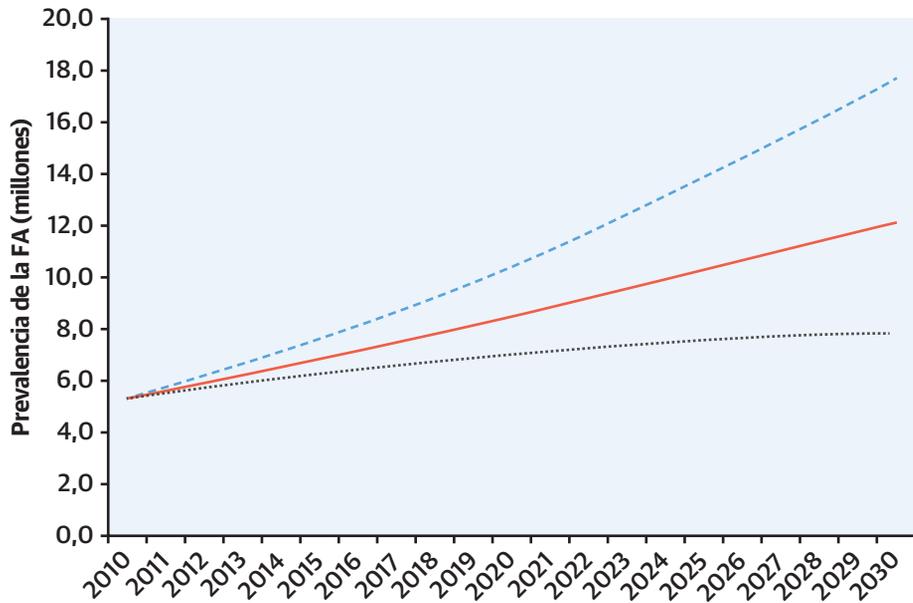
ciones auriculares que proporcionen rotores susceptibles de ablación ha producido resultados diversos (8). Clínicamente, la ablación va de la ablación puntual a la ablación de orificios de VVPP, a la ablación lineal conectando las VVPP o el istmo de la válvula mitral aislando la pared posterior o la OAI, y a los rotores. Se continúa trabajando en la determinación de la naturaleza real o la existencia de rotores como causa relevante de la FA y como diana para la ablación.

La durabilidad del AVP ha sido también problemática, con una incidencia persistente de recidivas tardías de la FA, que se producen a veces años después de una ablación inicialmente eficaz. La recidiva de la FA después de un AVP se ha atribuido a desencadenantes no ubicados en las VVPP, la recuperación a través de las líneas de ablación, o la presencia de otros sustratos fibróticos arritmógenos adicionales. Son necesarios estudios adicionales para mejorar la durabilidad de las líneas de ablación y el AVP.

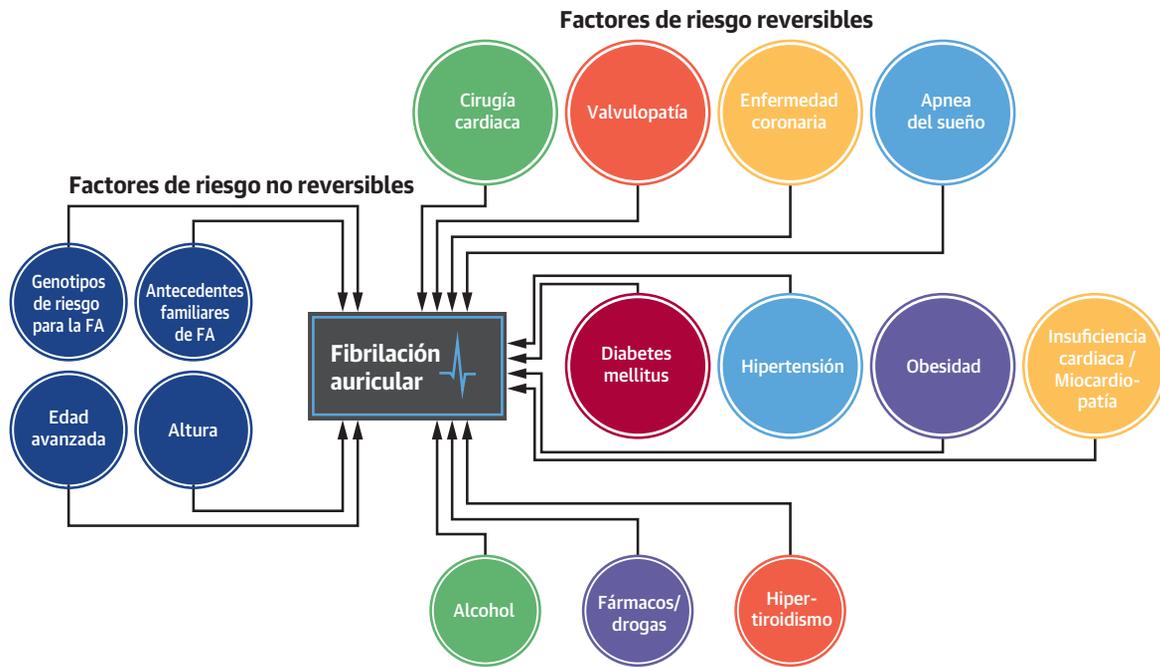
FA COMO MANIFESTACIÓN DE UNA MIOPATÍA AURI-

CULAR. La FA puede representar también una manifestación secundaria de una miocardiopatía auricular

FIGURA 1 Rango probabilístico de la prevalencia prevista de la FA



La **línea azul a trazos** corresponde a la estimación de probabilidad del 10% superior; la **línea gris punteada** corresponde a la estimación de probabilidad del 10% inferior; y la **línea roja continua** es la estimación de la prevalencia de base de la fibrilación auricular (FA) con una proyección de tasa de crecimiento de la incidencia logarítmica.

FIGURA 2 Factores de riesgo para la FA potencialmente modificables y no modificables

En la figura se resaltan diversos factores de riesgo modificables y no modificables que tienen interés para la fibrilación auricular (FA). Esto brinda una oportunidad única de influir en las vías de prevención primaria y secundaria en el manejo de los pacientes con FA o con riesgo de presentar una FA.

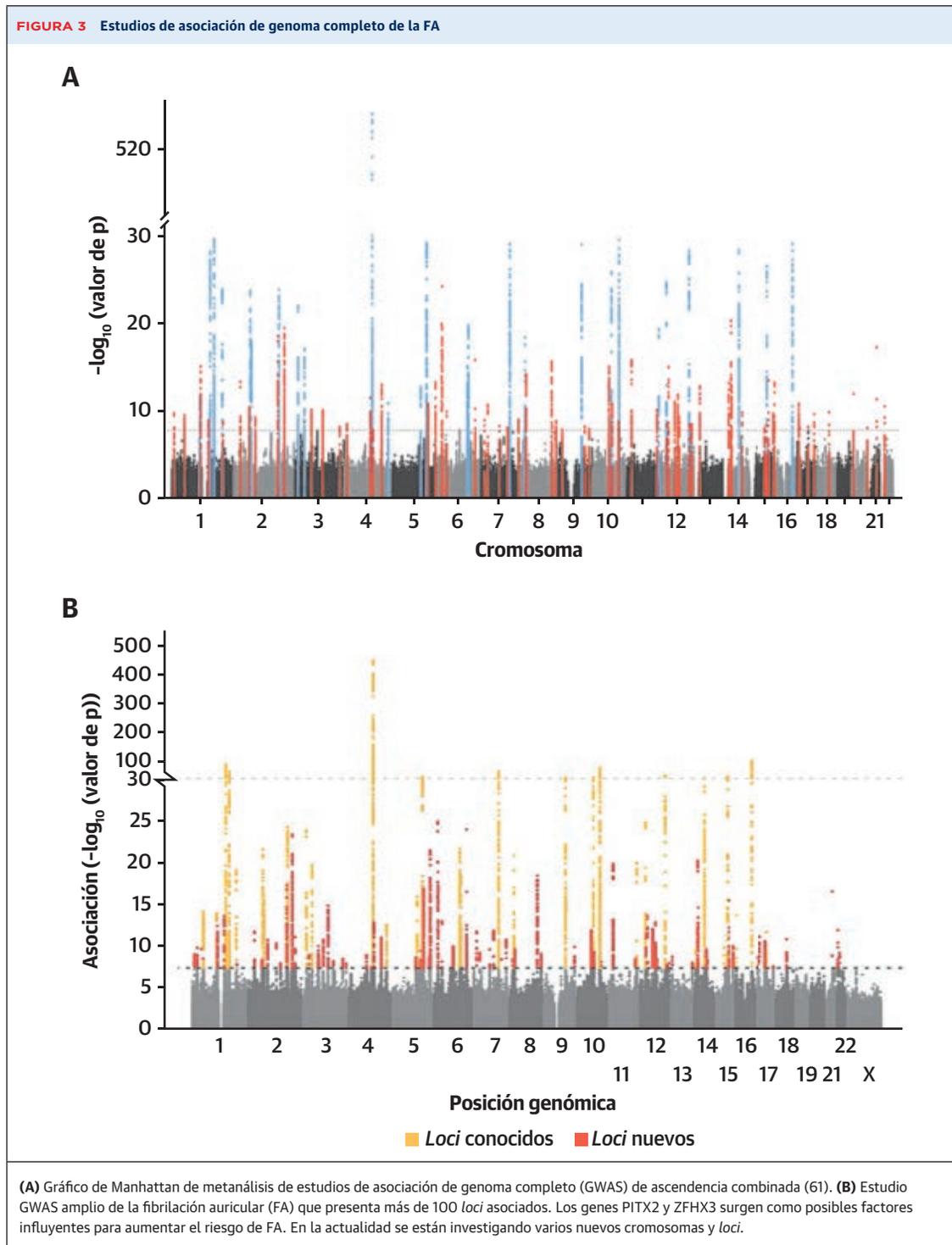
progresiva (6,9) y ello puede ayudar a explicar por qué algunos eventos de ictus en pacientes con dispositivos implantados no muestran una relación cronológica con los episodios precedentes de FA. Continúa siendo un enigma si la FA de por sí o una miopatía auricular es un fenómeno primario o secundario, pero los factores predominantes pueden evolucionar con la progresión de la enfermedad. A medida que la carga de la FA progresa de la FA paroxística a la persistente y a la persistente de larga evolución, es posible que se reduzca el papel de los desencadenantes de las VVPP y que aumenten otros desencadenantes no situados en las VVPP y el sustrato miopático auricular. La evolución natural de la FA puede ser diversa (9). En algunos pacientes, la fibrosis y las alteraciones derivadas de la miocardiopatía parecen conducir a la FA; en otros, la FA paroxística progresa a una aparente miopatía auricular, mientras que los hay que pasan décadas con una FA paroxística sin que se aprecie una progresión (9). La progresión rápida del sustrato parece ser más frecuente en las mujeres con signos de una cicatrización auricular importante (10). También es posible que haya factores ambientales u otros factores ocultos, como la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, el alcohol, la hipertensión, otros factores de estrés del estilo de vida o mecanismos de mioneuropatía degenerativa (11) que contribuyan a producir el curso progresivo de la FA.

PAPEL DE LA CICATRIZACIÓN O LA FIBROSIS AURICULAR.

La fibrosis o la cicatrización auricular se asocia a un aumento del riesgo de FA (6). Sin embargo, una ablación eficaz forma cicatrices auriculares que aíslan eléctricamente las VVPP o crea líneas de bloqueo que limitan la activación de reentrada. Si la FA se genera en el interior de las VVPP, el AVP podría evitar que se produjeran alteraciones progresivas en el tejido auricular. En cambio, si la FA es consecuencia de una miocardiopatía fibrosa auricular progresiva o precedente, la ablación temprana puede tener una importancia menos crucial o ser menos eficaz. Se está estudiando también si la ablación para homogeneizar las áreas cicatrizadas en las aurículas tiene o no un efecto beneficioso. El tejido adiposo subepicárdico puede sufrir una transformación fibrosa, tal vez a través de los linfocitos (12), y es posible que fomente la FA. La prevención de esa transformación fibrosa puede ser también un objetivo razonable para la futura investigación.

INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO.

La inflamación y el estrés oxidativo se han asociado a la FA, en especial tras la cirugía cardíaca. Varios marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 2, 6 y 8, se han asociado a la FA (13). La inflamación puede fomentar también un estado protrombótico en la FA, a través de la activación/daño endotelial, la producción de factores tisulares por parte de los monocitos, el



aumento de la activación plaquetaria y el aumento de la expresión del fibrinógeno (13). La inflamación sistémica de bajo grado, asociada a la obesidad, puede afectar al miocardio y contribuir a producir la patología de la FA asociada a la obesidad. Recientemente tanto el virus de la

inmunodeficiencia “convencional” como el de la humana se han asociado a la FA y se les ha involucrado como posibles causas de ella (14). Parece apropiado realizar nuevas investigaciones destinadas a atenuar el estrés inflamatorio, oxidativo y posiblemente incluso el infeccioso.

PROTEOSTASIS ANORMAL. En las aurículas humanas envejecidas se han documentado depósitos de agregados de proteínas, como el amiloide, mediante tinción con rojo Congo, y se ha observado que son inmunorreactivas para el péptido natriurético auricular (15). El amiloide auricular se asocia a la FA persistente, de manera independiente de la edad (15). Las proteínas de choque de calor (16) desempeñan un papel protector en el corazón, al mitigar la agregación proteica y los efectos de remodelado negativo de la FA. La transición de la FA paroxística a la persistente se acompaña de una reducción de las proteínas de choque de calor (16). Todavía no se sabe cómo prevenir el agotamiento de las proteínas de choque de calor o favorecer su producción en los pacientes con FA, pero se están realizando estudios preclínicos al respecto.

MECANISMOS NEURALES/BROTE DE NERVIOS CARDIACOS. Los mecanismos neurales, incluidos los factores del sistema nervioso autónomo, se han asociado a la FA, de tal manera que se producen episodios con la excitación, los estimulantes, la estimulación vagal o medicamentos como la digital. En las aurículas son abundantes los plexos nerviosos ganglionados, sobre todo cerca de los orificios de las VVPP. La ablación de plexos continúa siendo una estrategia controvertida. Se produce una innervación simpática heterogénea en trastornos como el síndrome del seno enfermo y posiblemente en la estimulación ventricular. La estimulación auricular rápida induce también la formación de brotes de crecimiento de nervios, de manera más pronunciada en la aurícula izquierda que en la derecha (17), y ello sugiere una posible base fisiopatológica para el concepto de que “FA engendra FA”. Se están investigando actualmente intervenciones sobre el sistema nervioso autónomo.

GENÉTICA Y FA. Hay anomalías genéticas y canalopatías que se han asociado a la FA familiar (18,19). Sin embargo, el hecho de que la FA común pueda ser heredable (20,21) se ha confirmado mediante estudios de asociación de genoma completo que han identificado más de 100 *loci* asociados al riesgo de FA (figura 3) (22,23). Las variantes principales se encuentran en el cromosoma 4q25, cerca del PITX2, un gen que interviene en la formación de las VVPP y la supresión de un programa del nódulo sinusal de la aurícula izquierda (AI) (24-26). Se continúan investigando las vías biológicas exactas relacionadas con estos *loci* y sus conexiones directas con la FA, así como baterías de posibles métodos de detección en pruebas genéticas y nuevos tratamientos para la FA personalizados en función del genoma.

MODELOS DE PREDICCIÓN PARA LA FA

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FA. Los modelos de predicción para evaluar el riesgo de FA en la población general

TABLA 1 Sistema de puntuación CHARGE-AF para la predicción del riesgo de FA

	Coefficiente x por incremento
Edad	0,508 x (por cada 5 años)
Altura	0,248 x (por cada 10 cm)
Peso	0,115 x (por cada 15 kg)
PA sistólica	0,197 x (por cada 20 mm Hg)
PA diastólica	-0,101 x (por cada 10 mm Hg)
Fumador actual	0,359
Medicación antihipertensiva	0,349
Diabetes	0,237
Insuficiencia cardiaca congestiva	0,701
Infarto de miocardio	0,496
HVI según el electrocardiograma	
Intervalo PR (< 120 frente a 120-199 ms)	
Intervalo PR (> 199 frente a 120-199 ms)	

PA = presión arterial; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

son importantes para abordar las estrategias de prevención primaria. Aunque se desarrollaron para la predicción del riesgo tromboembólico en la FA, la puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio) ≥ 2 y la puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, mujeres) ≥ 3 se han asociado de manera independiente a un aumento del riesgo de aparición posterior de una FA surgida *de novo* en pacientes que presentan signos o síntomas que sugieren una arritmia cardiaca sin que esta se haya documentado (27). Ambas puntuaciones predicen de forma significativa la FA después de la cirugía cardiaca. El sistema de puntuación más reciente es el modelo CHARGE-AF (*Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology—Atrial Fibrillation*) (tabla 1) (28), que se validó en otras 2 cohortes adicionales y mostró una capacidad de discriminación excelente, pero sobreestimó el riesgo de FA y requirió una recalibración (29,30). La puntuación de riesgo CHARGE-AF parece ser superior a la CHA₂DS₂-VASc en la predicción del riesgo de FA (31). Las variables derivadas del electrocardiograma (ECG), incluido el intervalo PR, la duración de la onda P, el área y la fuerza terminal, y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), que se tienen en cuenta en la puntuación CHARGE-AF aportaron tan solo un valor predictivo marginal respecto al obtenido con tan solo las variables clínicas. Otros factores predictivos del riesgo de FA son el diámetro ecocardiográfico de la AI (32), el tiempo de conducción auricular derivado de la exploración Doppler tisular para la FA posoperatoria o de nueva aparición (33), la estimación mediante tomografía computarizada con multidetectores de la grasa epicárdica periauricular para la FA

TABLA 2 Puntuación HATCH para la predicción de la progresión de la FA paroxística a una FA más persistente y la predicción de la FA de nueva aparición tras una ablación de un aleteo (*flutter*) auricular

H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>)	1
A	Edad (<i>Age</i>) ≥ 75 años	1
T	Accidente isquémico transitorio o ictus (<i>Transient ischemic attack or stroke</i>)	2
C	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>)	1
H	Insuficiencia cardíaca (<i>Heart failure</i>)	2

FA = fibrilación auricular.

de nueva aparición en pacientes con enfermedad coronaria (34), la extrasístola auricular frecuente (> 76/día) para la FA de nueva aparición en un seguimiento de 10 años (35) y la presencia de > 32 latidos/h con una especificidad de > 90% para la predicción de la FA a 15 años en el *Cardiovascular Health Study* (36).

La puntuación HATCH (tabla 2) predice la progresión de la FA paroxística a la persistente (37) y también la FA de nueva aparición tras la ablación de un aleteo (*flutter*) auricular (38).

Las puntuación CHADS₂ (tabla 3), CHA₂DS₂-VASc (tabla 4) y R₂CHADS₂ se han utilizado para predecir la reaparición de la FA tras la ablación percutánea, pero con un valor predictivo tan solo modesto (39). La resonancia magnética con realce tardío de gadolinio se emplea en algunos centros para el triaje de los pacientes con FA antes de la ablación. Un realce tardío de gadolinio extenso (≥ 30% de realce en la pared de la AI), que es indicativo de un remodelado estructural de la pared de la AI, predice unas tasas de recidiva elevadas tras la ablación percutánea (40). Sin embargo, no se ha demostrado todavía si los resultados mejoran con el empleo de estos modelos predictivos para estratificar a los candidatos a una ablación o para determinar las estrategias de ablación a utilizar.

FA E ICTUS: COMPLEJIDADES DE LA PREDICCIÓN, SUPERVISIÓN Y TOMA DE DECISIONES

PREDICCIÓN DE LOS RIESGOS DE ICTUS Y DE HEMORRAGIA. La predicción del riesgo tromboembólico derivado de la FA, conjuntamente con las puntuaciones de

TABLA 3 Puntuación CHADS₂ para la predicción del ictus en pacientes con fibrilación auricular

C	Insuficiencia cardíaca congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	1
H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>) (>140/90 mm Hg)	1
A	Edad (<i>Age</i>) ≥ 75 años	1
D	Diabetes mellitus (<i>Diabetes mellitus</i>)	1
S ₂	AIT o ictus previo (<i>Prior TIA or stroke</i>)	2

AIT = accidente isquémico transitorio.

TABLA 4. Puntuación CHA₂DS₂-VASc para la predicción del ictus en pacientes con fibrilación auricular

C	Insuficiencia cardíaca congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	1
H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>) (> 140/90 mm Hg)	1
A	Edad (<i>Age</i>) ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus (<i>Diabetes mellitus</i>)	1
S ₂	AIT o ictus previo (<i>Prior TIA or stroke</i>)	2
V	Enfermedad vascular (<i>Vascular disease</i>) (IM, placa aórtica, etcétera)	1
A	Edad (<i>Age</i>) 65-74 años	1
S _c	Categoría de sexo (<i>Sex category</i>) (mujeres = 1 punto)	1

IM = infarto de miocardio; AIT = accidente isquémico transitorio.

predicción del riesgo hemorrágico derivado de la anticoagulación, constituyen la base de las estrategias de anticoagulación destinadas a reducir el riesgo de ictus en los pacientes con FA. Las puntuaciones CHADS₂ (tabla 3) y CHA₂DS₂-VASc (tabla 4) se desarrollaron inicialmente para predecir el riesgo de ictus en los pacientes con FA (41-43). La puntuación CHA₂DS₂-VASc, que es la más comúnmente utilizada para la estratificación del riesgo, tiene una exactitud/especificidad elevadas para el riesgo bajo o intermedio, pero una especificidad baja para el riesgo alto (44). Los modelos de predicción del riesgo de hemorragia en los pacientes con FA son la puntuación HAS-BLED (hipertensión, función hepática o renal anormal, ictus, hemorragia, INR lábil, edad avanzada (> 65 años), fármacos o alcohol) (tabla 5), la puntuación HEMORR₂HAGES (enfermedad hepática o renal, abuso de alcohol, antecedentes de cáncer, edad superior a 75 años, disminución del recuento o la función de las plaquetas, riesgo de resangrado, hipertensión, anemia, factores genéticos [polimorfismos de nucleótido único del CYP2C9], riesgo excesivo de caídas, antecedentes de ictus), la puntuación ATRIA (anemia, enfermedad renal grave, edad igual o superior a 75 años, cualquier diagnóstico previo de hemorragia, antecedentes de hipertensión) y la puntuación del registro ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment*). La puntuación HAS-BLED tiene una capacidad predictiva significativamente mejor que las demás puntuaciones del riesgo de hemorragia por lo que respecta al sangrado clínicamente trascendente y una capacidad predictiva similar respecto a la hemorragia mayor (45).

El sistema de puntuación SAME-TT₂R₂ (sexo, edad [superior o inferior a 60 años], antecedentes médicos [2 o más de los siguientes: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática o enfermedad renal], tratamiento [interacciones farmacológicas], tabaquismo, raza [no caucásica]) es útil para la toma de decisiones respecto a la anticoagulación oral. Los pacientes con una puntuación SAME-TT₂R₂ baja (0 a 1) suelen evolucionar

TABLA 5 Puntuación HAS-BLED para la predicción del riesgo de hemorragia

H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>)	1
A	Función hepática o renal anormal (<i>Abnormal liver or renal function</i>)	1 punto cada una
S	Ictus (<i>Stroke</i>)	1
B	Sangrado (<i>Bleeding</i>)	1
L	INR lábil (<i>Labile INR</i>)	1
E	Ancianos (<i>Elderly</i>) (> 65 años)	1
D	Drogas, fármacos o alcohol (<i>Drugs or ETOH</i>)	1 punto cada uno

INR = índice normalizado internacional.

bien con el empleo de warfarina, mientras que los que tienen puntuaciones > 1 pueden obtener un beneficio con otras intervenciones adicionales o con el empleo de un anticoagulante oral directo (ACOD) para alcanzar un control aceptable de la anticoagulación (46). El desarrollo futuro de nuevas herramientas para la toma de decisión respecto al uso de anticoagulación en los pacientes o la ampliación de las ya existentes podrá ser útil y deberá tener en cuenta el riesgo de tromboembolismo en comparación con el de hemorragia, el uso de warfarina en comparación con el de los ACOD, y posiblemente también los tratamientos no farmacológicos, como los de exclusión de la OAI.

Se han evaluado diversos biomarcadores como factores predictivos del resultado clínico en los pacientes con FA. El fragmento de péptido natriurético tipo B aminoterminar y la troponina cardiaca de alta sensibilidad han mostrado una asociación independiente con el riesgo de ictus en la FA (47). Conjuntamente con la edad y los antecedentes clínicos, se ha descrito que esta combinación es superior a la puntuación CHA₂DS₂-VASc en la predicción de los resultados clínicos, y en particular del ictus (47). Se prevén nuevos avances en este campo.

DISPOSITIVOS DE SCREENING Y SUPERVISIÓN EN LA DETECCIÓN DE LA FA. Se recomienda aplicar un *screening* oportunista para la detección de la FA mediante la determinación del pulso o con una tira de ritmo de ECG en los pacientes de edad > 65 años (recomendación de clase I, nivel de evidencia [NdE]: B), y puede contemplarse el uso de un *screening* sistemático mediante ECG en los pacientes de edad >75 años o los que tienen un riesgo elevado de ictus (recomendación de clase IIb, NdE: B) (48). En los pacientes con un accidente isquémico transitorio (AIT) o un ictus isquémico, se recomienda un *screening* para detectar la FA mediante una monitorización del ECG de corta duración, seguido de una monitorización del ECG continua durante un mínimo de 72 horas (48). En los pacientes con ictus, debe considerarse la posible conveniencia de utilizar dispositivos de registro del ECG no invasivos o dispositivos implantables cardiacos para

documentar una posible FA silente. En los pacientes con un ictus criptogénico o un AIT, se obtiene un mayor rendimiento con el registro electrocardiográfico prolongado. La tasa de detección de una FA fue del 2,2% con un registro Holter de 24 h y del 7,4% con un dispositivo de registro de 1 semana, el 11,6% con 2 semanas, el 12,3% con 3 semanas y el 14,8% con 4 semanas (49). Las tasas de detección de una FA a los 3 años con un dispositivo cardiaco implantable fueron del 30,0% en comparación con el 3,0% del grupo control en el ensayo CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*) (50).

CARGA DE LA FA Y TROMBOEMBOLISMO. La carga de la FA más avanzada se asocia al tromboembolismo y a un peor pronóstico (37). En el estudio prospectivo observacional TRENDS (*Relationship Between Daily Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk*) de 2.486 pacientes con un dispositivo cardíaco (media de seguimiento de 1,4 años), hubo una tendencia a una tasa superior de tromboembolismo (2,4%/año) con una carga diaria de taquicardia auricular/FA ≥ 5,5 h, (*hazard ratio* [HR]: 2,2) en comparación con los pacientes sin esa carga (51). Los episodios de FA de > 24 h tuvieron una HR ajustada de 3,1 para el tromboembolismo en un registro prospectivo de 725 pacientes con marcapasos bicamerales (mediana de seguimiento de 22 meses) (52).

FA SUBCLÍNICA DETECTADA MEDIANTE DISPOSITIVOS ELÉCTRICOS CARDIACOS IMPLANTABLES. La detección de una FA asintomática en pacientes a los que se ha implantado un marcapasos, un desfibrilador o un registrador de bucle plantea la cuestión de cuál es la carga de FA que se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo. Los episodios de frecuencia auricular alta con una duración > 5 min se asocian a un riesgo de lesiones cerebrales isquémicas silentes, tanto en la población general como en los pacientes sin antecedentes previos de FA o ictus/AIT (53). En un total de 2.580 pacientes con marcapasos o desfibriladores que fueron objeto de una supervisión durante 3 meses, se detectó una taquiarritmia auricular subclínica en un 10,1% de los casos a los 3 meses y ello se asoció de manera independiente a un aumento de 2,5 veces en el riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica (54). En otro estudio, la FA subclínica identificada mediante un dispositivo implantado se detectó con frecuencia en los pacientes de edad ≥ 65 años que acudían a consultas cardiovasculares o neurológicas (34,4%/año), si bien la detección no fue más frecuente en los pacientes con antecedentes previos de ictus (55). Dada la detección frecuente de una FA subclínica con la supervisión a largo plazo, los autores recomendaron precaución a la hora de dar por hecha la causalidad de la FA tras un ictus criptogénico (55). No obstante, Camm et al. (56) recomendaron que se contemplara la posible conveniencia de la anticoagulación en los hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y

en las mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 que no tenían antecedentes de ictus isquémico o de FA y no presentaban una FA clínica en el ECG de 12 derivaciones, en la tira de ritmo o el Holter, si los episodios de frecuencia auricular alta detectados por el dispositivo implantado superaban las 24 h. Para poder determinar si la anticoagulación es útil o no en los pacientes con una FA subclínica será preciso esperar a que finalicen los ensayos clínicos actualmente en marcha (ARTESiA [Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation] y NOAH-AF NET 6 [Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes] (57,58).

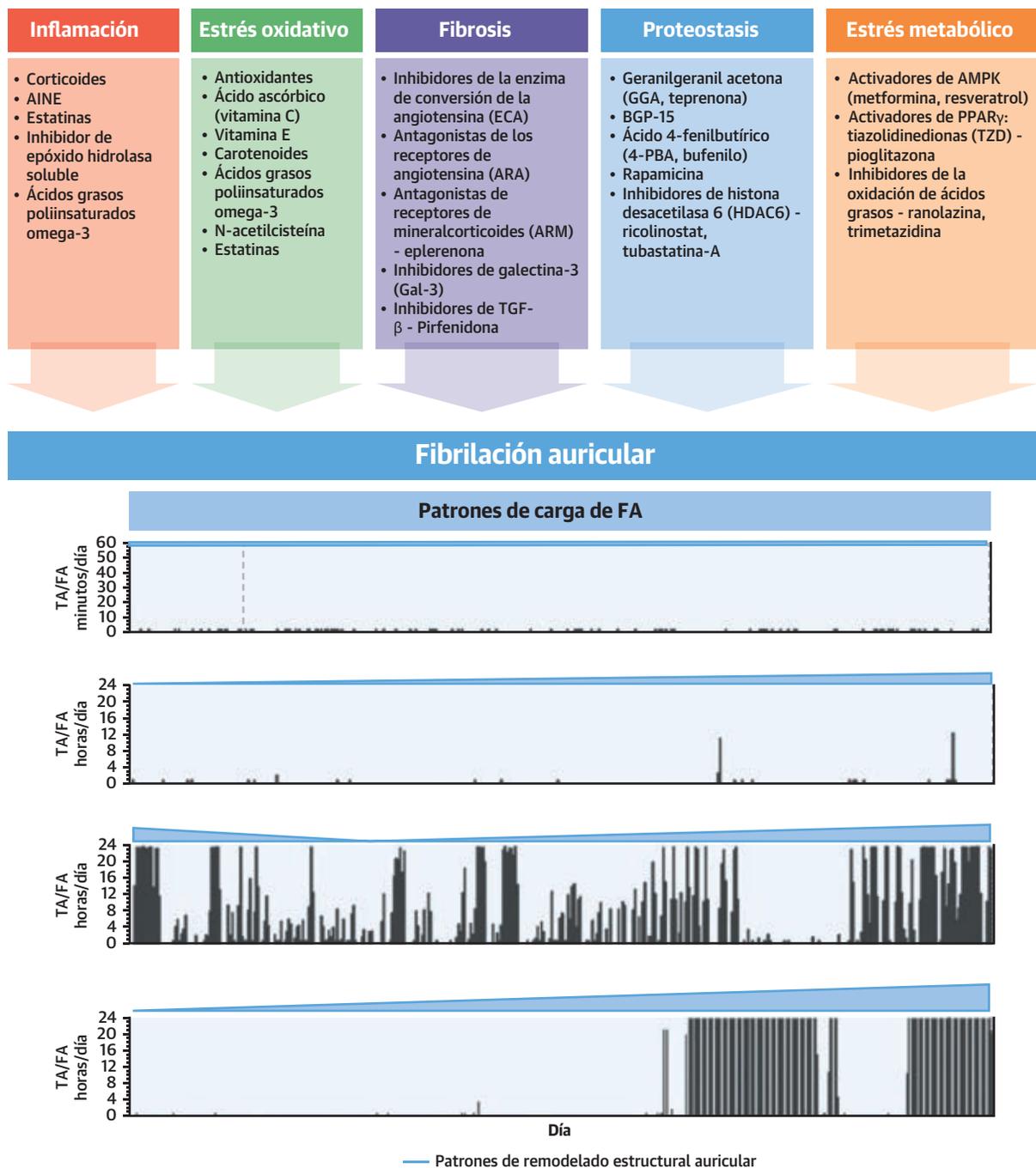
RELACION TEMPORAL DE LA MIOPATÍA AURICULAR Y LA FA CON EL TROMBOEMBOLISMO. Los datos obtenidos mediante dispositivos implantados en 20 pacientes con ictus isquémico o embolia sistémica en las poblaciones del estudio TRENDS pusieron de manifiesto que la mayoría de los episodios de ictus isquémico o de embolia sistémica no se producían en un momento próximo a episodios recientes de taquicardia auricular/FA (59), lo cual implica que la trombogénesis en los pacientes con dispositivos implantables puede depender de mecanismos distintos de la embolia cardíaca a causa de taquiarritmias auriculares. Es probable que el riesgo tromboembólico tenga relación con una interrelación compleja de la arritmia auricular, la miopatía auricular, la estasis, el daño o la disfunción del endotelio asociados a comorbilidades y la hemostasia anormal. Los episodios de frecuencia auricular alta pueden ser, en realidad, un marcador y no la causa de los eventos embólicos, y la estasis causada por la FA no es la única causa de la trombogénesis. En ensayos aleatorizados grandes, como el estudio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) y el estudio RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation) se ha descrito que el riesgo de tromboembolismo persistió incluso en los pacientes con FA que mantuvieron un ritmo sinusal, aunque es posible que esto pueda haberse debido en parte a la FA asintomática no detectada (60). Aunque hay una correlación independiente entre la fibrosis auricular y el ictus (61), continúa sin estar clara la contribución relativa que tiene la miopatía auricular en la trombogénesis. Estudios recientes han planteado la hipótesis de que la miopatía auricular subyacente que causa la FA puede afectar también al riesgo de trombosis al modular el flujo sanguíneo auricular y/o el perfil hemostático, de tal manera que se incrementa el riesgo tromboembólico incluso en ausencia de FA. Los esfuerzos por mejorar nuestro conocimiento del papel que desempeña la miopatía auricular en la trombogénesis podrían mejorar la estratificación del riesgo de ictus que actualmente se evalúa tan solo mediante factores de riesgo clínicos.

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA FA

La prevención primaria de la FA, destinada a prevenir la aparición de la FA, se ha centrado fundamentalmente en revertir los factores de riesgo modificables para la FA (43). La prevención secundaria de la FA tiene como finalidad reducir la carga de la FA y prevenir la progresión de la FA a formas más persistentes del trastorno.

OBJETIVOS DE PREVENCIÓN DE LA FA EN FASES PRELIMINARES. Los objetivos de prevención de la FA en fases preliminares consisten en el uso de fármacos no destinados a los canales iónicos que aborden el sustrato auricular o los mecanismos específicos de la FA (62) (figura 4). Los estudios realizados se han centrado en los fármacos antiinflamatorios, los antioxidantes, los fármacos dirigidos al sistema renina-angiotensina-aldosterona y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Hasta la fecha, aunque los análisis retrospectivos y secundarios de los resultados de FA basados en estudios aleatorizados han mostrado unos datos iniciales prometedores, en general los pocos estudios controlados y aleatorizados llevados a cabo no han establecido indicaciones específicas de la FA para esos fármacos, aparte de los trastornos para los que se ha establecido ya su empleo. Las excepciones pueden ser el tratamiento con corticoides y el de estatinas, que han mostrado resultados prometedores en la prevención de la FA posoperatoria. La vitamina C (63) y los ácidos grasos omega-3 (64) han mostrado resultados diversos, y en el ensayo REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial), recientemente presentado, de una forma purificada de ácidos grasos omega-3, se observó una tasa más elevada de FA (65). La evidencia respecto a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina se limita a análisis de variables de valoración secundarias o análisis *post hoc*, y sugiere que estos fármacos pueden reducir la FA en los pacientes con insuficiencia cardíaca (66), disfunción VI (66), estado posinfarto de miocardio (67), hipertensión con hipertrofia VI (68) o factores de riesgo cardiovascular (69), aunque no se observaron diferencias en la FA en los estudios en los que se incluyó a pacientes con tan solo hipertensión (70,71). Se están estudiando otros tratamientos novedosos dirigidos a las vías preliminares en la producción de la FA, como la proteostasis, el estrés metabólico, la función mitocondrial y la fibrosis, en la mayor parte de los casos en modelos celulares o animales. En este momento, carecemos de datos en el ser humano.

MODIFICACIÓN DE ESTILO DE VIDA/FACTORES DE RIESGO. La inactividad física, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el estrés psicológico son factores que pueden contribuir a producir la FA. Aunque el ejercicio enérgico de alta intensidad a largo plazo, como

FIGURA 4 Vías preliminares abordables que predisponen a la FA y a la progresión de la FA y posibles fármacos candidatos

En esta figura se muestra una lista completa de las vías en las que se puede influir para una posible intervención terapéutica. Se presentan diversas estrategias con efectos a nivel molecular. FA = fibrilación auricular; AMPK = proteína cinasa activada por AMP; TA = taquiarritmia auricular; BGP-15 = O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propi)nicotínico amidoxima; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; PPAR = receptor activado por proliferador de peroxisoma; TGF = factor de crecimiento transformador.

el de los corredores de maratón o el de los practicantes de esquí nórdico campo a través, puede aumentar el riesgo de FA, debido presumiblemente al remodelado auricular, la presión AI elevada, la bradicardia sinusal y la

predisposición genética, el ejercicio moderado parece tener un efecto protector (72,73). Un programa de entrenamiento con una ganancia de ≥ 2 equivalentes metabólicos se asoció a una reducción del 10% en la FA por cada

FIGURA 5 Control de los factores de riesgo y modificación del estilo de vida en los ensayos clínicos LEGACY, ARREST-AF y CARDIO-FIT

Control agresivo de los factores de riesgo				
Control del peso y ejercicio	Hiperlipidemia	Apnea obstructiva del sueño	Hipertensión	Diabetes
<ul style="list-style-type: none"> Educación sanitaria para un cambio permanente del estilo de vida Plan de dieta Objetivo inicial: reducción del peso de > 10% Objetivo final: IMC < 27 kg/m² Evitar las fluctuaciones del peso Ejercicio: 30 min 3 - 4x por semana Aumento hasta 250 minutos por semana 	<ul style="list-style-type: none"> Medidas iniciales de estilo de vida A los 3 meses: Iniciar el empleo de estatinas si las LDL son > 100 mg/dl Agregar fibratos si los TG son > 230 mg/dl Iniciar el empleo de fibratos si los TG son > 500 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Estudio del sueño durante una noche CPAP si el IAH es ≥ 30; o ≥ 20/h con hipertensión resistente o somnolencia diurna Verificar la adherencia: descarga regular de los datos del aparato de CPAP 	<ul style="list-style-type: none"> Diario de PA domiciliario: 2- 3x al día Reducir el consumo de sal Iniciar el empleo de IECA o ARA Objetivo < 130/80 mm Hg (en reposo) y < 200/100 mm Hg (en el ejercicio máximo) 	<ul style="list-style-type: none"> Prueba de sobrecarga de glucosa Medidas de estilo de vida A los 3 meses: metformina si la HbA1c es > 6,5% Consulta de diabetes o examen endocrino
Dejar de fumar y no tomar alcohol (o reducirlo a 30 g por semana)				

En esta figura se muestra una lista completa de todos los factores de riesgo modificables clínicamente que pueden afectar a los pacientes con FA. El papel de la modificación de los factores de riesgo ha sido bien estudiado en los estudios mencionados. IECA = inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; IAH = índice de apnea-hipopnea; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ARREST-AF = *Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation*; IMC = índice de masa corporal; PA = presión arterial; CARDIO-FIT = *Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation*; CPAP = presión de aire positiva continua; LEGACY = *Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study*; LDL = lipoproteínas de baja densidad; TG = triglicéridos. Reproducido con permiso de Lau et al. (77).

equivalente metabólico ganado, lo cual resalta la importancia de la buena forma física cardiorrespiratoria y de los programas de entrenamiento como herramientas de prevención potentes (74). Los estudios de modificación de estilo de vida/factores de riesgo en la FA (LEGACY [*Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study*] [75], CARDIO-FIT [*Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation*] [74] y ARREST-AF [*Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation*] [76]), que incluyen la reducción del peso y el ejercicio, muestran reducciones muy significativas de la carga de FA (figura 5) (77). De igual modo, se ha sugerido que el yoga es una posible forma de reducir la aparición de la FA; el estudio *YOGA My Heart study* describió una menor carga de episodios de FA, tanto sintomáticos como asintomáticos (78). El consumo de sustancias puede ser un objetivo a abordar en la FA. Los estudios observacionales sugieren claramente una mayor prevalencia de la FA con el consumo de alcohol. En comparación con los individuos que no con-

sumen alcohol, cada bebida/día de consumo aumentó el riesgo de FA en un 8%, llegando hasta un 47% de aumento con 5 bebidas /día (79). Dado que se ha descrito un consumo de alcohol en más de un 50% de los estadounidenses (80), centrarse en el consumo de alcohol podría ser eficaz para reducir la carga de la FA en la población general. El tabaquismo se ha asociado a un riesgo de FA de un 32% a un 51% superior en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) (81) y en el estudio de Rotterdam (82). El estudio ARIC sugirió, además, una tendencia a una menor incidencia de FA al dejar de fumar. Sin embargo, la repercusión que tiene el abandono del tabaco en el riesgo de FA no se ha estudiado prospectivamente. La cafeína parece ser benigna en cantidades que no lleguen a varias tazas de café al día (83).

El estrés psicológico puede contribuir a producir la FA. La tensión, la ira y la hostilidad se asocian a un riesgo de FA un 24%, 20% y 30% superior (84). Reducir las emociones negativas y el estrés podría reducir el riesgo de FA, sobre todo en individuos de alto riesgo (85).

Aunque los factores de estilo de vida contribuyen claramente a la aparición de la FA, los métodos preventivos

al respecto son escasos. En el futuro, los métodos preventivos destinados a las personas de alto riesgo, así como los orientados a la población general, podrían reducir la carga de FA y deben constituir una prioridad.

RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE LA PREVENCIÓN. Dado que no se ha demostrado que los fármacos que abordan las fases preliminares del trastorno revierten el sustrato de la FA, estos tratamientos no se recomiendan para la prevención secundaria de la FA si no hay al mismo tiempo otra indicación para ellos (43). Las guías de tratamiento de la FA recomiendan el empleo de un inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina o de un antagonista de receptores de angiotensina para la prevención primaria de la FA de nueva aparición como una medida razonable en los pacientes con insuficiencia cardíaca y una función ventricular reducida (recomendación de clase IIa, NdE: B) y afirman que puede considerarse su posible conveniencia en el contexto de la hipertensión (recomendación de clase IIb, NdE: B) (43). El tratamiento con estatinas se consideró también razonable para la prevención primaria de la FA posoperatoria tras la cirugía arterial coronaria (recomendación de clase IIb, NdE: B) (43). En cambio, las modificaciones del estilo de vida para abordar los factores de riesgo modificables para la FA continúan siendo posibles objetivos (86). Se recomienda la reducción del peso combinada con una modificación de factores de riesgo en los pacientes con sobrepeso u obesidad que tienen una FA (recomendación de clase I, NdE: B-R) (87).

FUTURO DE LAS POSIBLES DIANAS Y FÁRMACOS PARA LAS FASES PRELIMINARES DE LA FA. Continúan existiendo lagunas importantes en nuestro conocimiento de las conexiones genómicas, estructurales y electrofisiológicas que fomentan la aparición de la FA y su progresión, así como en cuanto a los mecanismos a través de los cuales las variantes genéticas causan la FA. La explosión de datos de genómica, transcriptómica y otras “ómicas” en la FA debe aprovecharse para proporcionar una elección más lógica de las dianas a estudiar en las fases preliminares y para facilitar una mejor estratificación de los fenotipos moleculares y clínicos de la FA que podrían conducir a tratamientos preventivos personalizados.

USO DE LA GENÉTICA PARA DIRIGIR EL TRATAMIENTO DE LA FA

“ABLATOGENÓMICA” DE LA FA. Dado que se ha mostrado una asociación intensa de la FA con más de 100 *loci* genéticos (23,88), un tratamiento personalizado basado en la genómica podría ser útil para orientar la terapia de la FA. Los resultados obtenidos respecto a los principales *loci* de riesgo de FA en los tratamientos de ablación han sido

diversos (89-91). Esta variabilidad resalta la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la FA, así como las dificultades de utilizar la información genética para estratificar los tratamientos de la FA. Sin embargo, los estudios basados en cohortes amplias de pacientes podrían aportar una base de evidencia más sólida para el futuro tratamiento de la FA basado en el genoma. Es posible que un subestudio de genética del ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation*) aporte otra cohorte amplia a estudiar.

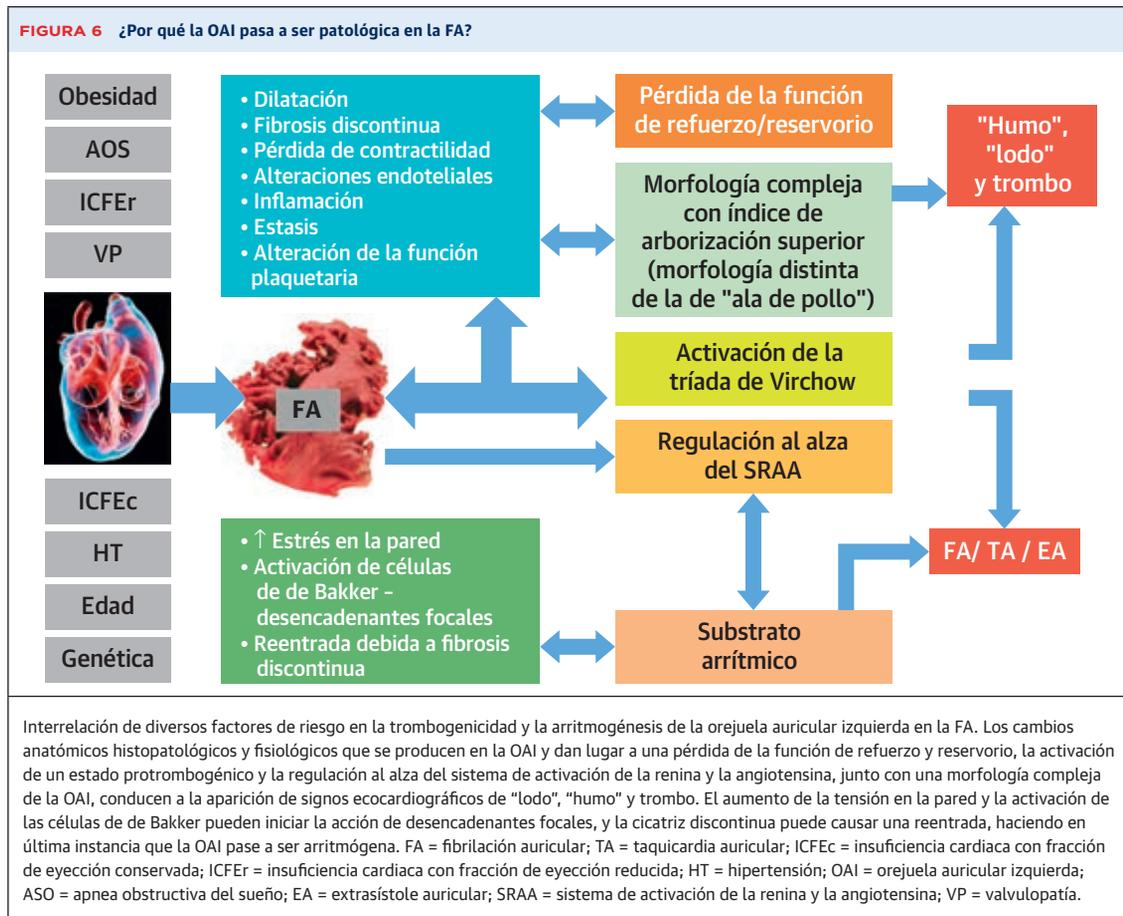
POTENCIAL DE LA TERAPIA GÉNICA EN LA FA. Con los avances continuados que se están produciendo en la transferencia génica, la administración con vectores y la selección de genes diana en la FA, cabe prever que la terapia génica pueda afectar al tratamiento de la FA en el futuro. La electroporación no se ha aplicado todavía a la administración de genes en la FA, si bien se está estudiando para la ablación de la FA. La pintura génica epicárdica, que es un nuevo método de administración con vectores, podría ser apropiada para el tratamiento de la FA posoperatoria aplicado a las VVPP (92). Aunque continúa habiendo dificultades importantes, es posible que la FA posoperatoria sea el primer campo en el que se centre la aplicación de la terapia génica de la FA. Este campo en continua evolución seguirá beneficiándose del rápido avance de los descubrimientos que están identificando nuevas dianas moleculares en la FA.

TRATAMIENTO

Tras la evaluación inicial de los pacientes con FA, es necesario desarrollar estrategias de tratamiento con 2 objetivos principales: 1) prevenir el tromboembolismo y 2) controlar los síntomas mediante una estrategia de control del ritmo o de control de la frecuencia.

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO Y EL ICTUS. La OAI es la localización más frecuente de la formación del trombo y la posterior tromboembolización sistémica en los pacientes con FA. Continúa sin estar claro por qué la OAI pasa a ser trombógena y arritmógena. Una interacción completa de diversos factores fisiopatológicos podría afectar a la OAI en la FA (figura 6).

PREVENCIÓN DEL ICTUS, ANTICOAGULACIÓN ORAL Y ESTRATEGIAS DE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA. La terapia de anticoagulación oral (TAO) (antagonistas de la vitamina K [AVK] o ACOD) continúa siendo el tratamiento de primera línea para la prevención del ictus en la FA (43,48). Las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc son los 2 modelos de estratificación del riesgo de ictus más comúnmente utilizados en los pacientes con FA no valvular. Las guías actuales recomiendan el empleo de anticoagulación oral cuando la puntuación CHA₂DS₂-VASc



es ≥ 2 . La evidencia más reciente pone de manifiesto que se obtiene un beneficio iniciando la anticoagulación incluso si hay tan solo 1 factor de riesgo para el ictus, es decir, en los hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 y en las mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 2 (93,94).

En ensayos clínicos anteriores se evaluó el uso de tratamientos antiagregantes plaquetarios para la prevención del ictus en la FA. En un metanálisis, el ácido acetilsalicílico (AAS), en comparación con el placebo, se asoció a una reducción del riesgo del 19% en la prevención primaria del ictus (95). El estudio ACTIVE-W (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*) y el estudio ACTIVE-A pusieron de manifiesto que el empleo de warfarina en dosis ajustadas es superior al tratamiento con clopidogrel más AAS, y que la combinación de clopidogrel y AAS es superior al empleo de AAS solo para la prevención del ictus (96,97). El tratamiento con tan solo AAS se emplea a menudo para los pacientes con un riesgo de ictus bajo, es decir los hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 y las mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1.

El riesgo de hemorragia continúa siendo una limitación importante en el uso de todas las formas de TAO. Un

metanálisis de los ensayos importantes puso de manifiesto que los ACOD obtenían resultados superiores a los de la warfarina por lo que respecta a la reducción al mínimo del tromboembolismo sistémico, la mortalidad y la hemorragia intracraneal, con un riesgo ligeramente superior de hemorragia gastrointestinal (GI) (98). Un total del 50% de los pacientes en los que hay indicaciones para el uso de una TAO no la reciben a causa de una hemorragia GI (99). En un estudio para determinar si la TAO podía prevenir o no el tromboembolismo sistémico importante en pacientes no aptos para el tratamiento con AVK (100), un porcentaje significativo de pacientes presentó una recidiva de una hemorragia mayor durante el empleo de los ACOD. El empleo de ocreotída se asoció a una ausencia de recidiva de la hemorragia GI en el 70% de los pacientes que continuaron con la TAO a pesar de los antecedentes de hemorragia GI durante el empleo de la TAO (101). Esta estrategia podría ser útil en los pacientes con un riesgo de hemorragia alto, como tratamiento puente para una estrategia más definitiva de exclusión de la OAI. La anticoagulación empírica después de un ictus criptogénico no se recomienda, a pesar de que en un porcentaje significativo de los pacientes se identificará finalmente una FA (102). Las versiones más recientes de las guías de

Europa y Estados Unidos indican una preferencia por los ACOD si no hay contraindicaciones para su uso (recomendación de clase Ia). El uso de AAS en los pacientes de riesgo bajo no se recomienda en las guías.

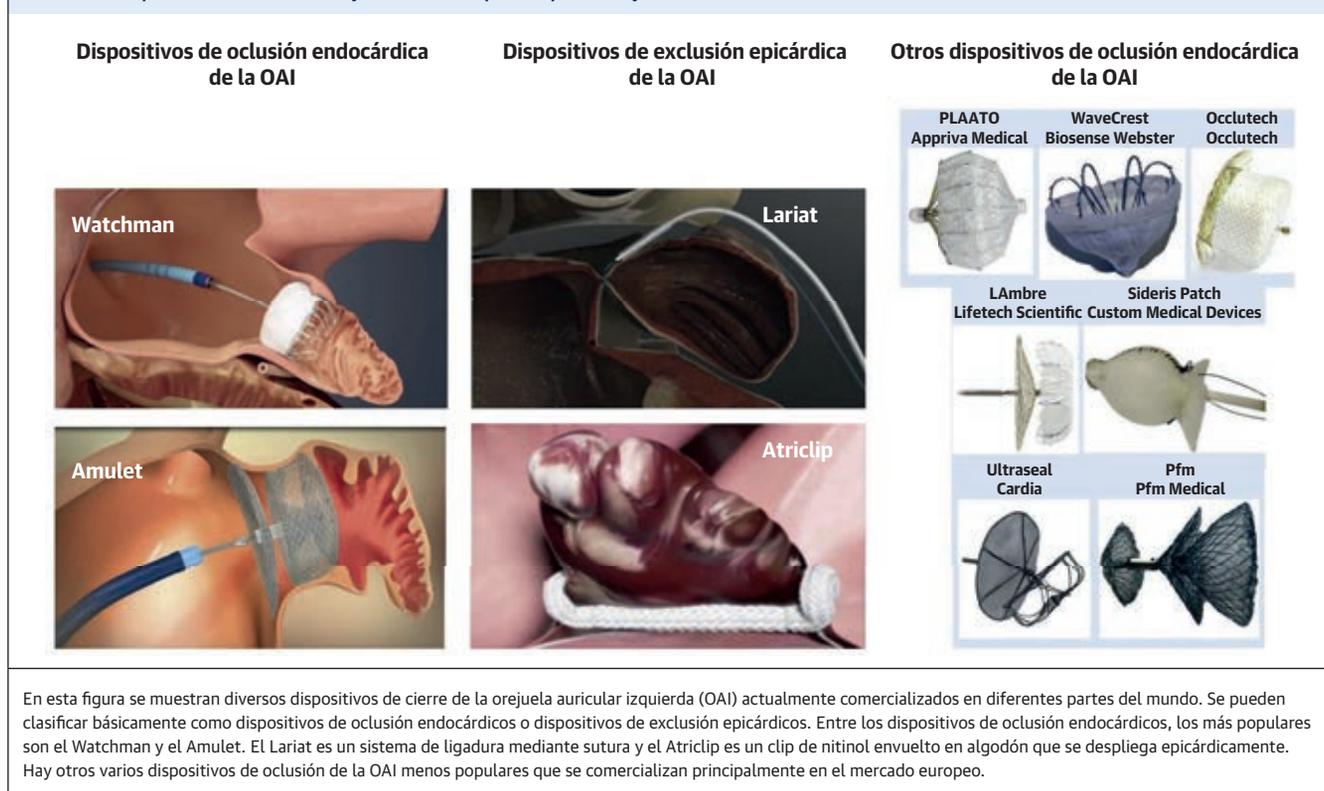
Hay diversas circunstancias especiales que deben mencionarse a la hora de analizar el uso de anticoagulación en la FA:

1. Cada vez es mayor la evidencia que sugiere que no es necesario retirar la anticoagulación con warfarina o con ACOD para llevar a cabo una ablación percutánea de la FA (103,104).
2. En los pacientes con FA a los que se practica una ICP, la terapia triple con AAS, inhibidores de P2Y₁₂ y anticoagulación se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia (105). En los pacientes tratados con anticoagulación y a los que se practica una ICP, el empleo de clopidogrel sin AAS se asoció a una reducción del riesgo de hemorragia, sin que hubiera un aumento de los eventos trombóticos (106). Recientemente, el ensayo PIONEER AF (*Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI*) ha mostrado que el empleo de rivaroxabán en dosis bajas + inhibidores de P2Y₁₂ o el de rivaroxabán en dosis muy bajas junto con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble se asoció a un riesgo de hemorragia inferior al observado con la terapia triple (107).
3. La interrupción del tratamiento con anticoagulación oral en el periodo perioperatorio en la cirugía no cardíaca debe individualizarse en función del riesgo de trombosis y de hemorragia. En los pacientes con un riesgo trombótico elevado (por ejemplo, presencia de válvulas protésicas mecánicas), se recomienda un tratamiento puente (43), pero en los pacientes de riesgo inferior, los periodos breves de ausencia de retirada de la anticoagulación parecen seguros, según lo indicado por el estudio BRIDGE (*Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery*) (108) y el estudio BRUISE CONTROL-2 (*A randomized controlled trial of continued versus interrupted direct oral anti-coagulant at the time of device surgery*) (109). En los pacientes que han sufrido una hemorragia intracraneal durante el empleo de la TAO, no está claro cuál es el momento óptimo para reanudarla (110). Sin embargo, un reciente registro observacional amplio ha puesto de manifiesto que la reintroducción de la TAO se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa y de los ictus isquémicos (111). En los pacientes con FA que presentan un ictus embólico, la TAO puede reanudarse ya a las 24 a 48 h, o después de 1 a 2 semanas, según cuál sea el tamaño del infarto (112). Con la disponibilidad de los dispositivos de cierre de la OAI, esta población de pacientes será tratada de manera diferente y los datos existentes continuarán evolucionando.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA EN LOS PACIENTES A LOS QUE SE ADMINISTRA UNA TAO. Una vez alcanzada la hemostasia, a los pacientes tratados con AVK se les puede administrar concentrado de complejo de protrombina, plasma fresco congelado, vitamina K o una combinación de ellos, en función de la situación clínica concreta. Por lo que respecta a los ACOD, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ha autorizado recientemente 2 fármacos para revertir sus efectos: el idarucizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán y se excreta por vía renal, y el andexanet, que es un derivado recombinante modificado del factor Xa que actúa como receptor señuelo con una afinidad superior por los inhibidores de Xa, incluidos el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, y se une al fármaco preferentemente en el sistema vascular (113).

CIERRE DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA. El uso de técnicas de cierre de la OAI endocárdicas y epicárdicas a través de catéteres percutáneos está aumentando (figura 7). Entre los dispositivos de oclusión endocárdicos se encuentran el WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Estados Unidos), el Amplatzer Cardiac Plug/Amulet (Abbott, Golden Valley, Minnesota, Estados Unidos) y otros muchos dispositivos de oclusión que se emplean en diferentes partes del mundo. En pacientes con FA no valvular aptos para el empleo de warfarina, el estudio PROTECT-AF (*WATCHMAN left atrial appendage system for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) y el estudio PREVAIL-AF (*Prospective Randomized Evaluation of Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy*) mostraron una ventaja acumulada de la oclusión de la OAI respecto al empleo de warfarina por lo que respecta a la combinación de hemorragias mayores y muertes (114,115). La ligadura con sutura de Lariat (SentreHEART Inc., Redwood City, California, Estados Unidos), que se emplea clínicamente tras una autorización rápida de precomercialización 501K para el cierre tisular, requiere un abordaje endocárdico transeptal y epicárdico. Aunque hubo una preocupación inicial respecto a su seguridad, la intervención de Lariat obtuvo unos resultados similares a los del dispositivo WATCHMAN con el empleo de una aguja de micropunción para el acceso pericárdico, un drenaje periintervención y colchicina (116). El Atriclip, un dispositivo de cierre quirúrgico epicárdico, se emplea tanto en intervenciones de cirugía abierta como en operaciones mínimamente invasivas, con buenos resultados de seguridad y de eficacia del cierre (117). La exclusión mediante abordaje epicárdico de Lariat aísla eléctricamente la OAI, y podría reducir la carga de FA y mejorar la modulación neurohormonal (118) y las funciones de reservorio y de conducto de la AI (119,120). En el ensayo clínico aMAZE

FIGURA 7 Dispositivos de cierre de la orejuela auricular izquierda epicárdicos y endocárdicos



(LAA Ligation Adjunctive to PVI for Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation; NCT02513797) se está evaluando actualmente el papel adyuvante de la ligadura de la OAI en la ablación de la FA para la FA no paroxística tras los resultados prometedores obtenidos en el registro LAALA-AF (Left Atrial Appendage Ligation and Ablation for Persistent Atrial Fibrillation) (121).

La selección de los pacientes para el cierre de la OAI no está clara con la evidencia actualmente existente. En los únicos ensayos clínicos aleatorizados existentes sobre el cierre de la OAI se incluyó a pacientes que podían tolerar una anticoagulación. En los pacientes de la práctica clínica real que requieren un cierre de la OAI hay un riesgo elevado de hemorragia al utilizar ACO o existen contraindicaciones para hacerlo. Más recientemente, los datos de estudios observacionales como el estudio EWOLUTION (Evaluating Real-Life Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology), el Multicenter Canadian Trial y el registro ASAP (ASA Plavix Feasibility Study with WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology) han incluido a pacientes que tenían contraindicaciones para el uso de la anticoagulación. Algunas estrategias, como el tratamiento puente con octreótida (101), un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble más corto, el uso de ACOD en dosis bajas o las pautas de antiagregación

plaquetaria con un solo fármaco, parecen prometedoras en los pacientes que requieren una anticoagulación tras el cierre de la OAI pero no pueden tolerarla como consecuencia del riesgo elevado de hemorragia. Con el acceso autorizado a los dispositivos de cierre de la OAI, la inclusión en ensayos aleatorizados para evaluar su eficacia en pacientes en los que hay una contraindicación para los ACO resultaría difícil, como se está evidenciando en el estudio ASAP-TOO (Assessment of Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation) actualmente en marcha. En la actualidad, el papel de los ACOD en comparación con el cierre de la OAI continúa siendo claro, pero es una cuestión que se está abordando en ensayos clínicos que se están llevando a cabo (PRAGUE-17 [Left Atrial Appendage Closure vs. Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation]; NCT02426944).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS. Un nuevo examen del control de la frecuencia frente al control del ritmo. En dos grandes ensayos aleatorizados, el estudio AFFIRM (122) y el estudio RACE (60), se han evaluado específicamente los resultados del control de la frecuencia en comparación con los del control del ritmo en pacientes con FA. En el estudio AFFIRM (n = 4.060, FA recurrente) se observó una tendencia a la disminución de la variable de valoración de mortalidad por cualquier causa en el grupo de control de la frecuencia (HR: 0,87; p = 0,08), mientras

que no hubo diferencias en cuanto a la muerte de causa cardíaca, la muerte por arritmia o el ictus entre los dos grupos. Un análisis posterior sugirió que todo posible efecto beneficioso de los fármacos antiarrítmicos (FAA) podría verse contrarrestado por sus efectos adversos, de tal manera que si se dispusiera de un método eficaz para mantener el ritmo sinusal con menos efectos adversos, su uso podría resultar beneficioso. En el estudio RACE (n = 522, FA persistente) se observó también una tendencia a un menor riesgo con el control de la frecuencia para la variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular, el ingreso por insuficiencia cardíaca, los eventos tromboembólicos, la hemorragia grave, el implante de un marcapasos o los efectos secundarios graves de los FAA, con una HR de 0,73 (p = 0,11), lo cual indicaba una reducción del 27% en el riesgo de eventos (60); la calidad de vida fue similar (123). La limitación fundamental de estos ensayos está en que los grupos de control del ritmo alcanzaron un control del ritmo bajo en el seguimiento y hubo una proporción elevada de pacientes de los grupos de control de la frecuencia en los que se produjo un ritmo sinusal, lo cual introduce una confusión en la interpretación de los resultados. Ambos ensayos se llevaron a cabo antes de que el AVP pasara a ser una estrategia estándar para abordar la FA, e incluyeron a sujetos de edad relativamente avanzada (media de edad de 70 y 68 años, respectivamente). Algunos subgrupos de pacientes (por ejemplo, los de menor edad, los muy sintomáticos o los que presentan una insuficiencia cardíaca) pueden obtener un beneficio con el control del ritmo como tratamiento puente a la terapia de ablación definitiva. En cambio, podría ser razonable una estrategia de control de la frecuencia en los pacientes de edad significativamente superior y frágiles, sobre todo si están asintomáticos y tienen una función VI normal.

La terapia de ablación percutánea para el control del ritmo puede permitir una interrupción de la TAO y/o de los FAA en algunos pacientes seleccionados. En el ensayo CABANA se asignó aleatoriamente a los pacientes una ablación percutánea o un tratamiento con FAA, y no se demostraron diferencias significativas en la variable de valoración principal formada por la mortalidad por cualquier causa, el ictus invalidante, la hemorragia grave y el paro cardíaco durante un seguimiento de 5 años en un análisis por intención de tratar. La variable de valoración secundaria consistente en la muerte y la hospitalización de causa cardiovascular se redujo de forma significativa en el grupo de ablación (51,7% frente a 58,1%), debido principalmente a una menor incidencia de hospitalizaciones para el ajuste de la pauta de tratamiento con FAA, por toxicidad o para el implante de marcapasos (124).

ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA FRECUENCIA. La elección del tratamiento para el control de la frecuencia

se basa habitualmente en el estado hemodinámico, el tiempo de evolución de la FA, el grado de sintomatología existente, la presencia de insuficiencia cardíaca y otras enfermedades subyacentes (43).

Los betabloqueantes se emplean con frecuencia, con una buena eficacia y un perfil de riesgo favorable, seguidos de los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, la digoxina y la amiodarona. La administración intravenosa de betabloqueantes o de calcioantagonistas no dihidropiridínicos es sumamente eficaz en los pacientes con síntomas agudos si no hay una preexcitación.

FÁRMACOS PARA EL CONTROL DE LA FRECUENCIA.

El tratamiento de control de la frecuencia debe elegirse y ajustarse de forma individualizada, en función de la fracción de eyección VI y de las comorbilidades. Tras el inicio del tratamiento, se recomienda un seguimiento continuado para optimizar la pauta de medicación e interrumpir o ajustar el tratamiento en función de los efectos secundarios, en caso necesario.

Los *betabloqueantes* son los fármacos utilizados con más frecuencia para el control de la frecuencia (122). En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el carvedilol fue más eficaz para el control de la frecuencia cuando se utilizó en combinación con digoxina, y se asoció a una mejora de la puntuación sintomática y de la función del VI.

Los *calcioantagonistas no dihidropiridínicos*, como el diltiazem y el verapamilo, son eficaces en el tratamiento tanto agudo como crónico de la FA. Estos fármacos proporcionan un control inmediato de la frecuencia en el contexto agudo, reducen la frecuencia cardíaca en reposo y en esfuerzo, y mejoran la tolerancia al ejercicio con el uso crónico. A menudo se emplean de forma combinada con betabloqueantes, pero debe evitarse su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca y con presencia de una preexcitación manifiesta.

La *digoxina* se utiliza a menudo como tratamiento crónico de segunda línea, para reducir la frecuencia ventricular, si bien su efecto es lento, y resulta ineficaz para controlar la frecuencia durante el ejercicio. El uso de digoxina se recomienda principalmente en combinación con betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos para mejorar el control de la frecuencia ventricular durante el ejercicio. Se recomienda determinar las concentraciones de digoxina y ajustar la dosis, sobre todo en los pacientes ancianos y los que presentan una disfunción renal. Un amplio metanálisis reciente del uso de digoxina en pacientes con FA ha puesto de manifiesto que el aumento de las concentraciones de digital en suero se asocia a arritmias y a un aumento de la mortalidad (125).

El objetivo de frecuencia cardíaca para el control de la frecuencia suele ser de ≤ 80 latidos/min en reposo y ≤ 110 latidos/min durante el ejercicio (122). Sin embar-

go, el ensayo RACE-II, en el que se incluyó a 614 pacientes con FA permanente y una función VI en su mayor parte normal, sugirió que un control poco estricto de la frecuencia, con una frecuencia cardíaca en reposo < 110 latidos/min es no inferior a un control estricto, por lo que respecta a la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, el ictus, la embolia sistémica, la hemorragia y los eventos arrítmicos con peligro para la vida (126). La guía actual del *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *Heart Rhythm Society* sugiere que un control poco estricto de la frecuencia cardíaca es razonable en los pacientes con una FA asintomática que tienen una función VI conservada (recomendación de clase IIb, NdE: B) (43).

ABLACIÓN DEL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR.

Puede contemplarse la posible conveniencia de una ablación del nódulo auriculoventricular (AV) para la miocardiopatía inducida por la taquicardia cuando no se consigue un control de la frecuencia o del ritmo con el empleo de tratamiento médico. La ablación del nódulo AV proporciona una mejora de los síntomas, la calidad de vida y el uso de recursos de asistencia sanitaria, pero no obvia la necesidad de anticoagulación, comporta una dependencia obligada de un marcapasos y, en una parte de los pacientes, una estimulación ventricular derecha puede causar una miocardiopatía inducida por ella. En los pacientes con una reducción grave de la fracción de eyección VI, está indicado el implante de un sistema de terapia de resincronización cardíaca junto con una ablación del nódulo AV (127). De igual modo, en los pacientes con antecedentes previos de implante de un marcapasos, ablación del nódulo AV, estimulación ventricular derecha, disfunción VI y síntomas moderados o graves de insuficiencia cardíaca, podría ser razonable pasar a una terapia de resincronización cardíaca. Sin embargo, la ablación del nódulo AV con estimulación biventricular no fue superior al AVP para reducir los síntomas en los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$). El ensayo CASTLE-AF (*Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients with LV Dysfunction and AF*) puso de manifiesto un beneficio en cuanto a mortalidad con el control del ritmo basado en una ablación percutánea (128), con una frecuencia significativamente inferior de la variable de valoración principal combinada formada por la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, en comparación con el grupo de tratamiento médico (44,6% frente a 28,5%; HR: 0,62; $p = 0,007$).

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE CONTROL DEL RITMO. Cuando se administran de forma temprana y en dosis apropiadas, los FAA aumentan la probabilidad de una conversión a ritmo sinusal hasta el 90% (129). Los

FAA actúan sobre los canales iónicos cardíacos modificando su estructura, su dinámica o el proceso de apertura y cierre, a través de la alteración de la excitabilidad, el período refractario efectivo, la conducción o una automaticidad anormal. Los FAA comúnmente utilizados se basan en la clasificación de Singh Vaughan.

La elección de los fármacos antiarrítmicos a utilizar para el tratamiento de la FA a largo plazo se basa en la cardiopatía subyacente, las propiedades de los fármacos y los perfiles de efectos secundarios, y en su seguridad en presencia de una cardiopatía estructural. Tan solo con la amiodarona y la dofetilida se ha mostrado que no se produce un aumento de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (130,131).

- *Corazón estructuralmente normal:* flecainida, propafenona, sotalol, dofetilida, dronedarona, amiodarona (segunda línea).
- *Enfermedad arterial coronaria:* sotalol (primera línea, actividad betabloqueante), dofetilida, dronedarona, amiodarona (segunda línea).
- *Insuficiencia cardíaca congestiva:* amiodarona, dofetilida.
- *Hipertensión sin hipertrofia VI grave:* flecainida y propafenona (primera línea, no prolongan el intervalo QTc), amiodarona, dofetilida o sotalol (segunda línea).
- *Hipertrofia VI grave (> 15 mm):* generalmente debe evitarse el uso de flecainida, propafenona, dofetilida y sotalol.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS DE CONTROL DEL RITMO: TRATAMIENTO DE ABLACIÓN. El substrato de la FA puede evolucionar con una progresión de una FA paroxística a una FA más persistente (figura 8). Por consiguiente, se han utilizado diferentes técnicas de ablación para los distintos tipos de FA.

ABLACIÓN EN LA FA PAROXÍSTICA. Se recomienda la ablación percutánea para la FA paroxística sintomática si la FA es refractaria o hay una intolerancia como mínimo a 1 FAA de clase I o III (recomendación de clase I, NdE: A) y su uso es razonable antes del inicio de un tratamiento antiarrítmico con un FAA de clase I o III (recomendación de clase IIa, NdE: B-R) (132). En la FA paroxística, el aislamiento eléctrico de las VVPP es la piedra angular de la técnica de ablación, al crear lesiones circulares alrededor del antro de las VVPP derechas e izquierdas. Para conseguir un aislamiento eléctrico se requiere, como mínimo, una evaluación y demostración del bloqueo de la entrada y salida de las VVPP (recomendación de clase I, NdE: B-R). Es razonable una vigilancia de una posible reconexión de las VVPP durante 20 min después del aislamiento inicial de las VVPP (recomendación de clase IIa, NdE: B-R). Puede contemplarse la posible conveniencia de una administración de adenosina 20 min después del AVP inicial

ABLACIÓN EN LA FA NO PAROXÍSTICA

COMPLEJIDAD DE LA PLANIFICACIÓN DE LA ABLACIÓN. Aunque se ha observado que el AVP es una técnica de ablación muy eficaz en los pacientes con FA paroxística, los pacientes con una FA persistente y de larga evolución requieren a menudo una ablación de desencadenantes no situados en las VVPP.

EL EFECTO DE LA CICATRIZ EN LA AI. El ensayo DE-CAAF (*Delayed-Enhancement MRI [DE-MRI] Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*) ha puesto de manifiesto una frecuencia elevada de recidivas tras la ablación de la FA en los pacientes con un aumento de la cicatrización en la AI (137). Es probable que un sustrato avanzado con una cicatrización notable tenga una supervivencia sin FA baja después de una ablación de la FA.

EVOLUCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE ABLACIÓN: ESTRATEGIAS DE AVP SOLO FRENTE A ESTRATEGIAS DE AVP PLUS. En pacientes con FA persistente, el ensayo STAR AF II (*Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation*) no observó una reducción de la frecuencia de la FA recurrente al realizar una ablación lineal o una ablación de electrogramas fraccionados complejos además del AVP (138).

¿CUÁLES DE LAS ESTRATEGIAS DE AVP PLUS TIENEN UN EFECTO REAL Y RELEVANTE?. Desencadenantes focales no ubicados en las VVPP. Los desencadenantes auriculares no situados en las VVPP pueden estar en la pared posterior de la AI, la vena cava superior (VCS), incluida la VCS izquierda persistente, la vena cava inferior, la cresta terminal, la fosa oval, el seno coronario, detrás de la válvula de Eustaquio, a lo largo de la vena o el ligamento de Marshall y en una posición adyacente a los anillos de la válvula AV. Además, puede haber circuitos de reentrada que mantengan la FA situados dentro de la aurícula derecha o izquierda. La administración de isoproterenol en dosis crecientes de hasta 20 µg/min y/o la cardioversión de la FA inducida o espontánea pueden facilitar la identificación de desencadenantes situados en las VVPP o fuera de ellas (139). La ablación de la vena de Marshall puede realizarse con RF o a través de una inyección retrógrada de etanol.

Electrogramas auriculares fraccionados complejos. Los datos disponibles sobre la ablación de electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAE) son contradictorios (140,141) y ello podría deberse a que los CFAE son indicadores inespecíficos de las localizaciones diana, a que la definición de los CFAE no está estandarizada y es subjetiva, y a que la contribución de los CFAE al control del ritmo continúa sin estar clara.

Ablación lineal empírica. Las localizaciones más frecuentes para la ablación lineal son el "techo" de la AI que

conecta las caras superiores de las lesiones de AVP superiores izquierda y derecha, la región de tejido situada entre la válvula mitral y la VVPP inferior izquierda (el istmo mitral) y por delante de la línea de techo cerca de la lesión circular izquierda o derecha y el anillo mitral. Aunque esta técnica produjo una mejoría significativa de los porcentajes de éxito si se combinaba con el AVP, en comparación con el AVP solo en los pacientes con una FA paroxística resistente al tratamiento farmacológico (142), su papel continúa siendo controvertido en los pacientes con una FA no paroxística (143). Las líneas empíricas son con frecuencia proarrítmicas, ya que la mayor parte de ellas son incompletas y tienen brechas anchas, que hacen que la taquicardia de reentrada intraauricular tras la ablación de la FA sea un problema importante.

Exclusión de la OAI y otras estrategias. Se ha observado que la OAI es un origen importante de desencadenantes de FA y de reentradas. El abordaje de la OAI de forma endocárdica o epicárdica y su aislamiento respecto a la AI puede ser útil como elemento adyuvante al AVP y a otras estrategias de ablación, pero será preciso evaluar su efecto sobre el tromboembolismo. Se ha descrito que el aislamiento de la OAI (ensayo BELIEF [*Effect of Empirical Left Atrial Appendage Isolation on Long-term Procedure Outcome in Patients with Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation*]) y la exclusión de la OAI (Registro LAALA AF) proporcionan una mejora de los porcentajes de éxito de la ablación de la FA no paroxística (121,144). El ensayo aMAZE (*Percutaneous alternative to the Maze procedure for the treatment of persistent or long-standing persistent atrial fibrillation*) actualmente en marcha tiene como objetivo evaluar el beneficio que aporta la exclusión epicárdica de la OAI mediante ligadura con sutura en la ablación de la FA no paroxística (145).

ABLACIÓN CON PERCEPCIÓN DE LA FUERZA DE CONTACTO

La optimización del contacto entre electrodo y tejido para crear lesiones predecibles y fiables constituye un reto constante en la ablación percutánea. La fuerza de contacto en la punta del catéter puede medirse directamente o estimarse en función de la impedancia local. La eficacia y la seguridad del catéter de fuerza de contacto para el tratamiento de la FA paroxística se demostraron en estudios no aleatorizados (146) y aleatorizados (147).

ESTRATEGIAS DE ABLACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL Y VALVULAR CON FA

Se recomienda la ablación concomitante de la FA cuando se practica una intervención de cirugía abierta (como la cirugía de la válvula mitral) en los pacientes con una FA

sintomática (recomendación de clase I, NdE: B-NR). Se recomienda la ablación concomitante de la FA cuando se practica una intervención de cirugía cerrada (como el CABG y el RVA) en los pacientes con una FA sintomática si esta es refractaria o hay una intolerancia como mínimo a un fármaco antiarrítmico de clase I o III (recomendación de clase I, NdE: B-NR) y su uso es razonable para la FA sintomática antes del inicio de un tratamiento antiarrítmico con un fármaco antiarrítmico de clase I o III (recomendación de clase IIa, NdE: B-NR) (132). Puede contemplarse la posible conveniencia de una ablación quirúrgica sola en los pacientes en los que ha fallado ≥ 1 ablación percutánea, en los que no toleran los FAA o son resistentes a ellos, y en los que prefieren un abordaje quirúrgico tras haber examinado su seguridad y eficacia para la FA paroxística (recomendación de clase IIb, NdE: B-NR), persistente y de larga evolución (recomendación de clase IIb, NdE: C-EO) (132). En los pacientes con una FA paroxística o persistente sintomática que tienen una FEVI $\leq 35\%$ y son portadores de un desfibrilador automático implantable, se ha observado que la ablación percutánea se asocia a una eficacia superior, en comparación con el tratamiento farmacológico convencional, con una reducción del 38% en la mortalidad por cualquier causa y una disminución significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (128).

MAPEO NO TRADICIONAL Y ABLACIÓN DE LA FA. Los resultados de diversas técnicas que emplean un mapeo externo no invasivo e intracardiaco invasivo de dianas no tradicionales han sido desalentadores. No se ha determinado aún la efectividad del mapeo no invasivo de la FA realizado con el empleo del CardioInsight ECUVUE Vest (Medtronic, Minneapolis Minnesota, Estados Unidos) (146). En una serie pequeña de ablación de la FA en la que se abordaron zonas de dispersión espaciotemporal (una huella eléctrica de los desencadenantes de la FA que podría ser identificable visualmente) se han obtenido unos resultados iniciales prometedores (147). De igual modo, la ablación guiada por impulsos focales y modulación de rotores ha mostrado algunos resultados iniciales prometedores en estudios no aleatorizados, pero los estudios posteriores han sido desalentadores y no han puesto de manifiesto ningún beneficio adicional (149,150). Se han descrito resultados satisfactorios con la ablación cardíaca externa fotónica de haz externo (151). Sharma *et al.* mostraron una notable reducción del voltaje hasta un valor $< 0,05$ mV en la unión de VVPP-AI en un modelo porcino, con el empleo de radiocirugía estereotáctica (CyberHeart, Mountain View, California, Estados Unidos) (152). Dadas las comunicaciones de resultados satisfactorios de la ablación de la TV con el empleo de la radiación cardíaca no invasiva en el ser humano (153), es probable que esta tecnología se evalúe en la FA en el futuro. Es posible que la navegación a distancia permita

realizar una ablación de la FA satisfactoria, con una disminución del tiempo de fluoroscopia del operador. Esto puede conseguirse mediante el sistema robotizado Sensei (Hansen Medical, Mountain View, California, Estados Unidos) o con un sistema magnético (Niobe, Stereotaxis, St. Louis, Missouri, Estados Unidos), que consiste en 2 imanes que crean un campo magnético (0,08 T) en el interior del tórax del paciente y un sistema introductor del catéter controlado por ordenador (unidad Cardiodrive, Stereotaxis) que se emplea para la navegación. Esta técnica ha hallado un nicho de uso por parte de un grupo razonable de operadores a nivel mundial.

COMPLICACIONES DE LA ABLACIÓN: PREVENCIÓN, IDENTIFICACIÓN PRECOZ Y TRATAMIENTO

Las complicaciones asociadas a la ablación de la FA incluyen las siguientes: lesiones vasculares, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, estenosis y oclusión aguda de arterias coronarias, traumatismos de la válvula mitral y atrapamiento del catéter curvilíneo, embolia gaseosa, ictus, AIT, microembolia silente, fístula auriculoesofágica, fístula auriculopericárdica, estenosis de VP, hipomotilidad gástrica, lesión de nervio vago, parálisis del nervio frénico, síndrome de AI rígida, lesión por radiación, taquicardia sinusal persistente y muerte. Aunque globalmente las complicaciones asociadas a la ablación de la FA son relativamente infrecuentes y la mayor parte de ellas pueden tratarse con éxito, puede producirse una discapacidad que persista durante toda la vida o la muerte del paciente. Indudablemente, los operadores experimentados, un equipo de intervención bien formado, el uso de técnicas más sencillas y los avances tecnológicos continuarán reduciendo las complicaciones. La preparación periintervención, la identificación precoz y la intervención efectiva tienen también una importancia crucial para reducir otras consecuencias indeseables en el caso de que se produzca una complicación. Presentamos aquí una breve actualización sobre algunas de las complicaciones en las que se continúa avanzando en el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, su prevención y su tratamiento.

LESIÓN DEL NERVIOS FRÉNICO. La lesión del nervio frénico (NF) es una complicación frecuente asociada a la ablación con criobalón (148), aunque puede producirse también con otras tecnologías de aplicación de energía cuando la ablación se realiza cerca de la ubicación anatómica del NF derecho o izquierdo. Aunque se ha descrito una parálisis transitoria del NF con una incidencia del 3,5% al 11,2%, se ha estimado que la parálisis permanente del NF (ausencia o reducción de la función del NF durante 12 meses o más tras la ablación) se da en $< 0,5\%$ de los casos (149,150). La lesión del NF izquierdo es in-

frecuente, pero puede producirse, con la ablación aplicada cerca del techo de la OAI. El empleo de balones de crioblación más grandes y la visualización ecográfica intracardiaca en tiempo real, el mapeo del NF previo a la ablación y/o la vigilancia de los potenciales de acción motores compuestos del diafragma y del movimiento diafragmático durante la estimulación del NF en la VCS o la vena subclavia durante la intervención de ACB son medidas que se emplean a menudo de manera ordinaria durante la ablación de la VCS o las VVPP derechas. La vigilancia directa de los potenciales de acción motores compuestos puede aportar una detección temprana y reducir la lesión del NF.

LESIÓN AURICULOESOFÁGICA. Se han descrito diversos tipos de lesión esofágica, como el eritema, la erosión o la úlcera, después de una ablación de la FA. La mayor parte de las lesiones se resuelven después de un tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones. La perforación del esófago, la fístula auriculopericárdica y la fístula auriculoesofágica (FAE) son raras ($\leq 0,1\%$) pero cuando se producen son con frecuencia mortales. Dado el carácter tardío de la aparición de la FAE (de 2 a 4 semanas después de la ablación) y sus síntomas a menudo inespecíficos antes de que se produzca un deterioro agudo, una mayor vigilancia de los síntomas y signos del paciente que permita un diagnóstico y una intervención de forma temprana puede reducir en mayor medida la morbilidad y la mortalidad. La fiebre y el malestar general son signos más tempranos, seguidos de un inicio agudo de déficits neurológicos y hematemesis. El TAC torácico es la modalidad de diagnóstico por la imagen preferida. Un tránsito baritado puede mostrar la fístula, aunque su sensibilidad es baja. Debe evitarse la endoscopia con insuflación de aire si se sospecha una FAE, dado el riesgo de embolia gaseosa. Se han propuesto varios enfoques para reducir las lesiones auriculoesofágicas graves y la FAE: 1) reducción de la potencia de la RF (≤ 25 W) y de la duración de la aplicación en una misma localización (≤ 15 a 20 s) durante la ablación en la pared posterior o directamente en el trayecto del esófago; 2) vigilancia en tiempo real de la temperatura en el esófago (detener la aplicación de energía cuando la temperatura supere los 38 a 39 °C o cuando la temperatura del esófago empiece a aumentar en > 1 °C respecto a la situación inicial durante la RF o en < -20 °C cuando se utiliza una ablación con criobalón); 3) apartar el esófago de la zona de ablación mediante diversos instrumentos (151,152); y 4) empleo de un inhibidor de la bomba de protones o de sucralfato durante 2 a 4 semanas después de la intervención. Una vez confirmada una FAE, la reparación quirúrgica inmediata es el tratamiento de elección. La desviación del paso por el esófago mediante dispositivos endoluminales parece ser eficaz y segura. En una reciente experiencia multicéntrica no aleatorizada con el dispositivo Esosure

(NorthEast Scientific, Danbury, Connecticut, Estados Unidos) se ha puesto de manifiesto que puede aplicarse una desviación segura del paso por el esófago, que conduce a una mejora aguda y a largo plazo del AVP. Sin embargo, no se dispone de datos endoscópicos que permitan descartar un traumatismo yatrogénico y su capacidad de reducir al mínimo la lesión esofágica por causas directas e indirectas (153). Se está realizando un ensayo aleatorizado para evaluar las repercusiones anatómicas de los dispositivos de desviación sobre el esófago.

LESIÓN DEL NERVIOS VAGO. Puede producirse una lesión del plexo esofágico anterior (formado por ramificaciones de las ramas vagales y viscerales del tronco nervioso simpático) durante la ablación de la FA, como consecuencia de su proximidad anatómica a la pared posterior de la AI. Puede haber síntomas de náuseas, vómitos, dolor abdominal y distensión gaseosa entre pocas horas y semanas después de la intervención de ablación. Se pueden producir síntomas gástricos en un 10% a 15% de los pacientes, y pueden durar hasta varias semanas o incluso más (154). Puede haber manifestaciones de una lesión del nervio vago en hasta un 70% de los pacientes con la ablación de la FA, si bien la mayoría de ellas son asintomáticas (154). La manometría esofagogástrica, el estudio del vaciado gástrico y las concentraciones de polipéptido pancreático pueden ser útiles para evaluar el patrón de la lesión del nervio vago. Una vez confirmado el diagnóstico, se recomiendan las comidas pequeñas con un contenido bajo de grasas y fibras. Puede usarse metoclopramida durante un período de tiempo corto para fomentar la motilidad gástrica. No está claro si puede reducirse o no la lesión del plexo vagal con la desviación del paso por el esófago.

SÍNDROME DE LA AURÍCULA IZQUIERDA RÍGIDA. Se trata de un síndrome clínico caracterizado por signos de insuficiencia cardiaca derecha después de una ablación en la AI o una intervención quirúrgica de laberinto (*maze*) en presencia de una función VI conservada, hipertensión pulmonar de nueva aparición o agravamiento de la ya existente (media de presión AP > 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg durante el ejercicio) y una onda V grande en la presión capilar pulmonar enclavada (≥ 10 mm Hg sin presencia de valvulopatía mitral significativa o estenosis valvular pulmonar) (155). Se estima que la incidencia del síndrome de AI rígida es del orden del 1% al 8% (156-159). Recientemente se ha propuesto un índice de rigidez (expansión) de la AI, mediante el empleo de mediciones invasivas de la presión y de los volúmenes de la AI determinados mediante cardiorensonancia magnética, para evaluar el grado de disfunción de la AI (160). Serán precisas nuevas investigaciones para determinar su reproducibilidad, aplicabilidad en un contexto clínico ordinario y la forma en el que puede usarse para evaluar

la evolución natural del síndrome de la AI rígida. Su prevención requiere un fino equilibrio entre la búsqueda del control del ritmo y la agresividad de la ablación en la AI. El tratamiento es similar al de la IC derecha. La mayor parte de los pacientes responden a los fármacos diuréticos y a la reducción de la precarga.

ABLACIÓN DE LA FA EN POBLACIONES DE PACIENTES SELECCIONADAS. En un grupo específico de pacientes, la evidencia existente respecto a la ablación de la FA se basa en estudios observacionales. Entre estas poblaciones específicas se encuentran las de pacientes de edad avanzada (≥ 75 años), los pacientes de menor edad (≤ 45 años), los deportistas de élite y los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardiaca o síndrome del nódulo sinusal enfermo (taquicardia-bradicardia). Los principios que guían las indicaciones para la ablación y las técnicas a utilizar en estas poblaciones de pacientes específicos son similares a los que se aplican en la población global con FA. El posible beneficio superior obtenido con el restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal en esos pacientes debe compararse con los mayores riesgos asociados a la intervención y la recidiva de la FA en estos grupos especiales.

ABLACIÓN QUIRÚRGICA. El uso más frecuente de una intervención quirúrgica para la FA es el que se realiza cuando los pacientes son operados de forma electiva para una intervención en la válvula mitral, con una intervención concomitante de cirugía abierta de la AI o con cirugía de la válvula aórtica o un CABG. Puede practicarse una intervención quirúrgica para la FA sola en los pacientes en los que ha fallado como mínimo 1 intento de ablación percutánea. Los avances de la cirugía toracoscópica y la exploración continua de la modulación del sistema nervioso autónomo mediante la ablación del plexo ganglionar epicárdico harán avanzar probablemente la ablación quirúrgica de la FA. Con la tendencia creciente a que la cirugía sea cada vez menos invasiva, a que las intervenciones de electrofisiología sean más complejas e invasivas y a los avances tecnológicos en quirófanos híbridos, en algunos centros se está desarrollando un abordaje hí-

brido de ablación epicárdica (quirúrgica) y endocárdica (electrofisiología intervencionista) (161). A la vista de los retos actualmente existentes en el tratamiento de los pacientes con una FA persistente o persistente de larga duración, es probable que se desarrollen estos enfoques híbridos, aunque serán necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para optimizar su uso en la práctica clínica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La FA es una enfermedad cardiovascular compleja. Es mucho lo que se sabe sobre ella, pero es mucho más lo que queda por descubrir. Aunque no ha surgido aún una "hipótesis unificadora" que explique todas las causas de FA, esta parece constituir una "vía final común" a la que se llega por la influencia de factores diversos genéticos, ambientales, celulares, de estrés y de estilo de vida. Las dificultades existentes para predecir las consecuencias de la FA y de sus tratamientos, y las limitaciones que tienen los tratamientos actuales hacen que sea imprescindible estudiar y mejorar las estrategias de prevención y tratamiento. Debemos hacer frente a cuestiones no resueltas en cuanto a la mejor forma de abordar la reducción de las complicaciones tromboembólicas, y la eficacia y seguridad de estas estrategias requieren una toma de decisiones basadas en la relación riesgo/beneficio. De igual modo, los fármacos antiarrítmicos tienen una eficacia limitada y a menudo presentan unos perfiles de efectos secundarios importantes que han dificultado su desarrollo. Es de esperar que la investigación básica y traslacional conduzca a opciones terapéuticas más eficaces y seguras, incluidos los abordajes de ablación farmacológica y no farmacológica.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Dhanunjaya R. Lakkireddy, University of Missouri Columbia, The Kansas City Heart Rhythm Institute (KCHRI) at HCA MidWest, Overland Park Regional Medical Center, 12200, West 106th Street, Overland Park, Kansas 66215, Estados Unidos. Correo electrónico: dhanunjaya.lakkireddy@hcahealthcare.com. Twitter: @DJ_Lakkireddy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112: 1142-7.
3. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-62.
4. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005155.
5. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006;9: 348-56.
6. Akoum N, Dacarcet M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2011;22:16-22.
7. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
8. Nattel S, Dobrev D. Controversies about atrial fibrillation mechanisms: aiming for order in chaos and whether it matters. *Circ Res* 2017;120:1396-8.
9. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2731-8.

10. Reddy M, Di Biase L, Vakkalanti A, et al. Predictors of severe atrial scarring in patients with paroxysmal atrial fibrillation: unveiling a new syndrome of atriomypopathy. *Heart Rhythm* 5: S126.
11. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Myocardial biopsy in "idiopathic" atrial fibrillation and other arrhythmias: nosological diagnosis, clinical and morphological parallels, and treatment. *J Atr Fibrillation* 2016;9:1414.
12. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017;38:53-61.
13. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 2263-70.
14. Liu S, Liu N, Ruan Y. Plasma IgG antibody against cytomegalovirus but not herpes simplex virus is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Eur Heart J* 2016;37:447-53.
15. Rocken C, Peters B, Juenemann G. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106: 2091-7.
16. Hu X, Van Marion DMS, Wiersma M, Zhang D, Brundel BJM. The protective role of small heat shock proteins in cardiac diseases: key role in atrial fibrillation. *Cell Stress Chaperones* 2017;22: 665-74.
17. Hamabe A, Chang C-M, Zhou S, et al. Induction of atrial fibrillation and nerve sprouting by prolonged left atrial pacing in dogs. *PACE* 2003;26: 2247-52.
18. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017. *Heart Lung Circ* 2017;26:894-901.
19. Gutierrez A, Chung MK. Genomics of atrial fibrillation. *Curr Card Rep* 2016;18:55.
20. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Gen* 2005;118:179-84.
21. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz- Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:378-83.
22. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353-7.
23. Nielsen JB, Thorolfsdóttir RB, Fritsche LG, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet* 2018;50:1234-9.
24. Mommersteeg MTM, Brown NA, Prall OWJ, et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* 2007;101:902-9.
25. Mommersteeg MTM, Hoogaars WMH, Prall OWJ, et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ Res* 2007;100:354-62.
26. Wang J, Klysiak E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XHT, Martin JF. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9753-8.
27. Zuo M-L, Liu S, Chan K-H, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;37:47-54.
28. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102.
29. Pfister R, Brägelmann J, Michels G, Wareham NJ, Luben R, Khaw K-T. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:932-9.
30. Alonso A, Roetker NS, Soliman EZ, Chen LY, Greenland P, Heckbert SR. Prediction of atrial fibrillation in a racially diverse cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003077.
31. Christophersen IE, Yin X, Larson MG, et al. A comparison of the CHARGE-AF and the CHA2DS2-VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2016;178:45-54.
32. Bekwelem W, Misialek JR, Konety S, et al. Echocardiographic measures of cardiac structure and function are associated with risk of atrial fibrillation in blacks: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *PLoS One* 2014;9: e110111.
33. Yuasa T, Imoto Y. Usefulness of tissue Doppler imaging-derived atrial conduction time for prediction of atrial fibrillation. *Circ J* 2016;80:58-9.
34. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Periatrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2748-54.
35. Lin C-Y, Lin Y-J, Chen Y-Y, et al. Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002192.
36. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159:721-8.
37. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.
38. Chen K, Bai R, Deng W, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm* 2015;12:1483-9.
39. Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, et al. Comparison of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:281-7.
40. McGann C, Akoum N, Patel A, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:23-30.
41. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
42. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
43. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
44. Odum LE, Cochran KA, Aistrope DS, Snella KA. The CHADS₂ versus the new CHA2DS2-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use. *Pharmacotherapy* 2012;32:285-96.
45. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Med* 2016;129:600-7.
46. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013;144:1555-63.
47. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37: 1582-90.
48. 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.
49. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
50. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
51. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
52. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1913-20.
53. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Cortés M, et al. Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2015;17: 364-9.
54. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
55. Healey JS, Alings M, Ha A, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation* 2017;136:1276-83.
56. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;19:169-79.

57. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J* 2017;189:137-45.
58. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the Nonvitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAHAFNET 6) trial. *Am Heart J* 2017;190:12-8.
59. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011;8:1416-23.
60. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
61. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:831-8.
62. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308-28.
63. Hemila H, Suonsyrja T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:49.
64. Martino A, Pezzi L, Magnano R, Salustri E, Penco M, Calo' L. Omega 3 and atrial fibrillation: where are we? *World J Cardiol* 2016;8:114-9.
65. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
66. Vermes E, Tardif J-C, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107: 2926-31.
67. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
68. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-9.
69. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2023-31.
70. Salehian O, Healey J, Stambler B, et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154:448-53.
71. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354: 1751-6.
72. Flannery MD, Kalman JM, Sanders P, La Gerche A. State of the art review: atrial fibrillation in athletes. *Heart Lung Circ* 2017;26:983-9.
73. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lippi G, et al. Atrial fibrillation in highly trained endurance athletes - Description of a syndrome. *Int J Cardiol* 2017;226:11-20.
74. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985-96.
75. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.
76. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222-31.
77. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J* 2016;37: 1573-81.
78. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1177-82.
79. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9.
80. Centers for Disease Control and Prevention. Health, United States, 2014: with special feature on adults aged 55-64. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus14.pdf>. Accessed March 25, 2020.
81. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160-6.
82. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJA, Witteman JCM. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163-9.
83. Mostofsky E, Johansen MB, Lundbye-Christensen S, Tjønneland A, Mittleman MA, Overvad K. Risk of atrial fibrillation associated with coffee intake: findings from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:922-30.
84. Eaker E, Sullivan L, Kelly-Hayes M, Agostino R, Benjamin EJ. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2005;67:692-6.
85. Manchanda SC, Madan K. Yoga and meditation in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:675-80.
86. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136:583-96.
87. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
88. Roselli C, Chaffin MD, Weng L-C, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Gen* 2018;50:1225-33.
89. Zhang X-L, Wu L-Q, Liu X, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp Ther Med* 2012;4:741-7.
90. Ueberham L, Bollmann A, Shoemaker MB, et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:732-7.
91. Wang Q, Hu X, Li S, et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16:888-97.
92. Liu Z, Donahue JK. The use of gene therapy for ablation of atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2014;3:139-44.
93. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;114:826-34.
94. Lip GYH, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc score 1 in men, 2 in women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation* 2016;133: 1498-503.
95. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
96. Connolly S, Pogue J, Hart R. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
97. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
98. Bannaghmouth N, de Veer AJWM, Bode K, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2018;137:1117-29.
99. Kachroo S, Hamilton M, Liu X, et al. Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 2016;22:e1-8.
100. Turagam M, Parikh V, Afzal M, et al. Replacing warfarin with a novel oral anticoagulant: risk of recurrent bleeding and stroke in patients with warfarin ineligible or failure in patients with atrial

- fibrillation (the ROAR study). *Electrophysiol* 2017;28:853-61.
- 101.** Vuddanda V, Jazayeri M, Turagam M. Systemic ocreotide therapy in prevention of gastrointestinal bleeds related to arteriovenous malformations and obscure etiology in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1390-9.
- 102.** Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. *Stroke* 2019;50: 2477-85.
- 103.** Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550-6.
- 104.** Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129:2638-44.
- 105.** Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2019-27.
- 106.** Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
- 107.** Kerneis M, Yee MK, Mehran R, et al. Association of international normalized ratio stability and bleeding outcomes among atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12: e007124.
- 108.** Douketis J, Spyropoulos A, Kaatz S, N J. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373: 823-33.
- 109.** Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018; 39:3973-9.
- 110.** Hemphill J, Greenberg S, Anderson C. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015;46: 2032-60.
- 111.** Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation* 2015;132:517-25.
- 112.** Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, Caso V. Timing of anticoagulation therapy in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016;116:410-6.
- 113.** Hu T, Vaidya V, Asirvatham S. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:35-44.
- 114.** Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 1-12.
- 115.** Holmes D, Reddy V, Turi Z. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- 116.** Pillarisetti J, Reddy Y, Gunda S. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. *Heart Rhythm* 2015;12: 1501-7.
- 117.** Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace* 2017; 20:e105-14.
- 118.** Maybrook R, Pillarisetti J, Yarlaga V, et al. Electrolyte and hemodynamic changes following percutaneous left atrial appendage ligation with the LARIAT device. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;43:245-51.
- 119.** Tabata T, Oki T, Yamada H, et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998;81:327-32.
- 120.** Lakkireddy D, Turagam M, Afzal MR, et al. Left atrial appendage closure and systemic homeostasis: the LAA HOMEOSTASIS study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:135-44.
- 121.** Lakkireddy D, Sridhar Mahankali A, Kanmanthareddy A, et al. Left atrial appendage ligation and ablation for persistent atrial fibrillation: The LAALA-AF Registry. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:153-60.
- 122.** 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.
- 123.** Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-7.
- 124.** Packer D, Mark D, Robb R. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation the results of the Cabana Multicenter International Randomized Clinical Trial. *Heart Rhythm* 2018;15:51-738.
- 125.** Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am J Cardiol* 2019;123: 69-74.
- 126.** Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362: 1363-73.
- 127.** Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368: 1585-93.
- 128.** Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
- 129.** Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *PACE* 1998;21: 2470-4.
- 130.** Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333: 77-82.
- 131.** Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, et al., for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857-65.
- 132.** Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14:e275-444.
- 133.** Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374:2235-45.
- 134.** Dukkipati SR, Neuzil P, Kautzner J, et al. The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm* 2012;9:919-25.
- 135.** Hussein A, Das M, Chaturvedi V, et al. Prospective use of ablation index targets improves clinical outcomes following ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28: 1037-47.
- 136.** Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* 2015;12:2207-12.
- 137.** Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014; 311:498-506.
- 138.** Verma A, Jiang C, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812-22.
- 139.** Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
- 140.** Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010;31:1344-56.
- 141.** Providencia R, Lambiase P, Srinivasan N. Is there still a role for complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and per-

- sistent atrial fibrillation? Meta-analysis of 1415 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1017-29.
- 142.** Hocini M, Jaïs P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005;112:3688-96.
- 143.** Mody BP, Raza A, Jacobson J, et al. Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Anns Transl Med* 2017;5:305.
- 144.** Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1929-40.
- 145.** Lee RJ, Lakkireddy D, Mittal S, et al. Percutaneous alternative to the Maze procedure for the treatment of persistent or long-standing persistent atrial fibrillation (aMAZE trial): rationale and design. *Am Heart J* 2015;170:1184-94.
- 146.** Natale A, Reddy VY, Monir G, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:647-56.
- 147.** Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;132:907-15.
- 148.** Metzner A, Rausch P, Lemes C, et al. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:466-70.
- 149.** Kuck K-H, Fühnkrantz A, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37:2858-65.
- 150.** Andrade J, Khairy P, Guerra P. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-51.
- 151.** Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:147-54.
- 152.** Mateos JCP, Mateos EIP, Peña TGS, et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation-prospective study of 704 cases. *Braz J Cardiovasc Surgery* 2015;30:139-47.
- 153.** Parikh V, Swarup V, Hantla J, et al. Feasibility, safety, and efficacy of a novel preshaped nitinol esophageal deviator to successfully deflect the esophagus and ablate left atrium without esophageal temperature rise during atrial fibrillation ablation: the DEFLECT GUT study. *Heart Rhythm* 2018;15:1321-7.
- 154.** Lakkireddy D, Reddy YM, Atkins D, et al. Effect of atrial fibrillation ablation on gastric motility: the atrial fibrillation gut study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:531-6.
- 155.** Welch TD, Coylewright M, Powell BD, et al. Symptomatic pulmonary hypertension with giant left atrial v waves after surgical maze procedures: evaluation by comprehensive hemodynamic catheterization. *Heart Rhythm* 2013;10:1839-42.
- 156.** Pilote L, Hüttner I, Marpole D, Sniderman A. Stiff left atrial syndrome. *Can J Cardiol* 1988;4:255-7.
- 157.** Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1364-71.
- 158.** Shoemaker MB, Hemnes AR, Robbins IM, et al. Left atrial hypertension after repeated catheter ablations for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1918-9.
- 159.** Witt C, Powell B, Holmes D, Alli O. Recurrent dyspnea following multiple ablations for atrial fibrillation explained by the "stiff left atrial syndrome." *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E747-9.
- 160.** Khurram IM, Maqbool F, Berger RD, et al. Association between left atrial stiffness index and atrial fibrillation recurrence in patients undergoing left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003163.
- 161.** Mahapatra S, LaPar DJ, Kamath S, et al. Initial experience of sequential surgical epicardial-catheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation with long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1890-8.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, futuro, presente

COMENTARIO EDITORIAL

Fibrilación auricular: “actualización enorme de un problema atemporal inmenso”



Raul Schwartzman

Raul Schwartzman, MD

“Siento que la conozco menos cuanto más la conozco”

Gabriel García Márquez; frase de la novela “Del amor y otros demonios”.

Pandémica, no contagiosa, la fibrilación auricular (FA) se ha convertido en uno de los problemas principales de salud pública en las últimas décadas (1). Solamente en los Estados Unidos afecta a ≈1% de la población y se prevé que la incidencia se duplique en 20 años (2).

La prevalencia es mayor a medida que envejecemos pero los jóvenes no están exentos. De este modo, millones de pacientes acarrear FA por décadas y se enfrentan con desafíos serios que incluyen riesgo de trombo-embolismo, de insuficiencia cardíaca, deterioro de la calidad de vida y aumento de mortalidad.

El trabajo de Mina Chung y colaboradores es de una enorme calidad: con más de 160 referencias, contiene todo lo que el cardiólogo aspira a saber en el tópico de la FA (3). Quiero comentarla desde la perspectiva del cardiólogo clínico y resaltar aspectos novedosos y que abren una nueva dimensión en su comprensión.

Al afectar a un número elevado de individuos, la FA impacta (¡y mucho!) en el presupuesto de los sistemas sanitarios. El diagnóstico temprano tanto de la enfermedad en sí misma, como de sus consecuencias es una prioridad en salud pública (4). De este modo se tornan cruciales generar conciencia a nivel público, mejorar el tratamiento y, sobre todo, intervenir para modificar los factores de riesgo.

Asociación de la FA con factores de riesgo. Como muy bien lo resaltan Chung y cols. muchos de los factores de riesgo de desarrollar FA son los “sospechosos habituales”: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad. Junto con enfermedad coronaria y valvular, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, apnea del sueño y exceso de

alcohol, entre otros, pueden “estresar” a las aurículas y éstas, a su vez, aumentar la susceptibilidad a la FA.

La FA como factor de riesgo. La asociación de FA con insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACV), demencia y mortalidad es conocida desde hace muchos años (5). Lo que es nuevo es el reconocimiento de la relevancia fisiopatológica de la aurícula izquierda (AI), hasta hace muy poco “subestimada” y, su rol en la función cardíaca, minimizada. En una revisión reciente en JACC, Bisbal y cols. proponen el concepto de fallo auricular como “*disfunción auricular que lleva al deterioro del rendimiento cardíaco, síntomas, y empeoramiento de la calidad y/o expectativa de vida*” (6). En ese trabajo fantástico los autores presentan a la FA como una manifestación de “miopatía” auricular. Tejido fibrótico de la AI puede ser causa de FA y, por otro lado, la FA contribuiría al desarrollo de una AI miopática, fibrótica. La insuficiencia de la AI incluye cambios en su geometría que a su vez interferirían con la hemodinamia local, llevando a estasis y riesgo de ACV, sin necesidad de que exista FA (7, 8). Es por esto que el concepto clásico de que los eventos cardio-embólicos provienen de la orejuela auricular izquierda en pacientes en FA está en revisión. Básicamente, una orejuela auricular izquierda no contráctil puede causar accidentes embólicos aún en ritmo sinusal. Como ejemplo, la falta de una robusta asociación temporal entre episodios de FA y ACV sugiere que la FA sería un marcador de miopatía auricular en vez de una causa de formación de trombos (9). Ahora, si pensamos que los factores de riesgo mencionados más arriba se asocian con enfermedad auricular y desarrollo de trombo/s, podríamos entonces entender por qué el riesgo aumentado de ACV no está ligado exclusivamente a la presencia de FA. Del mismo modo, esto explicaría por qué algunos pacientes con historia de FA continúan con riesgo de sufrir eventos trombo-embólicos aún después de que la FA fuera corregida “exitosamente” con medicamentos o por ablación. Para finalizar

el concepto, en el contexto de remodelado auricular el desarrollo de FA es común, y la FA a su vez deteriora la electro-mecánica de la AI, empeora el desempeño cardíaco, y así perpetúa un círculo vicioso peligroso (10).

Chung y cols. discuten modelos de predicción de FA así como de ACV y sangrado. La complejidad en predecir y prevenir riesgos de ACV y sangrado forman la base de las estrategias de anticoagulación en pacientes con FA. La especificidad del score CHA2DS2 VASc es muy buena para los pacientes en riesgos bajo e intermedio, pero es limitada para aquellos pacientes en riesgo alto: muchos de estos pueden tener complicaciones trombo-embólicas independientes de FA. En cuanto al sangrado, el HAS-BLED ha demostrado un gran poder predictivo de sangrados con relevancia clínica (11).

Los autores ofrecen también una explicación detallada del rol de los marcadores biológicos para predecir efectos de la FA. Combinados con edad e historia clínica, los péptidos natriuréticos cerebrales y la troponina cardíaca de alta sensibilidad parecen superar al CHA2DS2-VASc score para predecir ACV (10).

Un problema con el que nos encontramos frecuentemente es el de decidir cuál es la densidad mínima de FA que requiere anticoagulación. Chung y cols. discuten este tópico con profundidad. Aún asintomática, la FA de una duración superior a 5' se asocia con lesiones isquémicas cerebrales (12). Ensayos clínicos en curso van a establecer el beneficio de iniciar anticoagulación en pacientes con FA asintomática detectada por medio de monitoreo de eventos.

Antes de pasar a discutir el tratamiento de la FA los autores dedican una sección especial a estrategias primarias y secundarias de prevención de FA. Esta es un área de investigación muy activa. Como ejemplos, basta mencionar a los estudios CARDIOFIT, ARREST-AF y LEGACY que han demostrado que ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos se asocian con una reducción significativa de la densidad de FA (13-15).

Chung y cols. realizan una actualización pormenorizada del tratamiento de la FA, de la que voy a mencionar algunos puntos relevantes para el cardiólogo clínico. En las guías europeas y estadounidense más recientes, los anticoagulantes orales directos se prefieren sobre la warfarina (clase Ia) (16), y la aspirina dejó de ser recomendada para la prevención de ACV en pacientes a riesgo bajo. Solamente el dofetilide y la amiodarona son los medicamentos para control de ritmo que no aumentan la

mortalidad en FA con IC (17, 18). Ablación del nodo AV seguida por marcapasos bi-ventricular están indicados en pacientes con FA de rápida respuesta ventricular, con fracción de eyección reducida que no responden a medicación y no son candidatos a la ablación (19). El aislamiento de las venas pulmonares continúa siendo la estrategia preferida de ablación de la FA paroxística. Finalmente, basados en el estudio CABANA, la ablación no parece ser superior a los fármacos anti-arrítmicos para reducir eventos cardiovasculares a 5 años de seguimiento (20). En base a un análisis post-hoc "en tratamiento", la ablación demostró superioridad en cuanto a mortalidad u hospitalización. Partiendo de un punto final primario negativo, estos resultados deben considerarse solamente generadores de hipótesis.

ALGUNOS COMENTARIOS FINALES:

Quiero primero agradecer a nuestros colegas Chung y colaboradores por habernos entregado semejante revisión y puesta al día del enorme problema que representa la FA.

Invito a mis colegas cardiólogos generales a pensar en la FA de un modo diferente, y de prevenirla. En este contexto nuestro rol es mayor y creo crucial trabajar con el paciente en el control de los factores de riesgo. A pesar de toda la parafernalia tecnológica con la que nuestros colegas electrofisiólogos nos tratan de impresionar (y a veces lo logran), la FA es y seguirá siendo un problema que, a mi entender, debe ser inicialmente manejado por el cardiólogo clínico. Una vez más, los factores de riesgo controlables son los mismos con los que trabajamos en la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la patología valvular. Al mismo tiempo, sugiero mostrar flexibilidad: me refiero a abrir la participación del especialista en arritmias cuando pensemos en la ablación como alternativa temprana que, como bien resaltan los autores, tiene más opciones de éxito duradero cuando la FA es paroxística y no persistente.

Los invito entonces a que disfruten de la lectura de esta revisión magnífica de una patología apasionante, la FA.

"Un laberinto de símbolos... Un invisible laberinto de tiempo."

*Jorge Luis Borges; frase del cuento
"El jardín de los senderos que se bifurcan."*

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-1147.
3. Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(14):1689-1713.
4. Coyne KS, Paramore C, Grandy S et al. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*, 2006;9(5): 348-356.
5. Lane, DA, Skjøth F, Lip GYH, et al. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5) e005155. doi: 10.1161/JAHA.116.005155.
6. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E et al. Atrial Failure as a Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(2):222-232.
7. Bisbal F, Gómez-Pulido F, Cabañas-Grandío, et al. Left Atrial Geometry Improves Risk Prediction of Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(7):804-10.
8. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373(9658):155-66.
9. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129(21):2094-2099.
10. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH et al. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(23): 2402-2408.
11. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med* 2016;129(6):600-607.
12. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Cortés M et al. Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2015;17(3):364-369.
13. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(9):985-996.
14. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2222-2231.
15. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65(20):2159-2169.
16. Bennaghmouch N, de Veer AJWM, Bode K et al. Efficacy and Safety of the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Concomitant Aspirin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation* 2018;137(11):1117-1129.
17. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333(2):77-82.
18. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(12):857-865.
19. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB et al., Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368(17): 1585-1593.
20. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(13):1261-1274.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Rehabilitación cardíaca mediante yoga tras un infarto agudo de miocardio: un ensayo aleatorizado



Dorairaj Prabhakaran, DM,^{a,b,c,d,*} Ambalam M. Chandrasekaran, MPH,^a Kalpana Singh, PhD,^a Bishav Mohan, DM,^e Kaushik Chattopadhyay, MPH,^{c,f} Davinder S. Chadha, DM,^g Prakash C. Negi, DM,^h Prabhavathi Bhat, DM,ⁱ Kanchanahalli S. Sadananda, DM,^j Vamadevan S. Ajay, PhD,^{a,b} Kavita Singh, PhD,^a Pradeep A. Praveen, PhD,^{a,k} Raji Devarajan, MSc,^a Dimple Kondal, PhD,^a Divya Soni, MSc,^a Poppy Mallinson, MSc,^c Subhash C. Manchanda, DM,^l Kushal Madan, PhD,^l Alun D. Hughes, PhD,^{m,n} Nishi Chaturvedi, MD,^{m,n} Ian Roberts, PhD,^c Shah Ebrahim, DM,^c Kolli S. Reddy, DM,^b Nikhil Tandon, PhD,^k Stuart Pocock, PhD,^c Ambuj Roy, DM,^k Sanjay Kinra, PhD,^{c,*} en nombre de los investigadores del Yoga-CaRe Trial^y

RESUMEN

ANTECEDENTES Dada la escasez de programas de rehabilitación cardíaca (RC) existentes en la India y su baja introducción en todo el mundo, existe una urgente necesidad de encontrar modelos alternativos de RC que sean de bajo coste y puedan ser una opción para los subgrupos en los que la RC tiene una baja aceptación (por ejemplo, mujeres y ancianos).

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos de la RC mediante yoga (Yoga-CaRe) sobre los eventos cardiovasculares mayores y sobre la salud autoevaluada, en un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado.

MÉTODOS El ensayo se realizó en 24 centros médicos de toda la India. Se reclutó para este estudio a un total de 3.959 pacientes con infarto agudo de miocardio, y la mediana y la duración mínima del seguimiento fueron de 22 y 6 meses, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados de forma individual asignándoles al programa Yoga-CaRe (n = 1.970) o a una asistencia estándar reforzada que incluía recomendaciones de educación sanitaria (n = 1.989). Los criterios principales de valoración fueron los siguientes: 1) primera aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (que incluían la mortalidad por cualquier causa, el infarto de miocardio, el ictus y la hospitalización cardiovascular de urgencia); y 2) estado de salud autoevaluado mediante la escala visual analógica del cuestionario de calidad de vida europea de 5 dimensiones y 5 niveles (*European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level*), a las 12 semanas.

RESULTADOS Se produjeron eventos MACE en 131 (6,7%) pacientes del grupo de Yoga-CaRe y en 146 (7,4%) pacientes del grupo de asistencia estándar reforzada (*hazard ratio* con Yoga-CaRe: 0,90, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,71 a 1,15, p = 0,41). El estado de salud autoevaluado fue de 77 con Yoga-CaRe y de 75,7 en el grupo de asistencia estándar reforzada (diferencia media, ajustada según los valores iniciales, favorable a Yoga-CaRe: 1,5; IC del 95%: 0,5 a 2,5, p = 0,002). En el grupo de Yoga-CaRe hubo una mayor reanudación de las actividades previas al infarto, pero no se observaron diferencias en cuanto a dejar de fumar ni en cuanto a la adherencia a la medicación entre los dos grupos de tratamiento (variables de valoración secundarias).



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

Del ^aCentre for Chronic Disease Control, Nueva Delhi, India; ^bPublic Health Foundation of India, Nueva Delhi, India; ^cLondon School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido; ^dRollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ^eDayanand Medical College, Ludhiana, India; ^fThe University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido; ^gCommand Hospital, Bengaluru, India; ^hIndira Gandhi Medical College, Shimla, India; ⁱSri Jayadeva Institute of Cardiovascular Sciences and Research, Bengaluru, India; ^jSri Jayadeva Institute of Cardiovascular Sciences and Research, Mysuru, India; ^kAll India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India; ^lSir Ganga Ram Hospital, Nueva Delhi, India; ^mMRC Unit for Lifelong Health and Ageing at University College London, Londres, Reino Unido; e ⁿImperial College London, Londres, Reino Unido. * Los Drs.

CONCLUSIONES El programa Yoga-CaRe mejoró el estado de salud autoevaluado y la reanudación de las actividades previas al infarto después de sufrir un infarto agudo de miocardio, pero el ensayo no tuvo la potencia estadística suficiente como para mostrar una diferencia en los MACE. El programa Yoga-CaRe puede ser una opción cuando no se dispone de una RC convencional o esta no resulta aceptable para los pacientes. (*A study on effectiveness of YOGA based cardiac rehabilitation programme in India and United Kingdom*; CTRI/2012/02/002408). (J Am Coll Cardiol 2020;75:1551-61) © 2020 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

La rehabilitación cardíaca es un estándar asistencial tras un infarto agudo de miocardio, con una recomendación de clase I para su uso en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, la American Heart Association y el American College of Cardiology (1,2). Constituye una intervención compleja, en la que intervienen equipos multidisciplinares que proporcionan un entrenamiento de ejercicio, métodos de control del estrés, apoyo psicológico y medidas de prevención secundaria (1,2). Se ha demostrado que los programas de rehabilitación cardíaca mejoran la función, la calidad de vida y la morbilidad cardiovascular (3); sin embargo, la participación en los programas de rehabilitación cardíaca continúa siendo muy variable en todo el mundo (4,5). La infraestructura y los equipos multidisciplinares que son necesarios para la aplicación de estos programas son costosos y no se dispone de ello en los países de renta baja o media, como la India (6,7). En muchos de los países de renta alta, como los Estados Unidos y el Reino Unido, la participación en los programas de rehabilitación cardíaca es baja en algunos subgrupos de población (por ejemplo, ancianos, mujeres, personas con bajos ingresos) (4,5). Existe la posibilidad de que modelos de rehabilitación cardíaca de bajo coste, basados en prácticas tradicionales de interacción entre la mente y el cuerpo (por ejemplo, yoga, tai chi), puedan mejorar la disponibilidad de la rehabilitación cardíaca en los países de renta baja o media y también de que puedan ampliar las opciones para el entrenamiento de ejercicio en los países de renta alta (8-10). A pesar del amplio interés existente y de la agregación *ad hoc* de prácticas de este tipo a los programas de rehabilitación

cardíaca convencionales, no se ha evaluado de manera sólida la efectividad y la seguridad de los programas de rehabilitación cardíaca basados en prácticas tradicionales de interacción entre la mente y el cuerpo.

El yoga es una práctica de este tipo tradicional en la India, que ha alcanzado una popularidad mundial. Combina ejercicios físicos suaves (funcionalidad física) con la respiración y la meditación (funcionalidad psicológica), y fomenta estilos de vida saludables (prevención secundaria), con lo que aborda de forma intrínseca los objetivos clave de la rehabilitación cardíaca (11). En unos pocos ensayos a pequeña escala se han evaluado los beneficios de los programas de rehabilitación cardíaca mediante yoga (es decir, intervenciones de múltiples componentes, que incluyen el yoga como uno de ellos) en pacientes con enfermedad coronaria, y se han observado mejoras en la funcionalidad, la calidad de vida, los factores de riesgo cardiovasculares y el riesgo de recidiva de eventos cardíacos (12-14). Hemos desarrollado de forma sistemática un programa de rehabilitación cardíaca basado en el yoga (Yoga-CaRe) y hemos evaluado su efectividad clínica y su seguridad en un amplio ensayo aleatorizado llevado a cabo en la India.

MÉTODOS

DISEÑO Y SUPERVISIÓN DEL ENSAYO. El protocolo del estudio se ha publicado ya con anterioridad (15). El ensayo se realizó aplicando un diseño PROBE (*Prospective Randomized Open, Blinded-Endpoint*; prospectivo, aleatorizado abierto, con evaluación ciega de los resultados). El

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

EQ-5D-5L = Escala de calidad de vida europea de 5 dimensiones y 5 niveles (*European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level*)

Yoga-CaRe = rehabilitación cardíaca mediante yoga

Prabhakaran y Kinra contribuyeron por igual en este trabajo y diseñaron el estudio y elaboraron la primera versión del documento; tuvieron pleno acceso a las bases de datos del ensayo, tomaron la decisión de presentar el manuscrito para publicación y asumen la responsabilidad de la exactitud de los datos y los análisis, así como de la fidelidad del ensayo al protocolo.

† Los investigadores del ensayo Yoga-CaRe se enumeran en el apéndice del suplemento. Esta investigación fue financiada por el Indian Council for Medical Research, India (ICMR-58/1/9/MRC-ICMR/2009/NCD-II) y el Medical Research Council, Reino Unido (MRC-MR/J000175/1). El Dr. Chaturvedi ha formado parte del Comité de Vigilancia y Seguridad de Datos de AstraZeneca. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 18 de noviembre de 2019; original revisado recibido el 24 de enero de 2020, aceptado el 27 de enero de 2020.

protocolo fue aprobado por los comité de ética de investigación del *Centre for Chronic Disease Control* de Nueva Delhi (India), la *London School of Hygiene & Tropical Medicine* de Londres (Reino Unido) y los centros participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. El ensayo fue financiado por el *Council of Medical Research* de la India y el *Medical Research Council* del Reino Unido, que no tuvieron ninguna intervención en la realización del ensayo ni en la presentación de los resultados.

Todas las funciones del ensayo, incluidas las de aleatorización, recogida y gestión de los datos, monitorización de los centros, validación de los parámetros de valoración (“adjudicación”) y apoyo estadístico, se llevaron a cabo en el *Centre for Chronic Disease Control*. Los datos de seguridad y de eficacia fueron verificados por un comité de vigilancia de datos y seguridad independiente.

POBLACIÓN DEL ENSAYO. El ensayo se llevó a cabo en 24 centros de toda la India. Se consideraron aptos para el estudio los pacientes de entre 18 y 80 años con un infarto agudo de miocardio, en los 14 días siguientes a este, si deseaban y tenían la capacidad de completar el programa de rehabilitación cardíaca hospitalario. El infarto agudo de miocardio se confirmó aplicando la definición de la Organización Mundial de la salud (presencia de síntomas de isquemia y modificaciones del electrocardiograma) o la Tercera Definición Universal del Infarto de Miocardio (elevación de un biomarcador cardíaco, junto con la presencia de síntomas de infarto de miocardio o de modificaciones en el electrocardiograma) (16). Se excluyó a los pacientes que practicaban yoga de forma regular (es decir, > 3 h por semana) o que participaban en otros ensayos clínicos, así como a los que tenían enfermedades que limitaban su esperanza de vida a < 1 año o que, según el criterio del investigador local, era improbable que finalizaran el estudio. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de que se les asignara aleatoriamente, en una relación 1:1, al grupo del Yoga-CaRe o al de la asistencia estándar reforzada. Se realizó una aleatorización por bloques, con estratificación por centros, edad (< 60 o ≥ 60 años) y sexo, mediante un programa informático centralizado, utilizando un sistema de respuesta por Internet interactivo.

INTERVENCIONES. Se ha publicado anteriormente una información detallada del estudio sobre el proceso de desarrollo del programa Yoga-CaRe (17). De forma resumida, el programa Yoga-CaRe se desarrolló mediante un proceso estructurado que comportó revisiones de la literatura (científica y sobre el yoga) y consultas con expertos (por ejemplo de yoga y de rehabilitación cardíaca) con objeto de identificar los ejercicios de yoga más apropiados (seguros y eficaces) para cada componente de un

programa de rehabilitación cardíaca convencional. La propuesta de programa fue examinada detalladamente con expertos en yoga y en rehabilitación cardíaca, se aplicó en un estudio piloto y se perfeccionó de forma iterativa antes de darla por finalizada.

El programa Yoga-CaRe incluyó 13 sesiones de contacto directo distribuidas a lo largo de 12 semanas; la primera sesión se llevó a cabo en las 2 semanas siguientes al evento cardíaco índice. Las 2 primeras sesiones se realizaron de forma individual y las demás se llevaron a cabo en grupos en el hospital. Las sesiones de grupo tuvieron habitualmente una duración de alrededor de 75 minutos e incluyeron un conjunto de ejercicios de yoga suaves, con ejercicios de control de la respiración, meditación y relajación, seguidos de una conversación sobre el estilo de vida y las preocupaciones psicosociales (tablas 1 a 3 del suplemento). El programa permitía el empleo de combinaciones diversas y de una personalización de los ejercicios para adaptarlos a los distintos niveles de forma física de los pacientes. Las sesiones fueron dirigidas por maestros de yoga que habían recibido una capacitación para aplicar el programa Yoga-CaRe. La intervención se estandarizó con la ayuda de un vídeo y un manual de capacitación y con nuevas sesiones de actualización anuales. Se verificó la fidelidad a la intervención mediante la información apropiada obtenida en visitas regulares a los centros y grabaciones en vídeo de un subgrupo de sesiones de Yoga-CaRe elegidas aleatoriamente. Se entregó a los pacientes un folleto de instrucciones y un vídeo en el idioma local, y se les alentó a que practicaran los ejercicios de yoga recomendados en su casa.

Los pacientes del grupo de asistencia estándar reforzada recibieron 3 sesiones de recomendaciones de educación sanitaria con la ayuda de un folleto, distribuidas a lo largo del mismo período de tiempo que las sesiones de Yoga-CaRe. El asesoramiento de educación sanitaria lo proporcionó un miembro diferente del equipo de estudio (es decir, no el maestro de yoga), con objeto de evitar la “contaminación” de los grupos de tratamiento. Ambos grupos de pacientes recibieron la misma asistencia médica disponible para los pacientes en el hospital. Como es habitual en la India, la mayor parte de los centros (n = 19) no ofrecieron ninguna forma de rehabilitación cardíaca.

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ENSAYO. El ensayo tuvo 2 variables principales de valoración: la aparición de un evento cardiovascular adverso mayor durante el seguimiento y el estado de salud autoevaluado a las 12 semanas. Los eventos cardiovasculares adversos mayores fueron la combinación de los eventos de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización cardiovascular de urgencia. Los eventos fueron validados (“adjudicados”) por un comité independiente que no conocía las asignaciones a los

grupos de ensayo, utilizando definiciones estándares especificadas en el protocolo. El estado de salud autoevaluado se estableció mediante la escala visual analógica del cuestionario europeo de calidad de vida *European Quality of Life* (EQ-5D-5L), al que respondieron los pacientes en la situación inicial y a las 12 semanas (18). Especificamos el uso de la escala visual analógica como criterio principal de valoración porque el componente descriptivo del cuestionario EQ-5D-5L carece de una conversión en utilidades para la India.

Las variables de valoración secundarias preespecificadas fueron la reanudación de las actividades previas al infarto, el abandono del tabaco y la adherencia a la medicación a las 12 semanas. La reanudación de las actividades previas al infarto se evaluó mediante el cuestionario del *Reintegration to Normal Living Index* (índice de reintegración a la vida normal), que tiene un rango de puntuaciones que va de 0 a 110, y en el que las puntuaciones más altas indican una mayor integración (19). La adherencia a la medicación prescrita se evaluó mediante preguntas basadas en un instrumento de evaluación estándar (20). El abandono del tabaco se evaluó mediante el consumo de tabaco notificado por el propio paciente en la situación inicial y a las 12 semanas, con el empleo de un cuestionario estándar. Se recogieron datos de seguridad respecto a los eventos adversos graves, es decir, las hospitalizaciones de causa no cardíaca durante el ensayo y cualquier evento adverso aparecido durante las sesiones de Yoga-CaRe.

Otras variables de valoración adicionales analizadas fueron los diversos componentes de los eventos adversos cardíacos mayores, y el componente descriptivo del cuestionario EQ-5D-5L (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/molestias y ansiedad/depresión).

Los resultados de los criterios de valoración del ensayo se recogieron cada 3 meses durante las visitas clínicas ordinarias. En los pacientes que no acudieron a las visitas concertadas en la consulta se realizó un seguimiento mediante una llamada telefónica. Se llevó a cabo un seguimiento de los participantes hasta el final del ensayo, con un periodo mínimo de seguimiento preespecificado de 6 meses (tabla 4 del suplemento).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Era necesaria la inclusión en el estudio de 3.102 pacientes para que el ensayo tuviera una potencia estadística del 80% (con un nivel de significación de 0,05) para detectar una reducción del 20% en las tasas de eventos al comparar los dos grupos de tratamiento, partiendo del supuesto de una tasa global de eventos adversos cardiovasculares del 20% (que era la que se preveía basándose en los datos de registros nacionales) y teniendo en cuenta una posible pérdida del seguimiento del 10% (21). Sobre la base de unos supuestos similares, eran necesarios 808 pacientes para detectar

una diferencia del 5% en el estado de salud autoevaluado indicado en la escala visual analógica del cuestionario EQ-5D-5L. La observación a la mitad del ensayo (diciembre de 2016) de un número de eventos (mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus) inferior al previsto llevó a la inclusión de la hospitalización cardiovascular de urgencia en el criterio de valoración de los eventos adversos cardiovasculares mayores. Dado que no era posible aplicar un mayor aumento del tamaño muestral, el comité de vigilancia de la seguridad y los datos recomendó que se interrumpiera la inclusión al llegar a los 4.000 pacientes y que se continuara el seguimiento después de la presentación de los resultados preliminares que se hace en la presente publicación.

Los análisis principales se llevaron a cabo en el conjunto de todos los participantes aplicando el principio de intención de tratar. Las tasas de eventos cardiovasculares se estimaron con el método de Kaplan-Meier. El seguimiento de los pacientes se censuró el 30 de septiembre de 2018 o bien en el último momento de valoración conocido en el que el paciente no hubiera presentado ningún evento, lo que sucediera antes. Se determinaron los valores de *hazard ratio* para la aparición del primer evento cardiovascular adverso mayor, con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y se compararon las curvas de Kaplan-Meier con una prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se utilizó un análisis de la covarianza para calcular la diferencia media en la escala visual analógica del cuestionario EQ-5D-5L a las 12 semanas, con un ajuste respecto a los valores iniciales. Las variables de valoración secundarias se analizaron con el empleo de modelos de regresión lineales o logísticos. El componente descriptivo del cuestionario EQ-5D-5L se analizó sin conversión a utilidades, sumando los estados de salud (1 a 5; los valores inferiores son los más favorables) de las 5 dimensiones y estimando la diferencia de las medias de los grupos de tratamiento ajustada según los valores iniciales. Calculamos los valores de *hazard ratio* de cada uno de los componentes de los eventos adversos cardiovasculares mayores. Examinamos también los resultados clínicos y la adherencia a la intervención de Yoga-CaRe con una estratificación para los subgrupos clave de los pacientes (edad, sexo y presencia de comorbilidades). Los cambios en cada una de las dimensiones del cuestionario EQ-5D-5L a los 3 meses se analizaron con el empleo de dos enfoques distintos. En primer lugar, aplicando una metodología más sencilla, se comparó la proporción de pacientes que presentaban algún problema y los cambios que se produjeron a los 3 meses. En segundo lugar, clasificamos los cambios en cada una de las dimensiones como ausencia de cambios, mejora o empeoramiento, y aplicamos un modelo de regresión logística multinomial para estimar la diferencia entre los tratamientos.

Para evaluar las consecuencias clínicas de la magnitud del cambio en el estado de salud autoevaluado, clasificamos los resultados obtenidos en la escala visual analógica del cuestionario EQ-5D-5L a las 12 semanas según un modelo previamente descrito (valor ≤ 60 indicativo de un mal estado de salud autoevaluado y valor > 60 indicativo de un buen estado de salud autoevaluado) y un modelo ampliamente aceptado para definir la diferencia mínima clínicamente importante (cambio ≤ 10 puntos indicativo de una ausencia de cambio, aumento de más de 10 puntos a las 12 semanas indicativo de una mejora, y disminución de más de 10 puntos indicativo de un empeoramiento) (22,23). En el primer modelo, la diferencia entre los tratamientos se calculó con el empleo de una regresión logística, aplicando un ajuste respecto a los valores iniciales, y en el segundo modelo utilizando una regresión logística múltiple.

De forma análoga, clasificamos la reanudación de las actividades previas al infarto siguiendo un modelo previamente descrito, tras la estandarización de las puntuaciones hasta un valor máximo de 100 (100 indicativo de una reanudación completa, 60 a 99 indicativo de problemas leves o moderados y < 60 indicativo de una mala reanudación) y estimamos la diferencia entre los tratamientos mediante una regresión logística múltiple (24).

Examinamos los resultados clínicos y la adherencia a la intervención de Yoga-CaRe con una estratificación para los subgrupos clave de los pacientes (por ejemplo, edad, sexo, actividad física y presencia de comorbilidades). Asimismo, examinamos la modificación del efecto en función del centro de estudio. Exploramos los efectos de la adherencia a la intervención comparando los riesgos de eventos adversos cardiovasculares mayores de nueva aparición en los pacientes que se encontraban por encima o por debajo de la media de asistencia a las sesiones de contacto directo o a la práctica individual en el domicilio (utilizando los mismos métodos estadísticos que para la variable de valoración principal). Confirmamos estos resultados dividiendo el tiempo de seguimiento en intervalos semanales y trimestrales, y tratando la asistencia a las sesiones de contacto directo o a la práctica regular en casa como exposiciones de tiempo variable.

RESULTADOS

PACIENTES. De los 6.737 pacientes examinados para determinar si eran aptos para el estudio entre agosto de 2014 y marzo de 2018, un total de 3.959 fueron considerados aptos y se les asignó aleatoriamente la aplicación del programa Yoga-CaRe ($n = 1.970$) o la asistencia estándar reforzada ($n = 1.989$) (véase el diagrama CONSORT en la figura 1 del suplemento). La media de edad de los pacientes incluidos en la aleatorización fue de $53,4 \pm 10,9$ años, y un 14% fueron mujeres. En el momento de ingreso, el 22% de los pacientes tenían antecedentes previos de enfermedad coronaria. Se llevó a cabo una coronariografía en el 80% de los pacientes y en un 61% se realizó una intervención de revascularización durante el ingreso por el episodio índice. Más del 90% de los pacientes estaban siendo tratados con ≤ 2 medicaciones cardiovasculares estándares en el momento del alta hospitalaria. En la tabla 1 se muestran las características de los 2 grupos de tratamiento en la situación inicial.

RESULTADOS CLÍNICOS. Tras la exclusión de 38 pacientes (17 del grupo de Yoga-CaRe y 21 del grupo de asistencia estándar reforzada) con los que no fue posible contactar en modo alguno tras la aleatorización, se dispuso de los datos de 3.921 (99%) pacientes para los análisis. Los pacientes en los que posteriormente se perdió el seguimiento ($n = 48$) y los que retiraron su consentimiento para continuar participando en el estudio ($n = 24$) se incluyeron en los análisis por intención de tratar hasta el momento del último seguimiento disponible. Durante una mediana de seguimiento de 21,6 meses, se registró la aparición de un evento cardiovascular adverso mayor (variable de valoración que incluía la muerte por cualquier causa, el infarto de miocardio no mortal, el ictus no mortal, y la hospitalización cardiovascular de urgencia)

TABLA 1 Características de los participantes en el ensayo en la situación inicial

	Yoga-CaRe (n = 1.970)	Asistencia estándar reforzada (n = 1.989)
Edad, años	53,4 \pm 11,0	53,4 \pm 10,8
Mujeres	271 (13,8)	280 (14,1)
Educación reglada > 10 años	1.154/1.966 (58,7)	1.213/1.986 (61,1)
Antecedentes patológicos al ingreso		
Enfermedad coronaria*	438/1.967 (22,3)	421/1.988 (21,2)
Diabetes mellitus	551/1.962 (28,1)	578/1.988 (29,1)
Hipertensión	591/1.964 (30,1)	571/1.987 (28,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	3/1.969 (0,2)	4/1.988 (0,2)
Enfermedad renal crónica	7/1.960 (0,4)	6/1.880 (0,3)
Ictus	0/1.969 (0)	2/1.988 (0,1)
Consumo de tabaco actual	610/1.967 (31,0)	592/1.986 (29,8)
Consumo de alcohol actual	385/1.968 (19,6)	400/1.985 (20,2)
Inactividad física	1.059/1.966 (53,9)	1078/1.984 (54,3)
Forma de presentación clínica del infarto de miocardio		
Enfermedad multivaso en la coronariografía	647/1.485 (43,6)	672/1.514 (44,4)
Infarto de cara anterior/anterolateral	961/1.684 (57,1)	989/1.710 (57,8)
Elevación del segmento ST	1.478/1.970 (75,0)	1.511/1.988 (76,0)
Tratamiento al alta		
Intervención coronaria percutánea	1.128/1.967 (57,4)	1.156/1.988 (58,2)
Uso de antiagregantes plaquetarios	1.940/1.969 (98,5)	1.960/1.987 (98,6)
Uso de estatinas	1.836/1.969 (93,3)	1.851/1.987 (93,2)
Uso de betabloqueantes	1.233/1.969 (62,6)	1.244/1.987 (62,6)
Uso de inhibidores de la ECA o ARA	1.013/1.969 (51,4)	982/1.987 (49,4)
Estado de salud autoevaluado†	66,3 \pm 17,3	66,7 \pm 17,0

Los valores corresponden a media \pm DE, n (%) o n/N (%). * Diagnóstico de angina o infarto de miocardio o intervención de revascularización. † Escala visual analógica del cuestionario *European Quality of Life* (EQ-5D-5L) (18).
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; Yoga-CaRe = rehabilitación cardíaca mediante yoga.

en 131 pacientes del grupo de Yoga-CaRe y en 146 pacientes del grupo de asistencia estándar reforzada (6,7% frente a 7,4%; *hazard ratio* con el Yoga-CaRe: 0,90, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,71 a 1,15; $p = 0,41$) (tabla 2, figura 1, ilustración central). El estado de salud autoevaluado (escala visual analógica del cuestionario EQ-5D-5L) a las 12 semanas fue de 77 puntos en el grupo de Yoga-CaRe y de 75,7 puntos en el grupo de asistencia estándar reforzada (diferencia de la media, ajustada según los valores iniciales, favorable al programa Yoga-CaRe: 1,50; IC del 95%: 0,53 a 2,48; $p = 0,002$) (tabla 2, ilustración central).

La puntuación de reanudación de las actividades previas al infarto (*Reintegration to Normal Living Index*) a las 12 semanas fue de 88,3 en el grupo de Yoga-CaRe y de 87,0 en el grupo de asistencia estándar reforzada (diferencia de la media, favorable el grupo de Yoga-CaRe: 1,30; IC del 95%: 0,06 a 2,54, $p = 0,039$). No hubo diferencias en cuanto al abandono del tabaco o la adherencia a la medicación a las 12 semanas entre los dos grupos de tratamiento (tabla 2). No se observaron tampoco diferencias en los eventos adversos graves entre los dos grupos de tratamiento, y no se registró ningún evento adverso durante la realización de las sesiones de Yoga-CaRe (tabla 2).

En un análisis no definido en el protocolo de los datos del cuestionario EQ-5D-5L, se observó que el programa Yoga-CaRe redujo la probabilidad de presentar un mal estado de salud autoevaluado a las 12 semanas en mayor medida de lo que lo hizo la asistencia estándar reforzada (*odds ratio*: 0,73; $p < 0,001$). En el segundo modelo, la mejora en 10 puntos del estado de salud autoevaluado fue mayor en el grupo de Yoga-CaRe (cociente de riesgo relativo: 1,26; IC del 95%: 1,10 a 1,46; $p < 0,001$). El grupo de Yoga-CaRe presentó un riesgo inferior a mala reintegración a las 12 semanas (cociente de riesgo relativo: 0,72; IC del 95%: 0,56 a 0,92, $p = 0,001$).

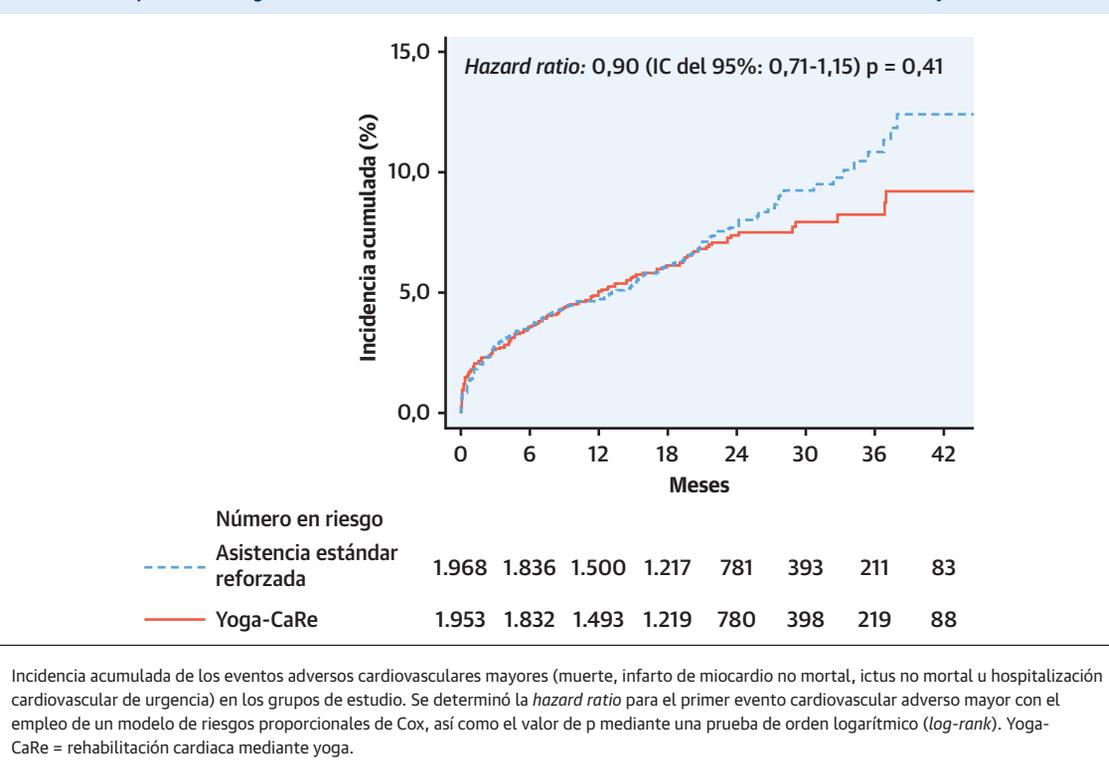
No hubo diferencias entre los tratamientos por lo que respecta a la incidencia de cada uno de los componentes de los eventos adversos cardiovasculares mayores, si bien en el grupo de Yoga-CaRe hubo menos hospitalizaciones cardiovasculares. En los análisis exploratorios de subgrupos, se observaron reducciones superiores del riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares mayores en los pacientes con una cardiopatía coronaria preexistente y en los que no tenían diabetes (figura 2). No observamos ningún indicio de interacción según el centro de estudio ($p = 0,25$). De un total de 13 sesiones con contacto directo, los pacientes del grupo de Yoga-CaRe

TABLA 2 Resultados del estudio

	Yoga-CaRe (n = 1.953)	Asistencia estándar reforzada (n = 1.968)	Variable de efecto	Efecto sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p
Variables de valoración principales					
MACE (muerte, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización cardiovascular de urgencia)*	131 (6,7)	146 (7,4)	<i>Hazard ratio</i>	0,90 (0,71 a 1,15)	0,41
Estado de salud autoevaluado a las 12 semanas†	77,0 ± 16,8	75,7 ± 17,8	Diferencia entre las medias	1,50 (0,53 a 2,48)	0,002
Variables de valoración secundarias					
Reanudación de las actividades previas al infarto al cabo de 12 semanas‡	88,3 ± 18,9	87,0 ± 20,1	Diferencia entre las medias	1,30 (0,06 a 2,54)	0,039
Adherencia a la medicación elevada a las 12 semanas§	1.199 (64,6)	1.210 (64,3)	<i>Odds ratio</i>	1,01 (0,88 a 1,16)	0,88
Abandono del tabaco a las 12 semanas	449 (76,2)	445 (77,5)	<i>Odds ratio</i>	0,93 (0,71 a 1,22)	0,60
Otras variables de valoración					
Muerte por cualquier causa*	77 (3,9)	77 (3,9)	<i>Hazard ratio</i>	1,01 (0,74 a 1,39)	0,95
Infarto de miocardio no mortal*	13 (0,7)	15 (0,8)	<i>Hazard ratio</i>	0,88 (0,42 a 1,84)	0,73
Ictus no mortal*	4 (0,2)	3 (0,2)	<i>Hazard ratio</i>	1,34 (0,30 a 6,00)	0,70
Hospitalización cardiovascular de urgencia*	48 (2,5)	59 (3,0)	<i>Hazard ratio</i>	0,82 (0,56 a 1,20)	0,31
Estado de salud a las 12 semanas¶	6,3 ± 2,9	6,5 ± 3,1	Diferencia entre las medias	0,10 (-0,10 a 0,07)	0,23
Datos de seguridad					
Eventos adversos graves (hospitalizaciones de causa no cardiaca)	24 (1,2)	26 (1,3)	<i>Odds ratio</i>	0,93 (0,53 a 1,63)	0,80

Los valores corresponden a n (%) o media ± DE. * Las tasas de eventos se basaron en estimaciones de Kaplan-Meier en un análisis de tiempo hasta el evento durante el período de seguimiento del estudio (mediana 21,6 meses). Se determinó la *hazard ratio* para el primer evento cardiovascular adverso mayor con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y se calculó el valor de p mediante una prueba de orden logarítmico (*log-rank*). † Estado de salud autoevaluado medido con la escala visual analógica del cuestionario *European Quality of Life* (EQ-5D-5L) (valores de 0-100, en los que un valor más alto indica un resultado mejor) (18). Se utilizó un análisis de la covarianza para calcular la diferencia de la media de calidad de vida entre los grupos de tratamiento a las 12 semanas, con un ajuste respecto a los valores iniciales (n = 1.770 en el grupo de Yoga-CaRe, n = 1.786 en el grupo de asistencia estándar reforzada). ‡ La reanudación de las actividades previas al infarto se midió con el cuestionario *Reintegration to Normal Life Index* (valores de 0-110, en los que un valor más alto indica un resultado mejor) (19). La diferencia entre las medias se calculó con el empleo de una regresión lineal (n = 1.886 en el grupo de Yoga-CaRe, n = 1.923 en el grupo de asistencia estándar reforzada). § La adherencia a la medicación se determinó sumando los distintos elementos del cuestionario de 8 elementos (valores de 0 a 8) y se clasificó en 2 grupos: adherencia alta (puntuación = 0) y adherencia baja (puntuación ≥ 1) (20). Se calculó la *odds ratio* con el empleo de una regresión logística (n = 1.857 en el grupo de Yoga-CaRe, n = 1.881 en el grupo de asistencia estándar reforzada). || El abandono del tabaco se definió por el hecho de dejar de consumir tabaco (en cualquier forma) a las 12 semanas en los pacientes que lo consumían en la situación inicial (n = 589 en el grupo de Yoga-CaRe, n = 574 en el grupo de asistencia estándar reforzada). Se calculó la *odds ratio* con el empleo de una regresión logística. ¶ El estado de salud se calculó sumando las puntuaciones de estado de salud de cada uno de los componentes descriptivos (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor, ansiedad/depresión) del cuestionario *European Quality of Life* (EQ-5D-5L) (valores de 5 a 25). Se utilizó un análisis de la covarianza para calcular la diferencia de la media de estado de salud entre los grupos de tratamiento a las 12 semanas, con un ajuste respecto a los valores iniciales (n = 1.769 en el grupo de Yoga-CaRe, n = 1.791 en el grupo de asistencia estándar reforzada).

IC = intervalo de confianza; MACE = evento cardiovascular adverso mayor; Yoga-CaRe = rehabilitación cardiaca mediante yoga.

FIGURA 1 Comparación del Yoga-CaRe con la asistencia estándar reforzada en cuanto a los eventos cardiovasculares mayores

asistieron a una mediana de 10 (rango intercuartílico: 6 a 13) sesiones; no hubo diferencias en la asistencia a las sesiones de Yoga-CaRe en función del sexo o la edad de los participantes.

El porcentaje de individuos que refirieron algún problema en las diversas dimensiones evaluadas a las 12 semanas se redujo respecto a la situación inicial en los dos grupos, con una disminución mayor en el grupo de Yoga-CaRe. Además, la probabilidad de empeoramiento en cada uno de los dominios fue inferior en el grupo de Yoga-CaRe. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística (tablas 5 a 7 del suplemento).

EFFECTO DE LA ADHERENCIA A LA INTERVENCIÓN (ANÁLISIS EXPLORATORIOS NO ESPECIFICADOS EN EL PROTOCOLO).

Los pacientes que estuvieron por encima de la mediana de asistencia a las sesiones de contacto directo (10 de las 13) o en la práctica personal en el domicilio (más de 30 min al día) presentaron una incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores inferior a la del grupo de asistencia estándar reforzada (figuras 2 y 3 del suplemento). En los análisis en los que se trató la asistencia a las sesiones de contacto directo o la práctica domiciliaria del paciente como exposiciones de tiempo variable, los valores de *hazard ratio* para los pacientes que alcanzaron la mediana del número de sesiones de contacto directo o de tiempo de realización

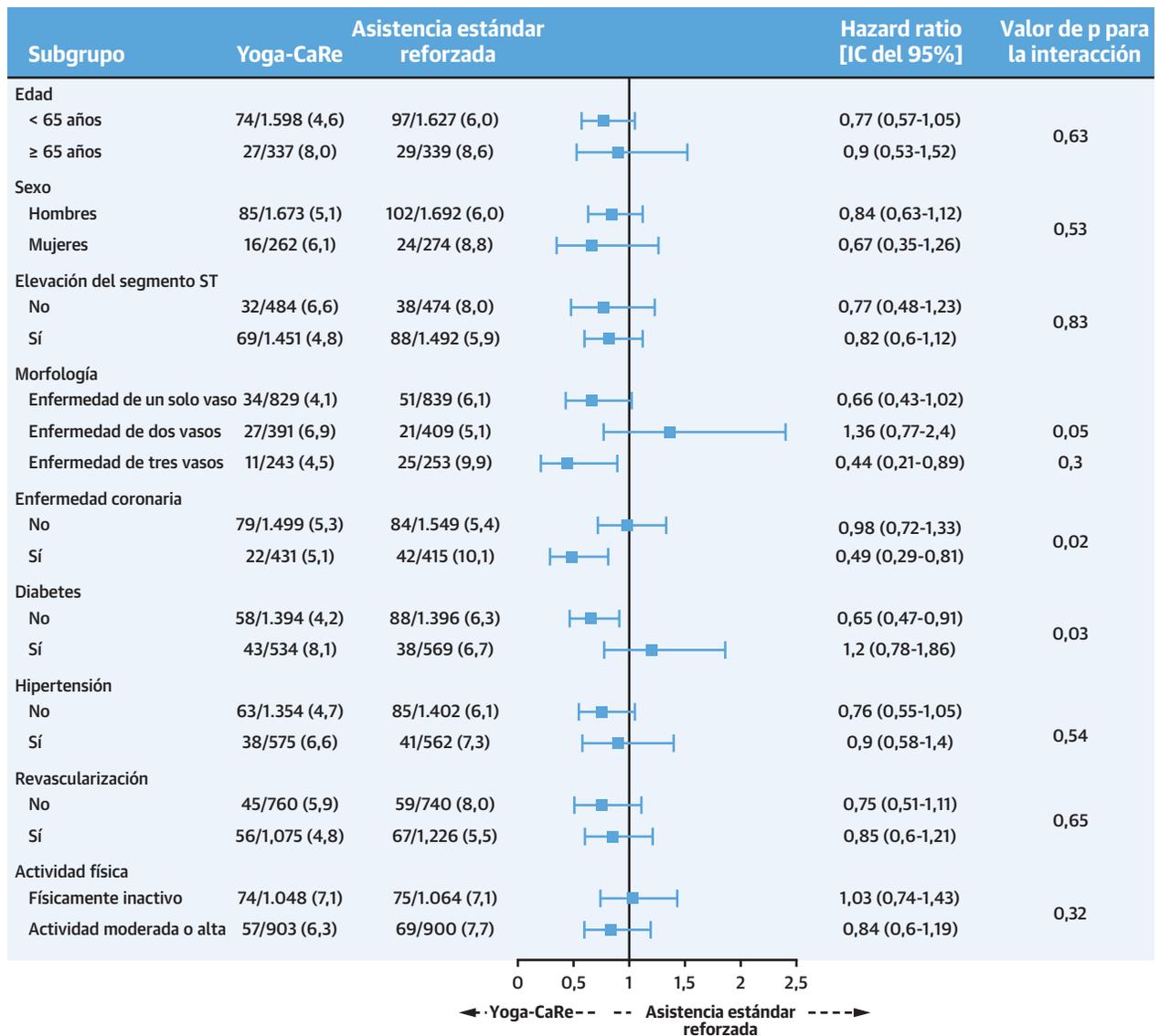
en casa fueron de 0,70 (IC del 95%: 0,53 a 0,93) y 0,64 (IC del 95%: 0,49 a 0,84), respectivamente.

DISCUSIÓN

En este ensayo controlado y aleatorizado se observó que un programa de rehabilitación cardíaca mediante yoga era seguro y eficaz para mejorar la calidad de vida y la reanudación de las actividades previas después de sufrir un infarto agudo de miocardio. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores fue menor en los pacientes que fueron asignados al programa de Yoga-CaRe, pero el estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para mostrar una diferencia en los eventos adversos cardiovasculares mayores.

COMPARACIÓN CON LA INVESTIGACIÓN PREVIA. Se han realizado unos pocos ensayos de pequeño tamaño de la rehabilitación cardíaca mediante yoga, y en ellos se han descrito mejoras de la funcionalidad, la calidad de vida y las recidivas de eventos cardíacos. En el ensayo *Lifestyle Heart Trial* (n = 48), llevado a cabo a finales de la década de 1980, se observó una mejora de los factores de riesgo cardiovascular y una reducción del número total de eventos cardiovasculares y de la necesidad de revascularización a lo largo de un período de seguimiento de 5 años después de un programa de modificación del esti-

FIGURA 2 Valores de *hazard ratio* de los eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización cardiovascular de urgencia) en subgrupos de pacientes clave



Las tasas de eventos se basaron en estimaciones de Kaplan-Meier en un análisis de tiempo hasta el evento durante el período de seguimiento del estudio (mediana 21,6 meses). Se determinó la *hazard ratio* para el primer evento cardiovascular adverso mayor con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y se calculó el valor de p mediante una prueba de orden logarítmico (*log-rank*). IC = intervalo de confianza; Yoga-CaRe = rehabilitación cardiaca mediante yoga.

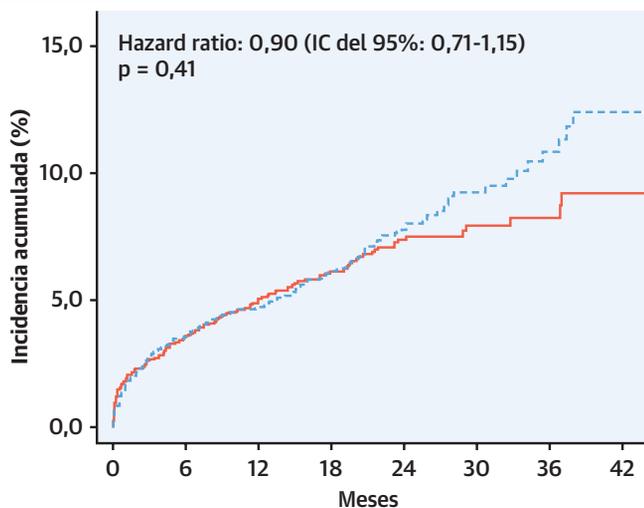
lo de vida que incluyó el uso de yoga (12). En el ensayo *PrimeTime* (n = 28) se observaron mejoras de los parámetros psicosociales de autoeficacia, apoyo social percibido y capacidad de afrontamiento del estrés, después de una intervención de estilo de vida que incluía el yoga (14). En otro ensayo realizado en la India (n = 42), un programa de rehabilitación cardiaca que incluía el empleo de yoga se asoció a reducciones de los factores de riesgo cardiovascular, la necesidad de intervenciones de revascularización y el tamaño de las lesiones ateroscleróticas en la coronariografía realizada al cabo de

1 año, que fueron superiores a las observadas en el grupo de control (13).

Nuestros resultados son coherentes, en general, con los de los ensayos de programas de rehabilitación cardiaca basados en el ejercicio (25,26). La revisión sistemática más reciente de la rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio identificó 63 ensayos (n = 14.486) (3). En los estudios que tenían un seguimiento a medio plazo, la rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio redujo la mortalidad de causa cardiovascular (cociente de riesgos: 0,74; IC del 95%: 0,64 a 0,86) y los ingresos hospitalarios

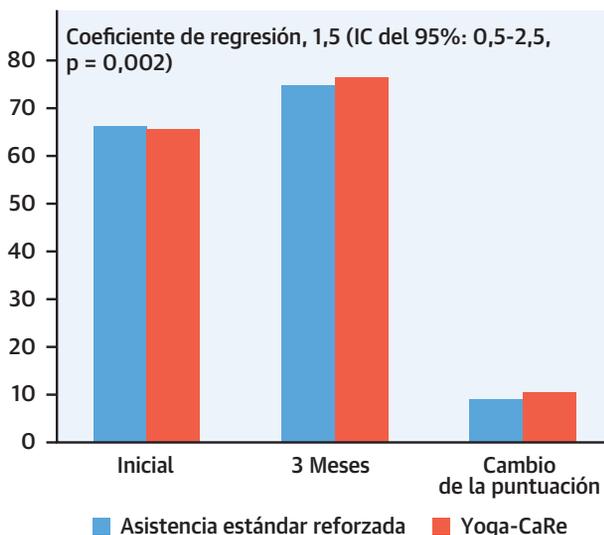
ILUSTRACIÓN CENTRAL Comparación de la rehabilitación cardiaca mediante yoga con la asistencia estándar reforzada en el infarto agudo de miocardio

Variable de valoración principal 1: Eventos adversos cardiovasculares mayores



Número en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42
--- Asistencia estándar reforzada	1.968	1.836	1.500	1.217	781	393	211	83
— Yoga-CaRe	1.953	1.832	1.493	1.219	780	398	219	88

Variable de valoración principal 2: Estado de salud autoevaluado (puntuación de la EQ-VAS)



Eventos adversos cardiovasculares mayores (mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, ictus u hospitalización cardiaca de urgencia) a lo largo de una mediana de seguimiento de 22 meses: Asistencia estándar reforzada - 7,1% frente a Yoga-CaRe - 6,5%
Estado de salud autoevaluado a las 12 semanas: Asistencia estándar reforzada - 75,7 frente a Yoga-CaRe - 77

Prabhakaran, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(13):1551-61.

Incidencia acumulada de los eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización cardiovascular de urgencia) en los grupos de estudio. Las tasas de eventos se basaron en estimaciones de Kaplan-Meier en un análisis de tiempo hasta el evento durante el período de seguimiento del estudio (mediana 21,6 meses). Se determinó la *hazard ratio* para el primer evento cardiovascular adverso mayor con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, así como el valor de p mediante una prueba de orden logarítmico (*log-rank*). El estado de salud autoevaluado se determinó mediante la escala visual analógica del cuestionario *European Quality of Life* (EQ-5D-5L) en la situación inicial y a las 12 semanas. Puntuación del cambio = valor a las 12 semanas menos valor inicial. IC = intervalo de confianza; EQ-VAS = escala visual analógica del cuestionario *European Quality of Life*; Yoga-CaRe = rehabilitación cardiaca mediante yoga.

(cociente de riesgos: 0,82; IC del 95%: 0,70 a 0,96), pero no la mortalidad total ni los infartos de miocardio, en comparación con los pacientes de control sin ejercicio. Se observaron también mejoras del estado de salud autoevaluado en la mayor parte de los ensayos en los que se obtuvieron estos datos (total de 20 ensayos, que en su conjunto tuvieron $n = 5.060$), aunque se utilizaron parámetros de medición muy diversos y los 2 ensayos que emplearon el cuestionario *European Quality of Life* no identificaron una diferencia. En los diversos ensayos individuales, incluidos los 2 más grandes que en conjunto suponían un 30% del total de datos incluidos en la revisión sistemática, no se identificó tampoco una evidencia concluyente respecto a la obtención de un beneficio. En el estudio de la Organización Mundial de la Salud ($N = 3.184$ de Europa) se obtuvo un cociente de riesgos de 0,91 (IC del 95%: 0,75 a 1,10) para la mortalidad total y de 1,10 (IC del 95%: 0,85 a 1,41) para el infarto de miocardio (27), mientras que en el ensayo RAMIT (*Rehabilitation after myocardial infarction trial*) ($N = 1.813$ del Reino Unido) los valores obtenidos fueron de 1,02 (IC del 95%: 0,87 a 1,18) para la mortalidad total y de 0,94 (IC del 95%: 0,63 a 1,39) para el infarto de miocardio, y no se observaron diferencias en el estado de salud autoevaluado medido con la *Short Form 36* (25). Las revisiones de datos observacionales (uso de servicios) de los Estados Unidos confirman los resultados obtenidos en los datos de los ensayos, con un efecto beneficioso continuado de la rehabilitación cardíaca a pesar de las mejoras de la asistencia cardíaca (5,28).

POSIBLES MECANISMOS. Los posibles beneficios aportados por el programa Yoga-CaRe podrían atribuirse en gran parte al hecho de alcanzar los objetivos básicos de los programas de rehabilitación cardíaca convencionales, es decir: proporcionar un programa estructurado de ejercicio y un apoyo para optimizar la funcionalidad física y psicosocial, y mejorar las conductas saludables para retardar la progresión de la enfermedad. Dada la baja intensidad del ejercicio realizado en el programa Yoga-CaRe, se prevé que las mejoras de la capacidad cardíaca y las del estado de ánimo a través de las endorfinas sean inferiores a las del ejercicio aerobio. Por otro lado, cada vez hay más evidencias que sugieren que los movimientos respiratorios, la meditación y la estimulación de receptores propioceptivos con los movimientos de distensión del yoga pueden asociarse a beneficios de salud vascular y mental a través de otras vías, como la estimulación del sistema nervioso parasimpático (por ejemplo, al producir una mejora de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y del tono vascular a través de una mayor sensibilidad de los barorreceptores), la reducción del estrés y sus ulteriores efectos vasculares y endocrinos (que se producen por medio del eje hipotálamo-hipofisario; por

ejemplo, un cortisol más bajo y una reducción de la actividad de renina) y los cambios en los neurotransmisores (por ejemplo, aumento de la serotonina y disminución de la dopamina) que afectan al estado de ánimo y a la autoeficacia (29-33). El grupo de Yoga-CaRe mostró una mayor mejora del estado de salud autoevaluado y de la reintegración en la vida normal, lo cual sugiere que puede actuar, al menos en parte, a través de vías psicosociales, aunque anteriormente se ha descrito una relación bidireccional entre la funcionalidad psicosocial y la física en la rehabilitación cardíaca (34). No observamos diferencias en la adherencia a la medicación ni en el abandono del tabaco entre los grupos de tratamiento. La adherencia a la medicación y el abandono del tabaco fueron relativamente elevados en los dos grupos de tratamiento, lo cual sugiere que las recomendaciones sobre el estilo de vida que se dieron al grupo de control en las sesiones de educación sanitaria pueden haber atenuado los efectos observados de la intervención en estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, al igual que en ensayos clínicos previos de la rehabilitación cardíaca, nuestro estudio tuvo una potencia estadística insuficiente (potencia estadística del estudio del 43% partiendo de los supuestos iniciales) para la variable de valoración combinada, debido a una tasa de eventos inferior a la prevista (3). Esto puede haber sido consecuencia de las mejoras introducidas en la asistencia cardíaca en la India a lo largo de las últimas décadas. En nuestro ensayo, más del 90% de los pacientes estaban siendo tratados con ≤ 2 medicaciones cardiovasculares estándares en el momento del alta hospitalaria. Es posible que el seguimiento previsto de los participantes en el ensayo durante 2 años más aporte una evidencia más concluyente. En segundo lugar, la población incluida en el ensayo fue relativamente joven y estuvo formada predominantemente por varones. Ello puede reflejar, por un lado, la epidemiología local (la media de edad de los pacientes con infarto de miocardio es ~ 10 años inferior en la India) (35) y, por otro, que los clínicos que reclutaron a los pacientes y los propios pacientes y sus familiares fueran reacios a incluir en los ensayos a pacientes ancianos y mujeres (3). Aunque es improbable que esto afecte a la validez interna de los resultados del ensayo, debe tenerse precaución a la hora de generalizar los resultados a pacientes ancianos y mujeres, así como a pacientes de otros países en los que el yoga pueda resultar menos aceptable a los pacientes. Una vez incluidos en el ensayo, no observamos diferencias en la adherencia a la intervención ni en los resultados clínicos en función del grupo de edad o el sexo, lo cual confirma nuestra hipótesis de que los programas de rehabilitación cardíaca mediante yoga podrían contribuir a mejorar la adherencia en las mujeres y los ancianos. En tercer lugar, en la mayoría de los centros no se

disponía de programas de rehabilitación cardíaca convencionales basados en el ejercicio, y no era factible que los introdujéramos como parte del ensayo, lo cual impidió hacer recomendaciones sobre sus beneficios relativos. En cuarto lugar, atendiendo a nuestros objetivos de posible ampliación del uso del programa, evaluamos una intervención de baja intensidad (13 sesiones de contacto directo en vez de las 36 sesiones que tienen muchos de los programas de Estados Unidos) y no tomamos ninguna medida para mejorar la adherencia a la intervención; esto puede haber conducido a una infravaloración de los posibles beneficios del Yoga-CaRe (como sugieren los resultados de los análisis exploratorios). Sin embargo, los resultados de un análisis exploratorio deben interpretarse con precaución, ya que para hacerlo se rompe el grupo aleatorizado y ello puede ser propenso a un sesgo de selección. Por último, la limitación inherente de las herramientas utilizadas para evaluar la calidad de vida y la reanudación de las actividades previas al infarto, como son el efecto techo y la sensibilidad moderada a corto plazo, podrían haber comportado una infravaloración del efecto del programa Yoga-CaRe. Sin embargo, los análisis del estado de salud autoevaluado no definidos en el protocolo, en los que se utilizaron enfoques de variables expresadas en categorías cualitativas siguiendo métodos descritos con anterioridad, proporcionan un marco de referencia hipotético para los efectos beneficiosos del Yoga-CaRe y respaldan la importancia clínica y de salud pública de nuestros resultados.

IMPLICACIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA Y DE POLÍTICA SANITARIA. El Yoga-CaRe tiene el potencial de abordar la necesidad insatisfecha existente en los grupos desfavorecidos en todo el mundo. En los países de renta baja o media, como la India, no se dispone de programas de rehabilitación cardíaca convencionales basados en el ejercicio, ya que la mayor parte de los hospitales no disponen de la infraestructura necesaria y el reclutamiento de equipos multidisciplinarios amplios resulta difícil (6,7). La contratación de un único maestro de yoga, a un coste de aproximadamente 250 dólares estadounidenses al mes (precios de 2018), que está al alcance de la mayoría de los hospitales de tamaño medio de la India, podría satisfacer todas las necesidades de rehabilitación. Se ha estimado que, en la India, cada año sufren un infarto de miocardio aproximadamente 1,5 millones de pacientes, y ello resalta el considerable potencial existente para salvar vidas y reducir la carga económica. En los países de renta alta, como los Estados Unidos y el Reino Unido, la principal dificultad es la baja aceptación y adherencia en ciertos subgrupos (por ejemplo, ancianos, mujeres, pacientes con ingresos bajos). La distancia a las instalaciones de rehabilitación puede ser también un obstáculo para la asistencia en muchos contextos. Dada la falta de comparaciones di-

rectas de la rehabilitación cardíaca mediante yoga y la amplia evidencia existente que respalda su uso, recomendamos que, cuando se disponga de ella, se mantenga la rehabilitación cardíaca convencional basada en el ejercicio como tratamiento de elección, y que el Yoga-CaRe se reserve como opción de tratamiento para pacientes concretos que opten por no participar o no mantengan una buena adherencia a los programas de rehabilitación cardíaca convencionales (4,5). Un ensayo aleatorizado en el que se compare la rehabilitación cardíaca convencional con la realizada mediante yoga podría ser útil para informar las decisiones de la práctica clínica a este respecto.

CONCLUSIONES

Los resultados de ese ensayo ponen de manifiesto que un programa de rehabilitación cardíaca mediante yoga puede mejorar de forma segura el estado de salud autoevaluado y la reanudación de las actividades previas, tras un infarto agudo de miocardio, si bien el ensayo no tuvo la potencia estadística suficiente para aportar una evidencia que respalde una diferencia en los eventos adversos cardiovasculares mayores.

AGRADECIMIENTOS Los autores expresan su agradecimiento a los participantes en el ensayo y a sus familiares, así como al personal de los centros de estudio incluidos los investigadores, los instructores del Yoga-CaRe y los coordinadores que participaron en este ensayo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Dorairaj Prabhakaran, Centre for Chronic Disease Control, Department of Clinical Trials, C1/52, Second floor, Safdarjung Development Area, New Delhi 110016, India. Correo electrónico: dprabhakaran@ccdcindia.org. Twitter:@thePHFI.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES:

La rehabilitación cardíaca mediante yoga es mejor que la ausencia de rehabilitación después de un infarto agudo de miocardio, y mejora el estado de salud autoevaluado y la reanudación de las actividades previas al infarto.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios comparativos a más largo plazo para evaluar la utilidad de la rehabilitación cardíaca mediante yoga en contextos en los que los programas convencionales basados en el ejercicio no estén disponibles o no sean aplicables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
2. Thomas RJ, Balady G, Banka G, et al. 2018 ACC/AHA Clinical performance and quality measures for cardiac rehabilitation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1814-37.
3. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 (1):CD001800.
4. Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Int J Cardiol* 2016;223:436-43.
5. Li S, Fonarow GC, Mukamal K, et al. Sex and racial disparities in cardiac rehabilitation referral at hospital discharge and gaps in long-term mortality. *J Am Heart Assoc* 2018;7(8).
6. Ragupathi L, Stribling J, Yakunina Y, Fuster V, McLaughlin MA, Vedanthan R. Availability, use, and barriers to cardiac rehabilitation in LMIC. *Glob Heart* 2017;12:323-34.e10.
7. Madan K, Babu AS, Contractor A, Sawhney JPS, Prabhakaran D, Gupta R. Cardiac rehabilitation in India. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:543-50.
8. Grace SL, Turk-Adawi KI, Contractor A, et al. Cardiac rehabilitation delivery model for low-resource settings. *Heart* 2016;102:1449-55.
9. Moore SM, Kramer FM. Women's and men's preferences for cardiac rehabilitation program features. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:163-8.
10. Salmoirago-Blotcher E, Wayne PM, Dunsiger S, et al. Tai Chi is a promising exercise option for patients with coronary heart disease declining cardiac rehabilitation. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10).
11. Feuerstein G. *The Deeper Dimension of Yoga: Theory and Practice*. Boston, Massachusetts: Shambhala, 2003.
12. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280:2001-7.
13. Manchanda SC, Narang R, Reddy KS, et al. Retardation of coronary atherosclerosis with yoga lifestyle intervention. *J Assoc Physicians India* 2000;48:687-94.
14. Toobert DJ, Glasgow RE, Radcliffe JL. Physiologic and related behavioral outcomes from the Women's Lifestyle Heart Trial. *Ann Behav Med* 2000;22:1-9.
15. Chandrasekaran AM, Kinra S, Ajay VS, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a Yoga-based Cardiac Rehabilitation (Yoga-CaRe) program following acute myocardial infarction: Study rationale and design of a multi-center randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2019;280: 14-8.
16. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139-46.
17. Chattopadhyay K, Chandrasekaran AM, Praveen PA, et al. Development of a Yoga-Based Cardiac Rehabilitation (Yoga-CaRe) programme for secondary prevention of myocardial infarction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019: 7470184.
18. Schweikert B, Hahmann H, Leidl R. Validation of the EuroQol questionnaire in cardiac rehabilitation. *Heart* 2006;92:62-7.
19. Wood-Dauphinee SL, Opzoomer MA, Williams JI, Marchand B, Spitzer WO. Assessment of global function: The Reintegration to Normal Living Index. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:583-90.
20. Moon SJ, Lee W-Y, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: a systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One* 2017;12:e0187139.
21. Prabhakaran D, Yusuf S, Mehta S, et al. Two-year outcomes in patients admitted with non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the OASIS registry 1 and 2. *Indian Heart J* 2005;57:217-25.
22. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Pedersen SS, et al. The additional value of patient-reported health status in predicting 1-year mortality after invasive coronary procedures: a report from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularisation. *Heart* 2007;93:339-44.
23. Rumsfeld JS, MaWhinney S, McCarthy M, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures, and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. *JAMA* 1999;281:1298-303.
24. Murtezani A, Hundozi H, Gashi S, Osmani T, Krasniqi V, Rama B. Factors associated with reintegration to normal living after stroke. *Med Arh* 2009;63:216-9.
25. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98:637-44.
26. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
27. World Health Organization. *Rehabilitation and Comprehensive Secondary Prevention After Acute Myocardial Infarction*. Copenhagen: EURO Reports and Studies 84, 1983.
28. Martin B-J, Hauer T, Arena R, et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. *Circulation* 2012;126: 677-87.
29. Ross A, Thomas S. The health benefits of yoga and exercise: a review of comparison studies. *J Altern Complement Med* 2010;16:3-12.
30. Christa E, Srivastava P, Chandran DS, et al. Effect of Yoga-based cardiac rehabilitation on heart rate variability: randomized controlled trial in patients post-MI. *Int J Yoga Therap* 2019;29:43-50.
31. Zou L, Sasaki JE, Wei G-X, et al. Effects of mind-body exercises (tai chi/yoga) on heart rate variability parameters and perceived stress: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2018;7: 404.
32. Hendriks T, de Jong J, Cramer H. The effects of yoga on positive mental health among healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2017;23:505-17.
33. Domingues RB. Modern postural yoga as a mental health promoting tool: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2018;31:248-55.
34. Shepherd CW, While AE. Cardiac rehabilitation and quality of life: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2012;49:755-71.
35. Ajay VS, Prabhakaran D. Coronary heart disease in Indians: implications of the INTERHEART study. *Indian J Med Res* 2010;132:561-6.

PALABRAS CLAVE infarto agudo de miocardio, rehabilitación cardíaca, enfermedad arterial coronaria, rehabilitación, prevención secundaria, yoga

APÉNDICE Véase la lista completa de investigadores y miembros de los diversos comités, así como las figuras y tablas del suplemento en la versión *online* del artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Mucho más que un programa de rehabilitación cardíaca: lecciones transversales de un ensayo clínico



Xavier Rossello

Xavier Rossello^{a,b,c}, Onofre Caldés^{a,b}, Vicente Peral^{a,b}

La rehabilitación cardíaca basada en un programa de Yoga ha sido elegantemente evaluada por el Dr Prabhakaran y colaboradores en este artículo publicado en el *Journal of The American College of Cardiology* (JACC) (1). En este ensayo clínico aleatorizado (1), impecablemente diseñado (2), se ha estudiado el efecto que tiene un programa de rehabilitación cardíaca basado en la aplicación sistemática de sesiones de Yoga (grupo intervención) en comparación con un programa estándar de consejo cardiovascular (grupo control), en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio reciente. El efecto se ha medido en términos de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por emergencia cardiovascular), así como en calidad de vida relacionada con la salud autopercibida mediante el cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D). El ensayo fue llevado a cabo en 24 centros de un único país (India) y reclutó un total de 3,959 pacientes (casi 2,000 pacientes por brazo) con un seguimiento medio de 22 meses. El estudio no mostró diferencias en eventos cardiovasculares mayores (7.4% vs 6.7%), si bien presentó una ligera mejoría en el estado de salud autopercibido por los propios pacientes a las 12 semanas. Más allá de la evaluación objetiva de los resultados de este ensayo, el estudio pone de manifiesto varios puntos de interés: (1) la imperiosa necesidad de programas de rehabilitación cardíaca en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio; (2) la utilidad del Yoga para tales fines; (3) la dificultad de demostrar un impacto clínico sobre eventos cardiovasculares clásicos y el imparable uso de *outcomes* de calidad de vida, así como los nuevos dilemas que plantean; y (4) la letra pequeña que siempre subyace en la metodología de un ensayo clínico y las implicaciones que tiene el hecho de hacer modificaciones en el protocolo cuando el ensayo clínico ya está en marcha.

EL CONTEXTO: LA REHABILITACIÓN CARDÍACA DESPUÉS DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La rehabilitación cardíaca post-infarto agudo de miocardio tiene indicación de clase I de acuerdo a las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology*, así como según el *American Heart College y American College of Cardiology* (3, 4). También forma parte de uno de los 20 indicadores de calidad asistencial de todo paciente con infarto agudo de miocardio, de acuerdo a la *Acute Cardiovascular Care Association* (5, 6). La rehabilitación cardíaca es una intervención compleja que va mucho más allá del entrenamiento físico e implica soporte psicosocial, técnicas para manejar el estrés y para mejorar la adherencia al tratamiento de prevención secundaria. A pesar de que los programas de rehabilitación cardíaca han demostrado mejorar la calidad de vida y la morbilidad cardiovascular, su implantación es subóptima y muy variable a nivel mundial (7). Sin ir más lejos, en los registros *EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) study IV y V*, menos del 50% de los pacientes coronarios elegibles participaron en un programa de rehabilitación cardíaca (43% y 34% respectivamente) (7). El *European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey (ECRIS)* de 2010 también mostró que menos de la mitad de los pacientes elegibles en 28 países europeos participaban en programas de rehabilitación cardíaca, con un alto índice de heterogeneidad: menos del 3% en España hasta el 90% en Lituania, con solo 3 países de 28 superando el 50% (8). Las barreras a la implementación de dichos programas son objeto de debate y se pueden dividir entre aquellas relacionadas con el paciente, el médico tratante o el sistema de salud (7). En cualquier caso, este estudio pone de manifiesto la necesidad de dichos programas en un contexto en el que las intervenciones sobre estilos de vida están ganando

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España; ^b Grupo de investigación de Fisiopatología y Terapéutica Cardiovascular, Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma, España; ^c Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

peso y ya se está incluso planteando si algunas de las medicaciones relacionadas con la prevención secundaria deberían tomarse de por vida, cuando los ensayos clínicos solo tiene seguimientos de eventos que raramente superan los 5 años y en realidad sólo han demostrado beneficio clínico durante esa ventana de seguimiento (9).

LA INTERVENCIÓN: YOGA-BASED CARDIAC REHABILITATION (YOGA-CARE) PROGRAM

El Yoga es una disciplina física y mental tradicional que promueve estilos de vida saludables y por tanto aborda de manera inherente los objetivos fundamentales de la rehabilitación cardíaca. A pesar de que ya había algo de evidencia proveniente de ensayos clínicos pequeños (1, 10), este es el primer ensayo que prueba a gran escala la eficacia de un programa de rehabilitación basado en Yoga. Si bien los autores presuponen un mecanismo fisiopatológico beneficioso basado en un programa estructurado de ejercicio, maximizando el soporte psicosocial y modificando estilos de vida, dichos mecanismos parecen cuanto menos remotos o indirectos a tenor de los resultados arrojados por el ensayo clínico (1).

EL OUTCOME: MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES VS CALIDAD DE VIDA

El efecto de la intervención de este ensayo se midió en términos de reducción de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por emergencia cardiovascular), tras un seguimiento de 12 meses, así como en términos de mejoría de calidad de vida, estudiada mediante una escala analógica visual de 0 a 100 que forma parte del EQ-5D y que se medía 12 semanas después del infarto.

Existe un consenso generalizado en que los beneficios obtenidos como consecuencia de las intervenciones médicas no deben valorarse teniendo en cuenta únicamente el tiempo de supervivencia sin eventos cardiovasculares, sino también la calidad de vida de los sujetos durante ese mismo tiempo, una vez superado el evento índice (en este caso, el infarto). Además, dada la dificultad de demostrar beneficios clínicos en términos de mortalidad y reducción de eventos cardiovasculares, el impacto de un tratamiento sobre la calidad de vida o sintomatología se está incorporando como un *outcome* relevante en estudios clínicos recientes (11, 12). La calidad de vida es un objetivo de salud que está adquiriendo cada vez mayor importancia y ha comenzado a utilizarse como medida de resultados mediante cuestionarios como el SF-36 (Short Form-36) (13) o el propio EQ-5D (14, 15). Sin embargo, con la incorporación de estos nuevos *outcomes*, surgen nuevas dudas: ¿es clínicamente relevante un

cremento estadísticamente significativo de 1.5 puntos en una escala de 0 a 100? (1) Resulta francamente dudoso. Los autores proponen un punto de corte en >60 (como indicador de buena salud) y ≤60 (como indicador de salud pobre), si bien al dicotomizar la variable resultado se pierde gran parte de las propiedades que provee una escala ordinal, y que permite ordenar en más de dos categorías un estado de salud. Es necesario un mayor conocimiento sobre este tipo de instrumentos que miden la calidad de vida para poder valorar cuando el efecto de un tratamiento es clínicamente relevante y cuando no lo es, más allá de cuando una *p* baja del umbral de 0.05.

LA METODOLOGÍA: ¿SON ADECUADOS LOS CAMBIOS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA?

Según los cálculos preliminares de tamaño muestral del Dr Prabhakaran y colaboradores (1), 3,102 pacientes era suficientes para detectar una reducción de eventos del 20% tras la aplicación del programa de rehabilitación basado en sesiones de Yoga. Dada el bajo porcentaje de eventos registrados a mitad de ensayo clínico, se decidió añadir un *outcome* más (hospitalización por emergencia cardiovascular) al compuesto que previamente estaba establecido (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal). Finalmente, tras evaluar los resultados preliminares, el *Data Safety Monitoring Committee* decidió suspender la inclusión de pacientes y cerrar el estudio. Estos giros argumentales resaltan algunas cuestiones: ¿es realista asumir una reducción de eventos cardiovasculares del 20% en el contexto actual? Seguramente, no lo es. Hoy en día los infartos son reperfundidos en tiempos récord, son monitorizados en todo momento, reciben una doble antiagregación más potente y además, reciben una prevención secundaria más optimizada, si cabe (16, 17). Demostrar una mejoría en eventos clínicos en pacientes infartados es muy exigente desde el punto de vista estadístico y del cálculo del tamaño muestral, y parece improbable que una intervención no farmacológica de 12 semanas pudiera tener tal efecto biológico. Por otro lado, ¿es razonable hacer cambios sustanciales en el protocolo de ensayos clínicos que están en marcha? La experiencia previa obliga a tomar una posición flexible. En algunos ensayos eso se demostró como algo sensato. Por ejemplo, en el exitoso ensayo clínico *Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial* (PARADIGM-HF), se realizó una modificación en el reclutamiento de pacientes, que inicialmente necesitaban una fracción de eyección menor o igual al 40%, cambiándose a mitad de estudio por una menor o igual al

35% (18). Quizás, sin hacer más restrictiva la población elegible, no se hubiera puesto de manifiesto de una manera tan vigorosa el efecto beneficioso del LCZ696. En el mismo sentido, en el ensayo clínico *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)*, se añadió como *outcome* co-primario la mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca al ya predefinido como primario de eventos cardiovasculares mayores (19), resultando el añadido como significativo y el predefinido como no significativo. Sin este cambio, la intervención testada en un ensayo clínico de millones de dólares de coste y que involucró más de 8,000 pacientes, hubiera podido ser interpretada como fútil, cuando en realidad presentaba un beneficio en un *outcome* clínicamente relevante. Sin embargo, a pesar de estas exitosas experiencias, los cambios de protocolo en lo que se refiere a *outcomes* no siempre son positivos. En el caso del artículo que estamos editorializando, el hecho de añadir hospitalización por emergencia cardiovascular fue seguramente un desacierto. En primer lugar, era altamente improbable que esa modificación fuera a cambiar el resultado, ya que cuesta elucidar un mecanismo fisiopatológico por el que las sesiones de Yoga pudieran reducir las hospitalizaciones por emergencias cardiovasculares. En segundo lugar, no se recomienda que las intervenciones que son clínicamente dirigidas (en inglés *clinically driven interventions*) formen parte de *outcomes* compuestos primarios, en los que

eventos que no requieren de la intervención médica, son más objetivables y representan por norma una mayor severidad (mortalidad de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal, en este caso). Añadir intervenciones clínicamente dirigidas acostumbra a diluir más el *outcome* (20), como también lo hace ir sumando *outcomes* cada vez más “blandos”.

CONCLUSIONES

El ensayo clínico publicado por el Dr Prabhakaran y colaboradores en JACC (1), nos ha demostrado que un programa de rehabilitación basado en Yoga no tiene un impacto significativo sobre un *outcome* combinado de mortalidad y eventos cardiovasculares, sin embargo sí parece tener un efecto beneficioso en términos de mejora de calidad de vida (o estado de salud autopercebido). Además, nos ha permitido recalcar la precaria situación de los programas de rehabilitación cardíaca y la imperiosa necesidad de su implantación a gran escala. También nos ha enseñado la pujante relevancia del uso de *outcomes* de calidad de vida, así como la dificultad ante la que nos encontramos cuando queremos elucidar en qué punto un cambio en el estado de salud autopercebido en clínicamente relevante. Finalmente, este estudio nos ha permitido profundizar en las implicaciones que tiene el hecho de hacer modificaciones en el protocolo cuando el ensayo clínico ya está en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prabhakaran D, Chandrasekaran AM, Singh K, et al. Yoga-Based Cardiac Rehabilitation After Acute Myocardial Infarction: A Randomized Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:1551-1561.
2. Chandrasekaran AM, Kinra S, Ajay VS, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a Yoga-based Cardiac Rehabilitation (Yoga-CaRe) program following acute myocardial infarction: Study rationale and design of a multi-center randomized controlled trial. *Int. J. Cardiol.* 2019;280:14-18.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2017;39:119-177.
4. Thomas RJ, Balady G, Banka G, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:1814-1837.
5. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* 2017;10:34-59.
6. Rossello X, Medina J, Pocock S, et al. Assessment of quality indicators for acute myocardial infarction management in 28 countries and use of composite quality indicators for benchmarking. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* 2020;204887262091185.
7. Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;2047487320924912. doi: 10.1177/2047487320924912.
8. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2010;17:410-418.
9. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1273-1285.
10. Lavie CJ, Pack QR, Levine GN. Expanding Traditional Cardiac Rehabilitation in the 21st Century. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:1562-1564.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1995-2008.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1609-1620.
13. Rossello X, Pujadas S, Serra A, et al. Assessment of Inducible Myocardial Ischemia, Quality of Life, and Functional Status After Successful Percutaneous Revascularization in Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am. J. Cardiol.* 2016;117:720-726.
14. Pocock SJ, Huo Y, Van de Werf F, et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* 2017;204887261771963.
15. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König H-H, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur. Heart J.* 2009;30:436-43.
16. Leong DP, McMurray JJV, Joseph PG, Yusuf S. From ACE Inhibitors/ARBs to ARNIs in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 2/5). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74:683-698.
17. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1273-1285.
18. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nephrilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:993-1004.
19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:11-22.
20. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Statistical Controversies in Reporting of Clinical Trials: Part 2 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:2648-62.

PRESENTE Y FUTURO

PERSPECTIVAS DEL CONSEJO DE JACC

Evaluación para el trasplante de corazón y el implante de un DAVI



Perspectivas del Consejo de JACC

Maya Guglin, MD, PhD,^a Mark J. Zucker, MD,^b Barry A. Borlaug, MD,^c Erin Breen, RN,^d Joseph Cleveland, MD,^e Maryl R. Johnson, MD,^f Gurusher S. Panjra, MD,^g Jignesh K. Patel, MD, PhD,^h Randall C. Starling, MD, MPH,ⁱ Biykem Bozkurt, MD, PhD,^j en nombre del Consejo de Liderazgo y la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del ACC

RESUMEN

La remisión de los pacientes en el momento oportuno para el trasplante o el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda desempeña un papel clave en la obtención de resultados favorables en los pacientes con una insuficiencia cardíaca avanzada. No obstante, esta evaluación suele realizarse en centros de insuficiencia cardíaca avanzada y no es visible para los médicos que remiten a los pacientes. Los objetivos de esta revisión son explicar el proceso de toma de decisión para la selección de los candidatos al uso de tratamientos avanzados y describir las posibles repercusiones de un nuevo algoritmo de asignación de órganos en la toma de decisiones de los centros. En este documento se abordan en primer lugar los signos de la insuficiencia cardíaca avanzada, centrándose específicamente en la importancia del síndrome de bajo gasto cardíaco como manifestación clave de la insuficiencia cardíaca avanzada, y luego se resume la evaluación mediante un proceso en 3 etapas que aborda las siguientes cuestiones: 1) ¿Está indicado el trasplante o el implante de un dispositivo de asistencia duradero? 2) ¿Hay contraindicaciones para una u otra intervención? 3) ¿De qué forma puede tomarse la decisión de optar por el trasplante o por el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda si ambos tratamientos avanzados están indicados y no hay contraindicaciones? (J Am Coll Cardiol 2020;75:1471-87) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

La asistencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada puede resultar difícil, no solo a causa de la enfermedad subyacente, sino también por la presencia de múltiples comorbilidades en estos pacientes. La aplicación del tratamiento médico

según las guías y el control de las causas reversibles (como las arritmias y los trastornos de la conducción cardíaca, las estenosis coronarias, las lesiones valvulares, etc.) resultan con frecuencia difíciles en los pacientes que se encuentran en la clase funcional IV de la *New*



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

Las opiniones expresadas en este artículo por el Consejo de Liderazgo y la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del American College of Cardiology no reflejan necesariamente las opiniones del Journal of the American College of Cardiology o del American College of Cardiology.

De la ^aIndiana University School of Medicine, Krannert Institute of Cardiology, Indianapolis, Indiana; ^bRutgers University–New Jersey Medical School, Newark, New Jersey; ^cDepartment of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota; ^dDepartment of Medicine/Cardiology, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC; ^eDepartment of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Center, Aurora, Colorado; ^fUniversity of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin; ^gDivision of Cardiology, Department of Medicine, George Washington University, Washington, DC; ^hSmidt Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, California; ⁱSection of Heart Failure & Transplantation, Kaufman Center for Heart Failure, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio; y ^jMichael E. DeBakey VA Medical Center and Section of Cardiology, Winters Center for Heart Failure, Cardiovascular Research Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 15 de octubre de 2019; original revisado recibido el 2 de enero de 2020, aceptado el 7 de enero de 2020.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACM** = asistencia circulatoria mecánica**CCA** = cardiopatía congénita del adulto**CICAT** = centro de insuficiencia cardiaca avanzada y trasplante**DAV** = dispositivo de asistencia ventricular**IC** = insuficiencia cardiaca**ICF_{Er}** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida**DAVI** = dispositivo de asistencia ventricular izquierda**NYHA** = New York Heart Association**PTD** = presión telediastólica**RVP** = resistencia vascular pulmonar**VD** = ventricular derecho**VI** = ventricular izquierdo**VS** = volumen sistólico**VTD** = volumen telediastólico

York Heart Association (NYHA), estadio de enfermedad D del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA). Cuando el tratamiento médico pasa a ser insuficiente, las únicas opciones para la prolongación útil de la vida son la asistencia circulatoria mecánica (ACM) y el trasplante de corazón.

Aunque se da por supuesto que todos los cardiólogos y la mayor parte de los especialistas en medicina interna son conscientes de que los pacientes con una IC avanzada deben ser remitidos a un centro de trasplante o ACM, es frecuente que la remisión de los pacientes a estos centros se retrase, a veces hasta más allá del punto en el que el paciente deja de ser apto para una u otra intervención. Además, aunque las indicaciones para el uso de tratamientos avanzados no han cambiado mucho a lo largo de los años, las restricciones debidas a la edad y las contraindicaciones han pasado a ser

menos estrictas y pueden variar entre distintos centros. Como consecuencia de ello, los clínicos pueden no ser conocedores de los criterios actuales respecto a qué pacientes deben ser remitidos a tratamientos avanzados para la IC y en qué momento debe hacerse.

Varias organizaciones de prestigio han descrito el proceso de evaluación para el trasplante o el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), entre ellas la *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT) (1-3) y los artículos específicos en que se ha abordado la evolución del paradigma (4). Lamentablemente, los documentos de guía del proceso carecen de uniformidad: en la guía de la ISHLT, la inclusión en lista de espera para el trasplante de corazón se basa principalmente en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonares, mientras que en la revisión de 2018 del esquema de asignación de la *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN), los criterios para definir las situaciones más urgentes se centran en la necesidad de ACM y en la gravedad del compromiso hemodinámico. Por consiguiente, el proceso global puede resultar difícil de comprender de un modo claro para los médicos que remiten a los pacientes. Así pues, la presente revisión tiene 2 objetivos principales (**ilustración central**): 1) eliminar el “velo de misterio” existente respecto al proceso de evaluación para el trasplante y el implante de un DAVI y presentar a los cardiólogos generales y los clínicos de atención primaria un abordaje claro de la toma de decisiones respecto al establecimiento de que un paciente es candidato a estos tratamientos; y 2) hallar una base común y armonizar los diferentes documentos que aportan una guía para el proceso de evaluación.

PUNTOS CLAVE

- La evaluación para un trasplante o para el implante de un DAVI es un proceso evolutivo que debe ser transparente para los profesionales que remiten a los pacientes.
- El proceso de evaluación está estructurado para establecer que el paciente es apto para el trasplante o el implante de un DAVI; descartar la presencia de contraindicaciones; y elegir entre el trasplante o un soporte circulatorio a largo plazo.
- La presencia de un síndrome de bajo gasto cardiaco constituye una indicación principal para el trasplante o el implante de un DAVI, con algunas excepciones.
- La remisión del paciente en el momento oportuno es clave para la obtención de buenos resultados con el trasplante o el implante de un DAVI.

La esencia del proceso de evaluación puede resumirse en 3 etapas principales: 1) ¿Está indicado el trasplante o el implante de un DAVI? 2) ¿Hay alguna contraindicación? 3) Si se considera que el paciente es candidato a un trasplante, ¿cuándo debe contemplarse la posible conveniencia de usar un DAVI implantable como tratamiento puente para un trasplante? Si se considera que el paciente no es candidato a un trasplante, ¿puede aportarle de todos modos un beneficio el uso de un DAVI a largo plazo y es apto el paciente para ello?

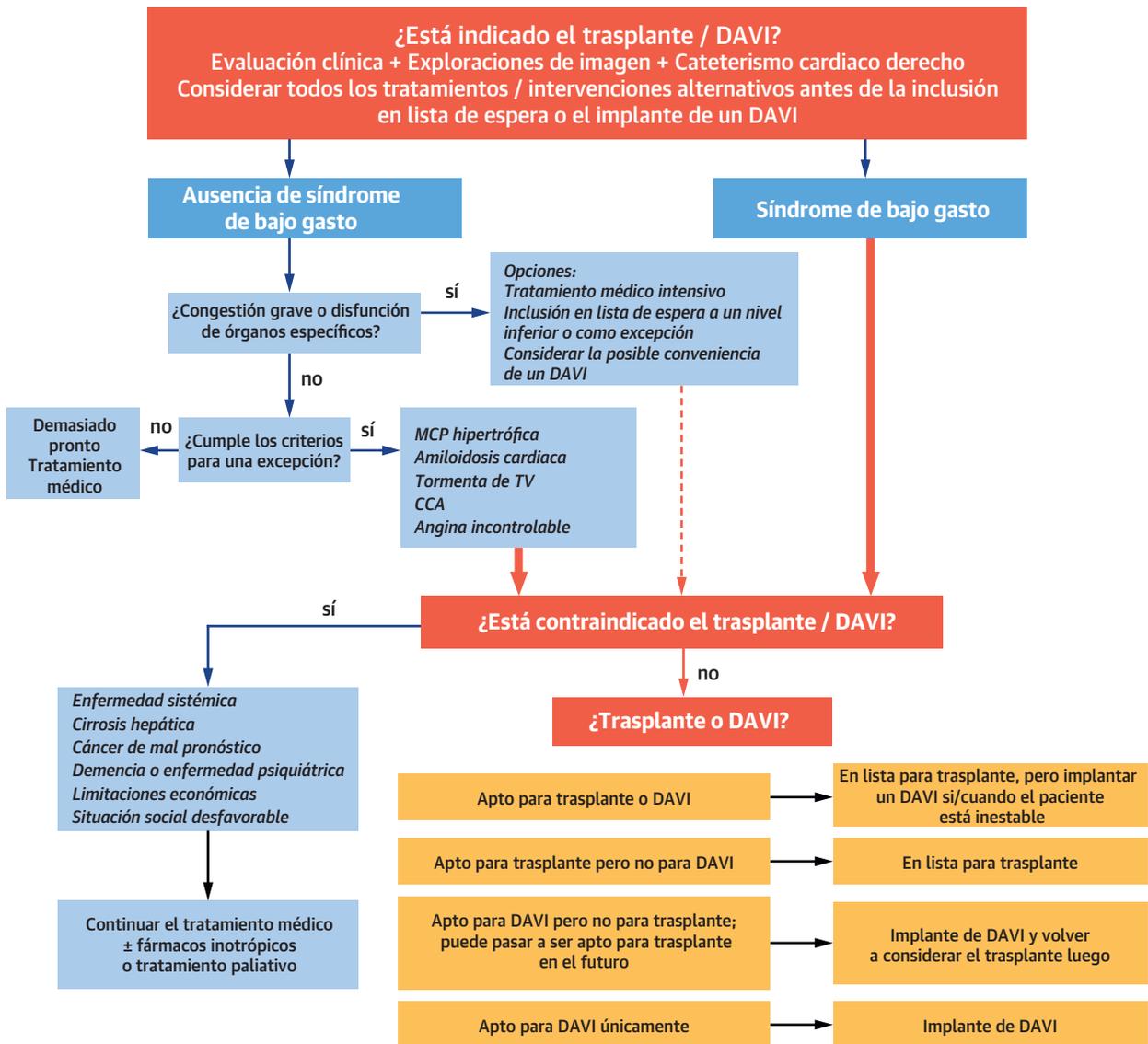
En la presente revisión analizamos tan solo el abordaje de los pacientes adultos. El análisis de los pacientes pediátricos remitidos a estos tratamientos queda fuera del ámbito de este artículo.

DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Como consecuencia de la introducción de nuevos fármacos, la mejora de las técnicas quirúrgicas y las intervenciones basadas en el empleo de dispositivos, el número de pacientes que viven con un cierto grado de IC continúa incrementándose. En los Estados Unidos, la prevalencia global estimada de la IC con fracción de eyección reducida (ICF_{Er}) en la población adulta, extrapolada a partir de los datos del Censo de Estados Unidos de 2010, es de 3,1 millones.

El número exacto de pacientes con un estadio de enfermedad C de ACC/AHA (clase funcional IIIB de la NYHA) o con un estadio D (clase funcional IV de la NYHA) es más difícil de calcular, pero tomando como base las estimacio-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Centro de insuficiencia cardiaca avanzada: toma de decisiones



Guglin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(12):1471-87.

El proceso que se lleva a cabo en el centro de IC avanzada consta de 3 partes: identificar las indicaciones para el trasplante de corazón y/o para el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), descartar la existencia de contraindicaciones y decidir la estrategia: proceder a la inclusión en la lista de espera, proceder al implante de un DAVI, continuar con el tratamiento o aplicar cuidados paliativos. En los 2 últimos casos, el paciente puede ser remitido de nuevo al centro de origen o puede ser tratado conjuntamente por ambos equipos. CCA = cardiopatía congénita del adulto; MCP = miocardiopatía; TV = taquicardia ventricular.

nes del Olmsted County, Minnesota, las cifras van de 93.600 a 124.800 y de 15.600 a 156.000, respectivamente (5). La clase funcional IIIB de la NYHA está definida de una forma vaga en la literatura, pero incluye a pacientes muy sintomáticos con un ejercicio mínimo, aunque no tan graves como los de la clase IV (6). Estas estimaciones son coherentes con la de otros estudios en los que se ha descrito que la población adulta de Estados Unidos con IC avanzada (estadío D de ACC/AHA) oscila entre 100.000 y

300.000 (7,8). Lamentablemente, incluso con el tratamiento actual, la mortalidad estimada a 1 año continúa siendo de un 33% para la IC en estadío D (9).

La incidencia anual de nuevos eventos de IC por 1.000 sujetos aumenta con cada década de edad, independientemente del sexo y la raza. Aunque se ven afectados ambos sexos, la incidencia de la ICFER es mayor en los hombres, y la de la IC con fracción de eyección conservada es más alta en las mujeres (5). La mayor parte de los

registros de trasplantes de corazón e implantes de DAVI revelan por lo general que > 80% de los pacientes receptores son hombres.

En la actualidad, el trasplante de corazón continúa siendo el tratamiento definitivo para la IC en estadio terminal, por lo que respecta a la reducción de la mortalidad y la mejora de la calidad de vida. Lamentablemente, la repercusión epidemiológica que tiene esta intervención es trivial, ya que tan solo se llevan a cabo unos 3.000 trasplantes al año en los Estados Unidos y alrededor de 5.000 en todo el mundo. Además, a pesar de los avances que se han realizado en otros aspectos del tratamiento de la IC, no ha habido ningún aumento significativo en el número de corazones de donantes (como mínimo hasta hace poco, en que se ha observado un pequeño aumento, probablemente relacionado con la epidemia de consumo de opioides y la ampliación del uso de corazones de donantes con hepatitis C) (10). Aun así, el enorme número de pacientes que viven con una IC en fase terminal ha conducido a un gran desbalance entre la oferta y la demanda.

A lo largo de los últimos 30 años, los DAVI han evolucionado de los dispositivos extracorpóreos y pulsátiles para un uso a corto plazo, que contenían válvulas y elementos mecánicos, a los dispositivos intracorpóreos, de flujo centrífugo, más pequeños, que se emplean en la actualidad. Como consecuencia de ello, durante el período de 10 años comprendido entre 2009 y 2019, ha habido un incremento de aproximadamente 10 veces en la tasa de implantes de DAVI. Sin duda alguna, la determinación de qué pacientes con una IC avanzada son candidatos apropiados para los tratamientos quirúrgicos y de cuándo debe remitirse a estos pacientes evolucionará a medida que los especialistas en IC adquieran más experiencia en el tratamiento de esos pacientes y en el uso de los nuevos dispositivos de bombeo.

SUPERVIVENCIA CON EL TRASPLANTE EN COMPARACIÓN CON EL IMPLANTE DE UN DAVI

Aunque las tasas de supervivencia a corto plazo con el apoyo de un DAVI se aproximan a las de la supervivencia después de un trasplante de corazón, los resultados a largo plazo continúan siendo favorables al trasplante. Se han realizado relativamente pocos ensayos de comparación de la seguridad y la eficacia de los dispositivos de ACM con las del trasplante de corazón. En los pacientes aptos para un trasplante, parece haber un equilibrio entre el trasplante de corazón y el implante de un DAVI por lo que respecta a la supervivencia posoperatoria a 1 año (11).

La revisión más reciente de esta cuestión es la de un metanálisis de 2018 en el que se incluyeron 8 estudios y se realizó un análisis de 7.957 pacientes. Las estimaciones agrupadas no mostraron diferencias en la mortalidad

a 1 año entre las estrategias de tratamiento (12). No resultó extraño que estos resultados fueran coherentes con los de la revisión retrospectiva de 7.298 pacientes de la base de datos de la *United Network for Organ Sharing* en la que los investigadores no observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con un apoyo de DAVI y los que recibieron corazones de donante marginales. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 89% y del 85% tanto en la cohorte de DAVI como en la de corazones de donante marginales (13). En el ensayo clínico MOMENTUM 3 (*Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3*) recientemente publicado, las tasas de supervivencia a 1 y 2 años con el dispositivo HeartMate 3 (Abbott, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos) fueron del 86,6% y el 79,0%, lo cual es coherente con los resultados del metanálisis y se sitúa a un nivel competitivo con el trasplante (14).

Naturalmente, la cuestión real que se plantea no es la supervivencia a 2 años sino la supervivencia a largo plazo, que no se ha definido todavía. La mejora de los resultados a corto plazo con el dispositivo HeartMate 3 proporciona una mejor opción para los pacientes que no alcanzan las características óptimas para ser candidatos a un trasplante. Además, dado que el nuevo esquema de asignación de la OPTN da prioridad ahora a los pacientes en estado crítico y que están en tratamiento transitorio con un dispositivo de asistencia, esto podría prolongar los tiempos de espera para el trasplante en los pacientes tratados con un DAVI sin sufrir complicaciones.

El perfeccionamiento de la selección de los pacientes, las mejoras de la técnica quirúrgica y la protección del miocardio, la disponibilidad de mejores fármacos inmunosupresores y antimicrobianos y el uso de la biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho (VD) y las pruebas de determinación del perfil de expresión técnica para identificar el rechazo del aloinjerto han conducido a una mediana de supervivencia excelente, de 12,2 años, después del trasplante de corazón (15). La media de supervivencia con el apoyo de un DAVI de flujo continuo, sin incluir el dispositivo HeartMate 3, es de 7,1 años (16), y se producen más hospitalizaciones después del implante de un DAVI que después de un trasplante de corazón. En consecuencia, actualmente, la supervivencia a largo plazo y la supervivencia sin eventos son mejores después del trasplante en comparación con lo que se observa con la ACM. Además, mientras no se llegue a que los dispositivos sean totalmente implantables, persistirá el riesgo de infección y de daños en el mecanismo de transmisión, a pesar de que en la actualidad los DAVI tienen unas tasas de trombosis de las bombas y de ictus más bajas. Lamentablemente, aunque el suministro de DAVI y de otras bombas artificiales es controlado por la industria, la reglamentación y las aseguradoras, y puede ajustarse en función de

las necesidades, el suministro de corazones de donantes tiene una limitación natural y ello comporta la necesidad obvia de estar seguros de que, en nuestro proceso de toma de decisiones, los pacientes que se consideran candidatos a un trasplante de corazón son aquellos en los que es probable que se obtengan buenos resultados.

MOMENTO ADECUADO PARA LA REMISIÓN DEL PACIENTE A LA EVALUACIÓN

Con la mejora de la supervivencia y la calidad de vida que se ha producido tanto con los implantes de DAVI como los trasplantes de corazón, es importante que en todos los pacientes con síntomas residuales o continuados de IC se contemple la posible conveniencia de una remisión a un centro de insuficiencia cardiaca avanzada y trasplante (CICAT), a menos que haya comorbilidades irreversibles o una fragilidad irresoluble (17). Esto es de aplicación, específicamente, a los pacientes ambulatorios con una IC avanzada que tienen un riesgo especialmente alto de progresión de la enfermedad, la cual, sin un abordaje apropiado, puede hacer que dejen de ser aptos para el uso de las terapias avanzadas (18).

La remisión del paciente a un CICAT garantiza también una evaluación continuada del riesgo, la educación sanitaria del paciente, la posibilidad de participación en ensayos clínicos de investigación y una explicación abierta del pronóstico. Este último punto tiene especial importancia, ya que los pacientes tienden a infravalorar el riesgo de un mal resultado, en comparación con lo que hacen los profesionales de la salud (19).

Resulta crucial comprender que la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal, la disfunción hepática, la fragilidad, la caquexia, la disfunción VD y una hipertensión pulmonar fija, no deben impedir la remisión del paciente a la evaluación. No es infrecuente que muchos de estos trastornos sean reversibles. No obstante, las opciones de tratamiento y la supervivencia a largo plazo continúan siendo más altas cuando el paciente es remitido antes de que aparezca un daño orgánico específico.

Lamentablemente, la evaluación exacta del pronóstico resulta difícil, y no hay ninguna variable clínica, hemodinámica o analítica, exploración ni puntuación de riesgo que pueda establecerlo por sí sola con exactitud. Aunque no existen guías específicas y hay una falta de evidencia respecto al momento óptimo para la remisión de los pacientes a un CICAT, en un documento de consenso de expertos recientemente publicado, se sugieren ciertas situaciones que deben motivar la remisión del paciente (18).

Aunque hay diversas herramientas pronósticas (tabla 1) que son útiles para la estratificación del riesgo, dichas herramientas son más apropiadas para un uso en un CICAT que para el empleo por parte del cardiólogo general (20). El médico de atención primaria debe basarse en variables

TABLA 1. Marcadores clínicos, bioquímicos, de imagen y hemodinámicos, y marcadores de puntuación de riesgo para la insuficiencia cardiaca avanzada

Categoría	Signos
Clínicos	Shock cardiogénico > 1 hospitalización por IC en los últimos 6 meses Clase funcional III o IV de la NYHA Intolerancia al tratamiento médico indicado en las guías Aumento de dosis de diuréticos Mal resultado en la prueba de estrés metabólico o en la prueba de la marcha de 6 min Falta de respuesta a la terapia de resincronización cardiaca Caquexia, pérdida de peso involuntaria Mala calidad de vida según el <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> o el <i>Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire</i>
Bioquímicos	Aumento del nitrógeno de urea en sangre y/o la creatinina Hiponatremia Péptido natriurético tipo B elevado Anemia Bilirrubina creciente Albúmina baja
De diagnóstico por la imagen	Fracción de eyección ventricular izquierda baja Aumento gradual de las dimensiones del ventrículo izquierdo Disfunción ventricular derecha Insuficiencia valvular de moderada a grave Vena cava inferior dilatada sin variación respiratoria
Hemodinámicos	Bajo gasto cardiaco/índice cardiaco Saturación arterial pulmonar reducida Presión de llenado ventricular derecho o izquierdo elevada Presiones pulmonares elevadas Supervivencia predicha por el modelo de IC de Seattle < 80% a 1 año
Modificado con permiso de Crespo-Leiro et al. (25) IC = insuficiencia cardiaca; NYHA = New York Heart Association.	

sencillas, de fácil acceso y disponibles de manera universal. En un documento de consenso recientemente publicado sobre la asistencia de los pacientes con IC, se identificó con un sencillo acrónimo en inglés, *I NEED HELP* ("necesito ayuda") (tabla 2), que enumera las variables que deben motivar la remisión del paciente (21). En la tabla 2, hemos cambiado el criterio sugerido inicialmente de una fracción de eyección ventricular izquierda (VI) de < 20% por el de < 25%, porque pensamos que con este valor debe contemplarse ya la posible evaluación de los pacientes para un uso de tratamientos avanzados.

EL BAJO GASTO CARDIACO COMO CARACTERÍSTICA CLAVE DE LA FASE AVANZADA DE LA IC

En los pacientes que se encuentran en la clase funcional III de la NYHA o en el estadio de insuficiencia cardíaca C

TABLA 2. Signos simplificados que deben llevar a remitir a un paciente a un centro de IC avanzada

I	Inotropos	Necesidad previa o continuada de dobutamina, milrinona, dopamina o levosimendán
N	Clase de NYHA / péptidos natriuréticos	Clase funcional III/IV de la NYHA persistente y/o valor elevado de BNP o NT-proBNP
E	Disfunción de órganos específicos	Agravamiento de la disfunción renal o hepática
E	Fracción de eyección	Fracción de eyección muy baja (< 25%)
D	Descargas de desfibrilador	Descargas de desfibrilador repetidas apropiadas
H	Hospitalizaciones	Como mínimo 1 hospitalización por IC en los últimos 12 meses
E	Edema / aumento del tratamiento diurético	Sobrecarga de líquidos persistente y/o aumento de las necesidades de diuréticos
L	PA baja (low)	PA uniformemente baja (sistólica < 90 a 100 mm Hg)
p	Medicaciones pronósticas	Imposibilidad de aumentar (o necesidad de reducir/retirar) los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, ARNI o ARM

Modificado con permiso de Baumwol (21).

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARNI = inhibidor de receptores de angiotensina y neprilísina; BNP = péptido natriurético tipo B; PA = presión arterial; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

de ACC/AHA, el cuadro clínico está dominado habitualmente por la congestión. Prácticamente la totalidad de las hospitalizaciones por IC durante esta etapa se producen a causa de la sobrecarga de volumen (los pacientes están “encharcados”) (22). No es hasta que los pacientes con una ICfer han presentado una progresión hasta el estadio D, cuando se manifiesta una reducción de volumen sistólico (VS), acompañada a menudo de una mayor dilatación del VI (**figura 1**). Esto se debe a un deterioro progresivo de la función sistólica del VI, que se asocia con frecuencia a diversos grados de insuficiencia mitral funcional, lo cual empeora aún más el VS expulsado. Es de destacar que puede haber diferencias individuales en la progresión hemodinámica de la ICfer, y que los parámetros hemodinámicos anormales no son los únicos factores determinantes de la gravedad de la IC.

Como referencia, la fracción de eyección se define como el cociente entre el VS del VI y el volumen telediastólico (VTD) del VI. En los pacientes asintomáticos con una ICfer en estadio B de ACC/AHA, la reducción de la fracción de eyección VI se debe fundamentalmente a un aumento del VTD del VI, a pesar de que el VS sea generalmente normal (**figura 1**). En los pacientes sintomáticos en estadio C, la reducción de la fracción de eyección es causada nuevamente por el aumento del VTD. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con los pacientes en estadio B, estos pacientes presentan también una presión telediastólica (PTD) VI elevada, que afecta a las presiones pulmonares, la función del corazón derecho y la congestión venosa sistémica, y ello explica la limitación progresiva de la capacidad de ejercicio. Asimismo, aunque el gasto cardiaco suele ser normal en reposo en los pacientes en estadio C, es característico que no muestre un aumento apropiado en las condiciones de estrés del ejercicio (**figura 1**). Así pues, no es de extrañar que la base del tratamiento de la IC en estadio C sean los diuréticos destinados a atenuar la congestión (reducción de la PTD), lo cual permite una reducción de las presiones arteriales pulmonares, la presencia de menos síntomas,

una reducción de la frecuencia de las hospitalizaciones y una progresión más lenta a fases más avanzadas. Los antagonistas neurohormonales, que se ha demostrado que prolongan la supervivencia, se emplean también para fomentar el remodelado inverso (reducción del VTD) o como mínimo para prevenir la progresión (VTD estable). Durante este estadio, la congestión puede producirse con una frecuencia creciente y hay una resistencia creciente a los fármacos diuréticos, a menudo con una disminución de la función renal, a pesar de un gasto cardiaco en reposo que no muestra una reducción grave cuando se determina después de la descongestión. Con el paso del tiempo, la enfermedad progresa a su fase terminal.

Los signos y síntomas que se reflejan en la regla mnemotécnica en inglés de *I NEED HELP* como factores que deben motivar la remisión a una evaluación para el trasplante (como el deterioro del estado funcional, la necesidad de fármacos inotrópicos, la aparición de hipotensión y la incapacidad de aumentar o mantener fármacos que antes eran bien tolerados) apuntan en la misma dirección, por lo que respecta a la aparición de una IC en estadio terminal. Este estadio tiene unas características diferentes, una evolución diferente, y requiere un tratamiento diferente.

En la guía de ACC/AHA de 2013 (17) se hace referencia a la definición de IC avanzada de la guía previa de 2009 de la *Heart Failure Society of America*: “pacientes con una IC realmente resistente al tratamiento, que podrían ser aptos para el empleo de estrategias de tratamiento avanzado especializadas, como la ACM, las intervenciones para facilitar la extracción de líquido, las infusiones continuas de fármacos inotrópicos o el trasplante de corazón u otras técnicas quirúrgicas innovadoras o experimentales, o bien una asistencia para el final de la vida, como el ingreso en un centro de cuidados terminales” (23).

La Sociedad Europea de Cardiología define la IC avanzada como un conjunto de características que incluyen la clase funcional III o IV de la NYHA, una fracción de eyección

ción baja, una presión enclavada y una presión auricular derecha elevadas, hospitalizaciones frecuentes, aumento del péptido natriurético de tipo B, retención de líquidos y un consumo máximo de oxígeno bajo en la prueba de estrés (24). El documento de posicionamiento más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología actualiza los criterios sin introducir modificaciones importantes (25).

En todas las definiciones falta el reconocimiento de que la IC avanzada requiere estrategias de tratamiento diferentes por la sencilla razón de que un componente clave en muchos de los pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad es la disminución del flujo anterógrado que define el síndrome de bajo gasto cardíaco.

En el estadio D, la reducción del VS se hace evidente, y a menudo se acompaña de una mayor dilatación del VI (26,27) (**figura 1**). Este deterioro progresivo de la función sistólica del VI se asocia con frecuencia a diversos grados de insuficiencia mitral funcional, que deterioran aún más el VS anterógrado. A su vez, la disminución del VS desencadena una activación adicional neurohormonal y del sistema nervioso autónomo y una taquicardia compensatoria. La activación neurohormonal conduce a una retención de sodio y agua, un aumento de la PTD y una sobrecarga del corazón derecho, lo cual interfiere en mayor medida con el llenado diastólico y la función sistólica del VI. A medida que progresa este proceso, la reducción del gasto cardíaco y del VS inducido por el ejercicio, que pueden medirse objetivamente en forma de una reducción del consumo máximo de oxígeno y un deterioro de la eficiencia ventilatoria (28), se ponen de manifiesto también en reposo. Finalmente, se observa una reducción de la presión arterial sistémica cuando los mecanismos adaptativos dejan de ser capaces de compensar la pérdida de la función cardíaca (17), y los pacientes dejan de ser capaces de tolerar los antagonistas neurohormonales convencionales (29). Hay pacientes en los que está claramente justificado que se considere cuidadosamente la posible conveniencia de utilizar tratamientos avanzados, incluido el implante de un DAVI y el trasplante de corazón. Sin embargo, es importante recordar que cualquier paciente con una IC avanzada en el que se prediga un pronóstico peor que el que hay después de un trasplante de corazón o un tratamiento con un DAVI puede seguir siendo candidato a la aplicación de los tratamientos avanzados. Los pacientes con una arritmia ventricular incontrolable, una cardiopatía congénita del adulto (CCA) o una miocardiopatía restrictiva se encuentran en esta categoría.

Así pues, en la primera etapa del proceso de evaluación para el trasplante o el implante de un DAVI, debe responderse a la siguiente pregunta: ¿es el pronóstico del paciente con el tratamiento médico que tolera lo suficientemente malo como para que deba contemplarse la

posibilidad de aplicar tratamientos avanzados? En otras palabras, ¿está indicado el trasplante de corazón o el implante de un DAVI?

PROCESO DE EVALUACIÓN

¿ESTÁ INDICADO EL TRASPLANTE DE CORAZÓN O EL IMPLANTE DE UN DAVI (ES NECESARIA UNA ASISTENCIA MECÁNICA DEL CORAZÓN O SU SUSTITUCIÓN)?

Como se ha indicado antes, varios documentos describen los procesos de evaluación para el trasplante de corazón y la ACM. La guía de la ISHLT de 2006 sitúa los datos de la prueba de estrés cardiorrespiratoria y las puntuaciones de evaluación del riesgo en la vanguardia del proceso de inclusión en las listas de espera (30). Los signos y síntomas de IC avanzada, que se han descrito antes, son esenciales ya que determinan el mal pronóstico. Aunque gran parte de esta labor la realizan los profesionales de la salud que remiten al paciente, es preciso llevar a cabo una reevaluación por parte del equipo de IC avanzada, con objeto de optimizar la selección de los candidatos y reducir al mínimo la posibilidad de error. Algunas herramientas son más apropiadas para el uso por parte de centros de IC avanzada, ya que la interpretación de los resultados depende de la experiencia y el conocimiento experto. Estas herramientas incluyen fundamentalmente una evaluación hemodinámica invasiva y pruebas de estrés cardiorrespiratorio.

En los documentos publicados anteriormente, el papel de los datos hemodinámicos obtenidos en el cateterismo cardíaco derecho se limitaba a la determinación de la presencia, gravedad y reversibilidad de la hipertensión pulmonar (30). La guía de la ISHLT de 2013 sobre el tratamiento con DAVI no avala tampoco ningún criterio hemodinámico específico que deba cumplirse, pero se subraya la necesidad de determinar si el paciente es candidato a un trasplante de corazón antes de considerar la posible conveniencia de implantar un DAVI (1).

A diferencia de la guía de la ISHLT sobre el empleo de DAVI, los criterios para definir a los pacientes candidatos a un trasplante de corazón de la OPTN que entraron en vigor en 2018 dan prioridad al compromiso hemodinámico y a la necesidad de una ACM. Aunque los centros de trasplante pueden incluir pacientes en la lista de espera según su propio juicio, en la actualidad se exige el cumplimiento de unos criterios hemodinámicos estrictos para incluir a un paciente en una determinada situación en la lista. Se establecen 6 situaciones activas, que se comentan más adelante de forma detallada en este documento. Los pacientes pueden ser asignados a las 2 situaciones de máxima prioridad si ya están siendo tratados con medidas de apoyo con algún tipo de circulación mecánica (como un oxigenador extracorpóreo de membrana o un dispositivo de asistencia ventricular [DAV], un balón de

contrapulsación intraaórtico, etc.) o si presentan una taquicardia ventricular incontrolable.

Anteriormente, los pacientes hospitalizados que recibían tratamiento con dosis altas de fármacos inotrópicos y requerían una monitorización hemodinámica con un catéter de Swan-Ganz podían ser incluidos en la lista de espera en una situación de máxima prioridad. Con las políticas actuales, tan solo pueden incluirse en la lista en la situación 3, y únicamente si se cumplen los siguientes criterios hemodinámicos: 1) presión arterial sistólica < 90 mm Hg; 2) índice cardiaco < 1,8 l/min/m² sin uso de fármacos inotrópicos en un plazo de 7 días o bien < 2,0 l/min/m² con fármacos inotrópicos o ACM; y 3) presión capilar pulmonar enclavada > 15 mm Hg.

Para prolongar la situación 3, un programa debe demostrar que en un paciente no pueden retirarse los fármacos inotrópicos ya que los intentos de hacerlo en un plazo de 48 h respecto al momento en que expire la inclusión en esa situación han dado lugar a uno de los siguientes resultados: 1) índice cardiaco < 2,2 l/min/m² con el empleo del tratamiento médico actual; 2) índice cardiaco < 2,2 l/min/m² durante la reducción de la dosis de la medicación inotrópica; 3) aumento de la creatinina sérica en un 20% por encima del valor inmediatamente previo a la reducción de la dosis de la medicación inotrópica y en un plazo de 24 horas respecto a ella; 4) aumento del lactato arterial hasta > 2,5 mmol/l durante la reducción de la dosis; y 5) saturación de oxígeno venosa mixta < 50% medida con el empleo de un catéter venoso central.

Los pacientes que reciben tratamiento con fármacos inotrópicos domiciliariamente, que antes se consideraban aptos para una situación de segunda prioridad, se consideran ahora tan solo de situación 4. Así pues, se pone de manifiesto que, con el paradigma actual, las evaluaciones para el trasplante tienen que incluir generalmente un cateterismo cardiaco derecho con objeto de responder a las siguientes preguntas: ¿hay un bajo gasto cardiaco? ¿es el corazón tan débil que requiere un apoyo o un reemplazo (**ilustración central**)? Si la respuesta es negativa, los pacientes candidatos pueden ser incluidos de todas formas en la lista de espera, pero su prioridad será menor.

Naturalmente, todos los datos clínicos, analíticos y de exploraciones de imagen son examinados detalladamente en el centro de IC avanzada. Todos los trastornos potencialmente reversibles deben abordarse adecuadamente (ablación de una fibrilación auricular persistente o de extrasístoles ventriculares frecuentes, resincronización cardiaca en presencia de un bloqueo de rama izquierda del haz o estimulación VD obligada, corrección de la insuficiencia mitral y la estenosis aórtica graves, revascularización en la enfermedad arterial coronaria, etc.).

Los pacientes que tienen un gasto cardiaco normal pero presentan otras manifestaciones propias de una IC avanzada, principalmente una congestión grave resisten-

te al tratamiento con disfunción de órganos específicos, requieren una consideración especial. Estos pacientes pueden estar muy cerca de necesitar un trasplante o el implante de un DAVI. De hecho, una determinación única del índice cardiaco puede ser errónea, por lo que puede estar justificado repetir las pruebas. Cabe contemplar varias opciones, incluido el tratamiento médico intensivo, que puede ser diferente del utilizado en el centro que ha remitido al paciente. Los pacientes que continúan estando clínicamente inestables a pesar de todos los esfuerzos realizados deben ser objeto de una vigilancia estrecha, a pesar de que el gasto cardiaco esté preservado pero con presencia de congestión, y la función de órganos específicos puede pasar a ser lábil. La inclusión en lista de espera para un trasplante electivo, en situación 6 (la de menor prioridad), la vigilancia mediante cateterismo cardiaco derecho o el implante de un DAVI a un nivel de 4 a 6 en la escala INTERMACS es una opción a explorar, con un diálogo detallado y una toma de decisión compartida.

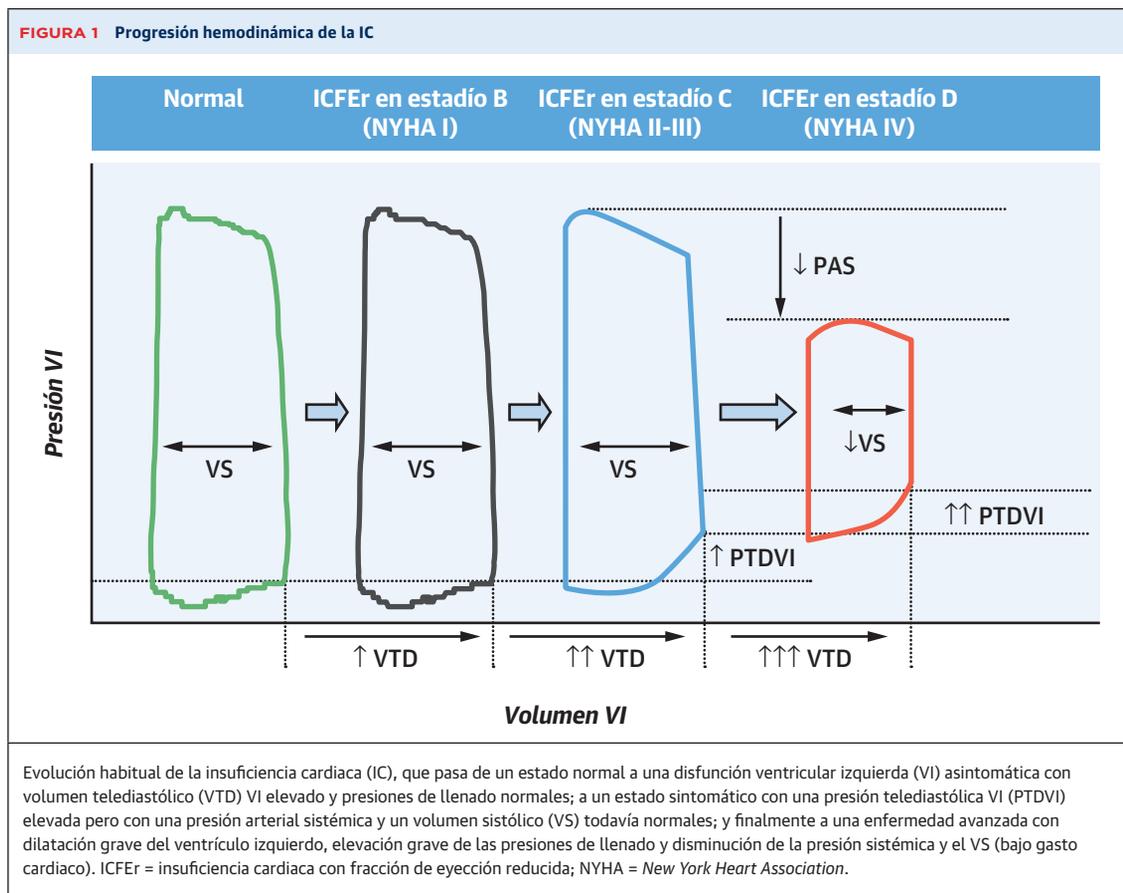
La prueba de esfuerzo y la determinación del consumo máximo de oxígeno se consideran esenciales en la evaluación de los pacientes con IC. Se parte del supuesto de que la relación entre el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno durante el ejercicio es lineal (31). Así pues, en la mayor parte de los pacientes con gasto cardiaco reducido los resultados de la prueba de esfuerzo serán anormales. Hay excepciones en las que la capacidad de ejercicio y/o el gasto cardiaco de un paciente pueden estar preservados; esto es infrecuente y puede requerir un examen especializado (por ejemplo, pacientes de trasplante cardiaco con una enfermedad coronaria grave y angina incontrolable y sin opciones de revascularización, miocardiopatía restrictiva como la amiloidosis con gasto cardiaco preservado, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía congénita del adulto, tumores cardiacos benignos y unos pocos trastornos más).

Una vez establecidas las indicaciones para el trasplante de corazón, el proceso de evaluación pasa a la etapa siguiente: consideración de las posibles contraindicaciones.

¿HAY CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE?

Es importante apreciar que los límites exactos de la contraindicación no se han establecido científicamente y que se prevé que varíen según la práctica clínica de cada centro, y también que el fundamento para considerar a un paciente no apto se basa en la integración de más de una contraindicación relativa con mucha más frecuencia que en una única contraindicación absoluta.

Las enfermedades sistémicas que comportan una baja supervivencia, como las enfermedades del tejido conjuntivo avanzadas, la amiloidosis sistémica, los cánceres metastásicos o agresivos y la cirrosis hepática, comportan generalmente que se excluya a los pacientes de la consideración del posible uso de un tratamiento avanzado. Sin



embargo, en la mayor parte de los casos, la decisión respecto a si el paciente es o no candidato al tratamiento no es sencilla y requiere una evaluación cuidadosa.

Edad. Dado que la edad del receptor continúa siendo un factor predictivo potente de la mortalidad después del trasplante (32), generalmente se reserva el trasplante de corazón para los pacientes más jóvenes. La mayoría de los programas se atienen al criterio de 70 años de edad como límite superior para la inclusión en lista de espera, aunque no hay una regla absoluta al respecto. En una reciente encuesta *online*, el 83,7% de los programas indicaron que aplicaban una contraindicación absoluta para el trasplante de corazón a los pacientes de más de 80 años de edad (33). Al mismo tiempo, alrededor del 14% de los DAVI se implantan a pacientes de más de 70 años, y su supervivencia hasta los 2 años no fue significativamente diferente de la observada en pacientes de menor edad (65% frente a 70%) (34). Con independencia de que se aplique o no un límite específico de edad cronológica para la exclusión, los pacientes de > 70 años presentan a menudo una carga sustancial de otras comorbilidades. Al igual que ocurre cuando se contemplan otras intervenciones de cirugía mayor, la menor resistencia de los pacientes de

mayor edad puede hacerse más evidente después de que la primera complicación posoperatoria conduzca a una cascada de deterioro de su estado. El sistema de apoyo disponible puede verse también más amenazado cuando depende de un cónyuge de edad avanzada.

Nutrición y obesidad. Tanto el mal estado nutricional (caquexia) como la obesidad se asocian a un mal resultado. La mortalidad a 5 años puede aumentar al doble en los pacientes obesos en comparación con los pacientes de peso normal (35,36). En muchos programas se limita la posibilidad de que un paciente sea candidato a un trasplante a aquellos que tienen un índice de masa corporal < 35 kg/m². Sin embargo, estos mismos programas no establecen necesariamente un límite del índice de masa corporal para el implante de un DAVI. Los pacientes obesos a los que se aplica una asistencia circulatoria mediante un DAVI tienen una supervivencia similar a la de los receptores de un DAV no obesos (37). En los pacientes con obesidad patológica, las intervenciones de cirugía bariátrica, como la banda gástrica, pueden practicarse de forma segura en pacientes a los que se ha implantado un DAVI o incluso de forma simultánea a dicho implante (38,39).

Fragilidad. La fragilidad, es decir, el descenso de la reserva fisiológica, tiene una prevalencia elevada en los pacientes con una IC avanzada y se asocia a un aumento de la mortalidad y a un mal resultado clínico. La evaluación de la fragilidad incluye el empleo de una o varias herramientas, como el fenotipo de fragilidad de Fried, la fuerza de prensión manual y la prueba de velocidad de la marcha. El fenotipo de fragilidad de Fried se basa en 5 dominios (agotamiento, fuerza de prensión o debilidad, movilidad, poco apetito o pérdida de peso involuntaria y actividad física); cada dominio se puntúa como 0 o 1. Una puntuación superior a 3 se asocia a la fragilidad. La adición de pruebas cognitivas aumenta la sensibilidad en la predicción de los resultados a corto y a largo plazo después del implante de un DAVI. Las complicaciones postoperatorias, como la mortalidad, la duración del uso de un respirador, la estancia en el hospital, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y el tiempo transcurrido hasta el alta se ven afectados adversamente por la fragilidad (40). Se ha demostrado que la prensión manual es un parámetro especialmente eficaz como predictor de la supervivencia (41). La evaluación de la fragilidad está pasando a ser un elemento estándar de referencia en la mayor parte de los programas. La adición de una evaluación del deterioro cognitivo puede aumentar la capacidad de discriminación. Es importante señalar que serán necesarias nuevas investigaciones para diferenciar las causas de fragilidad cardiacas de las no cardiacas. Se ha descrito que existe la posibilidad de revertir algunas de estas alteraciones mediante rehabilitación y también postoperatoriamente, y que la exclusión de pacientes en función tan solo de la fragilidad puede no ser idónea (42,43).

Hipertensión pulmonar e insuficiencia VD. Como se ha señalado antes, la PTD VI elevada que se observa en los pacientes con IC da lugar a una presión venosa pulmonar elevada y, como consecuencia a una presión arterial pulmonar alta. Inicialmente, la normalización de las presiones intracardiacas (por ejemplo con diuréticos) produce una normalización de las presiones pulmonares. Sin embargo, si la elevación de la PTD VI persiste durante un período de tiempo prolongado, la vasoconstricción y los cambios estructurales en los vasos pulmonares dan lugar a una resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada. Como mínimo inicialmente, el aumento de la RVP es reversible con tratamiento médico, hasta alcanzar un valor generalmente aceptable de < 3,5 unidades Wood. En los pacientes en los que se logra alcanzar una RVP < 2,5 unidades Wood con un tratamiento vasodilatador, los resultados quirúrgicos son excelentes, lo cual indica que la reversibilidad de la vasculopatía pulmonar es importante. Puede usarse nitroprusiato, prostanoides intravenosos y óxido nítrico inhalado para dilatar los vasos pulmonares antes y después del trasplante de corazón (44,45).

En los pacientes en los que la RVP alcanza un valor de 5 a 6 unidades Wood, el trasplante puede estar contraindicado por la sencilla razón de que el ventrículo derecho sano del corazón donante no ha sido condicionado para que pueda manejar la hipertensión pulmonar y puede fallar en el quirófano o en el período posoperatorio inmediato. La identificación temprana de este problema y un aumento del uso de vasodilatadores pulmonares como el óxido nítrico inhalado y/o las prostaciclina inhaladas han reducido su incidencia, pero continúa siendo un factor importante a la hora de determinar si el trasplante es apropiado y el momento oportuno para realizarlo.

En algunos pacientes, dada la presencia de un aumento irreversible de la RVP, la única opción realista a corto plazo podría ser un DAVI. Se sabe desde hace muchos años que la descompresión del ventrículo izquierdo mediante un DAV crea unas conexiones que pueden conducir a una reversión completa o parcial de la RVP elevada (46), lo cual permite que el paciente pase a ser candidato a un trasplante.

Aunque la hipertensión pulmonar no es una contraindicación para el implante de un DAVI, la insuficiencia VD (debida a la hipertensión pulmonar, una miocardiopatía nativa o una sobrecarga de volumen crónica) sí lo es. Los DAVI producen una reducción sustancial de la carga hemodinámica del ventrículo izquierdo pero tienen pocos efectos de asistencia a la función del ventrículo derecho. Además, en el período inmediatamente posterior al implante del dispositivo, el aumento del flujo sanguíneo sistémico produce un aumento inmediato de la carga de trabajo del VD. Esta situación se ve acentuada aún más por el desplazamiento del tabique hacia la izquierda como consecuencia de la reducción aguda de la carga del ventrículo izquierdo, lo cual aumenta el VTD VD y modifica la geometría y la función del VD. Se han utilizado múltiples puntuaciones de riesgo y parámetros hemodinámicos para predecir la probabilidad de aparición de una insuficiencia VD después del implante de un DAVI (47-49). La disminución de los parámetros de función del VD estimada con el empleo de la ecocardiografía (disminución del desplazamiento sistólico en el plano anular tricuspídeo), el cambio de área fraccional y el índice de trabajo sistólico bajos, el aumento de la presión venosa central, la presión arterial pulmonar sistólica baja, la elevación de las enzimas hepáticas y el aumento de la creatinina, pueden sugerir una disfunción del VD. El índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar (que se calcula de la siguiente forma: [presión arterial pulmonar sistólica – presión arterial pulmonar diastólica]/presión auricular derecha) ha ganado popularidad en los últimos años. Un valor inferior del índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar predice una mayor probabilidad de fallo del VD después del implante de un DAVI, y muchos cirujanos optarían por evitar el implante si este índice es < 2 (47).

CÁNCER. Un cáncer activo o reciente (en los 5 años previos a la inclusión en lista de espera) constituye generalmente una contraindicación para el trasplante de corazón, y en todos los candidatos a trasplante de alto riesgo debe hacerse un examen de detección sistemática de un posible cáncer oculto. Está ampliamente aceptado que la inmunosupresión después del trasplante aumenta en gran manera el riesgo de aparición de un cáncer. Los antecedentes remotos de un cáncer tratado, sin signos de recidiva y los tumores localizados en el corazón, no son una contraindicación para el trasplante cardiaco (50). Asimismo, algunos pacientes con cánceres de próstata de bajo grado u otros cánceres de crecimiento lento con un pronóstico general favorable, pueden ser también candidatos aceptables para el trasplante. Generalmente es necesaria una consulta oncológica para aclarar las características del tumor y su potencial de crecimiento o recidiva. Una discrasia de células plasmáticas que haya causado una amiloidosis cardiaca no es una contraindicación absoluta para el trasplante de corazón, ni siquiera en el caso de que se requiera quimioterapia o un posterior trasplante de células madre. Sin embargo, en tales circunstancias, es necesaria una mayor coordinación con el equipo de hematología y oncología, y la posibilidad de contemplar un trasplante de corazón puede depender de la afectación de otros órganos (51).

Infección. La infección, como el cáncer, puede reactivarse con la inmunosupresión. La presencia de una infección activa suele ser una contraindicación transitoria para el trasplante de corazón, hasta que se ha tratado adecuadamente. La única excepción a esta regla es una infección del propio DAV, que suele "curarse" con la extracción del dispositivo y la realización de un trasplante de corazón. En los pacientes con endocarditis infecciosa y sin infección metastásica puede considerarse también la posibilidad de un trasplante (52).

Generalmente se realizan determinaciones de serología de la hepatitis B, la hepatitis C y el citomegalovirus como parte de la evaluación previa al trasplante. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida, adecuadamente tratado, no constituye una contraindicación absoluta para el trasplante (53,54), y la mayoría de los programas de trasplante de corazón no descartan la consideración de un posible trasplante en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Además, con la reciente aparición de un tratamiento curativo para la hepatitis C, dicha infección ha dejado de ser una contraindicación tanto para el trasplante como para el implante de un DAVI. En los pacientes sin infección de hepatitis C a los que se trasplantaron corazones de donantes con viremia de hepatitis C, se ha descrito que el tratamiento con una pauta antiviral, iniciado antes o después del trasplante, previno que se instaurara una infección de hepatitis C (55).

Diabetes. La diabetes con daños de órganos específicos aparte de la retinopatía no proliferativa o el mal control de la glucemia (hemoglobina glicosilada > 7,5) constituye una contraindicación relativa para el trasplante (56). En la práctica, los avances de los tratamientos endocrinológicos, los mejores métodos de control de la glucosa y el aumento de la prevalencia de la diabetes en la población general han conducido a un enfoque más liberal, y en muchos programas se incluye en lista de espera a pacientes con neuropatía o nefropatía diabética. El implante de un DAVI con una ulterior optimización hemodinámica y metabólica puede mejorar la evolución de la diabetes, con una reducción de la glucosa en ayunas y de las necesidades de insulina (57).

Disfunción renal. Por lo que respecta a la evaluación de la función renal, la diferenciación entre el síndrome cardiorrenal y la enfermedad renal intrínseca puede resultar difícil. Aunque la disfunción renal relacionada con un deterioro de la perfusión renal secundario a la IC (disminución de la perfusión y/o congestión) puede reducirse con una optimización del tratamiento con fármacos inotrópicos y vasodilatadores, o tras el implante de un DAVI, la enfermedad renal intrínseca puede constituir una comorbilidad importante que comprometa la supervivencia. Es razonable considerar que una disfunción renal irreversible (filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) es una contraindicación relativa para el trasplante de corazón solo (56), sobre todo teniendo en cuenta la toxicidad renal de algunos fármacos inmunosupresores. En los pacientes más jóvenes puede contemplarse la posibilidad de un trasplante combinado de corazón y riñón. La insuficiencia renal con dependencia de diálisis ha dejado de ser una contraindicación absoluta para el implante de un DAVI. No obstante, parece prudente confirmar la aceptación de un paciente de este tipo por parte de un centro de diálisis local antes de proceder a implantar un DAVI.

Enfermedad vascular periférica y enfermedad carotídea.

Si hay una enfermedad vascular periférica grave que produce una dificultad para caminar, esto puede limitar la función después del trasplante o el implante de un DAVI, por lo que debe abordarse mediante cirugía o una intervención percutánea. Además, la presencia de una enfermedad cerebrovascular sintomática grave, que comporte un déficit cognitivo o neurológico o síntomas graves o recurrentes, puede considerarse una contraindicación para el trasplante (56). La enfermedad aórtica con formación de un aneurisma o disección de la aorta ascendente o la raíz aórtica requeriría un abordaje multidisciplinario para determinar las intervenciones apropiadas.

Disfunción hepática. Unas concentraciones de transaminasas superiores al doble de su valor normal, con o sin una elevación de la bilirrubina y anomalías de la coagula-

ción asociadas, puede reflejar una IC derecha o una congestión pasiva y puede reducirse con el tratamiento, la descongestión o la asistencia mecánica. Sin embargo, es preciso descartar la hepatopatía primaria, y en especial la cirrosis, para lo cual es necesaria a veces una biopsia hepática (58).

La cirrosis hepática irreversible se considera una contraindicación absoluta para el trasplante de corazón, a menos que se combine con un trasplante hepático. El trasplante combinado de corazón e hígado es una intervención muy poco frecuente, para tratar la presencia concomitante de una hepatopatía y una cardiopatía en estadio terminal, y puede salvar la vida del paciente. Se ha demostrado que los resultados del trasplante combinado de corazón e hígado son comparables a los del trasplante aislado de corazón y los del trasplante aislado de hígado (59).

Enfermedad pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica es una comorbilidad que se observa con frecuencia en los pacientes con IC y se asocia a un aumento de la mortalidad (60). La compleja relación existente entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la IC, incluido el solapamiento de sus síntomas, contribuye a causar dificultades en el establecimiento del diagnóstico de una de ellas en presencia de la otra, y puede resultar difícil determinar la gravedad de la enfermedad pulmonar cuando hay una congestión pulmonar en la IC (61). Las pruebas de la función pulmonar son parte integrante de la evaluación para el trasplante o para el implante de un DAVI, aunque su significación no está bien establecida. Cuando se estratificó a los pacientes en 5 grupos según su volumen espiratorio forzado en 1 segundo y su capacidad de difusión de dióxido de carbono, entre <40% del valor predicho y el valor normal, antes de implantar un DAVI, no se observó ninguna asociación con la supervivencia, lo cual sugiere que, por sí solos, los resultados anormales de las pruebas de la función pulmonar no excluyen a un paciente de la consideración de un posible uso de ACM (62).

Puede contemplarse la posibilidad de un trasplante combinado de corazón y pulmón en los pacientes con IC que tienen una enfermedad pulmonar avanzada, como hipertensión arterial pulmonar grave (en las CCA), hipertensión arterial pulmonar, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumopatía intersticial.

Contraindicaciones quirúrgicas. La parte quirúrgica de la evaluación para un trasplante de corazón continúa siendo un elemento crucial del abordaje mediante un equipo multidisciplinario para garantizar unos resultados óptimos. Las contraindicaciones para el trasplante de corazón basadas en la evidencia o respaldadas por las guías son algo difíciles de definir. En consecuencia, la mayor parte de los programas de trasplantes aplican su

propio conjunto de contraindicaciones quirúrgicas establecidas en el centro. Sin embargo, una vez hecha esta afirmación, los pacientes a los que deberá practicarse de nuevo una esternotomía, los que han recibido tratamiento previo de radioterapia mediastínica y los que tienen una CCA plantean algunos de los mayores retos técnicos a los cirujanos. Aunque tienen un riesgo elevado, estos pacientes, y en especial los que tienen una CCA, pueden ser también unos de los que obtengan un mayor beneficio con el trasplante. Así pues, una cuestión general que afecta a todo este documento es la de que cada paciente debe ser considerado de forma individualizada y debe ser evaluado para determinar si el trasplante de corazón es o no apropiado desde una perspectiva quirúrgica.

La primera consideración a tener en cuenta es el número de esternotomías o intervenciones torácicas invasivas previas que se puedan haber realizado a un candidato a trasplante concreto. Existe controversia respecto a la cuestión de si una nueva esternotomía en un paciente al que ya se ha practicado una anteriormente se asocia a la mortalidad. En dos estudios unicéntricos (63,64) no se demostró una asociación entre la cirugía cardiaca previa y la mortalidad después del trasplante. Sin embargo, 2 análisis de datos de registros grandes de la *United Network for Organ Sharing* (65,66) y 1 análisis de un número mayor de pacientes trasplantados en el Johns Hopkins y el Barnes-Jewish Hospital (67) mostraron un riesgo de mortalidad temprana y tardía en los pacientes a los que se practicaba un trasplante después de una esternotomía previa. Desde un punto de vista puramente técnico, está ampliamente aceptado que las adherencias mediastínicas derivadas de una cirugía cardiaca previa comportan un aumento del sangrado, el uso de más transfusiones de sangre y un tiempo de derivación cardiorrespiratoria más prolongado, todo lo cual podría conducir, lógicamente, a una mayor mortalidad.

La radioterapia mediastínica previa constituye una contraindicación quirúrgica relativa para el trasplante. Concretamente, los pacientes a los que se ha practicado una esternotomía previa y los que presentan una valvulopatía inducida por radiación tienen una mortalidad excepcionalmente alta después del trasplante (65). Sin embargo, en este grupo de pacientes, a menudo la única solución para la IC avanzada es el trasplante.

Los pacientes con una CCA presentan retos específicos para el trasplante de corazón. Está claramente establecido que la supervivencia temprana después de un trasplante en los pacientes con una CCA es inferior a la que se da en los pacientes sin CCA. Sin embargo, en los pacientes que sobreviven a este riesgo de mortalidad temprana, los resultados a largo plazo pueden ser superiores a los de los pacientes sin CCA (68). Continúa existiendo un sano debate en la comunidad de trasplantes respecto a si los pacientes con una CCA deben ser tras-

plantados principalmente en hospitales pediátricos o en hospitales de adultos, con un equipo quirúrgico liderado por un cirujano con experiencia en las CCA (69). Sin embargo, hay una recomendación sólida respecto a que las maniobras técnicas de la operación de trasplante de corazón debe realizarlas un cirujano cardiaco con experiencia en CCA.

Cuando se contempla la posibilidad de implantar un DAVI, intervienen también otros varios factores. El hecho de que las dimensiones de la cámara VI sean pequeñas, plantea dificultades para el implante de un DAVI. El ventrículo izquierdo debe ser lo bastante grande como para acomodar la cánula del flujo de entrada sin que el tabique interventricular sea aspirado hacia ella. Esta situación es pertinente en los pacientes con una miocardiopatía restrictiva o simplemente un corazón pequeño. Se ha propuesto que una dimensión telediastólica VI < 4,5 cm sea un criterio de exclusión para el implante de un DAVI, y en un único estudio se ha descrito que la cámara VI pequeña es un factor de riesgo para los eventos de trombosis del DAV y de aspiración (70).

CONSIDERACIONES ÉTICAS, SOCIALES Y ECONÓMICAS. Aparte de las contraindicaciones médicas y quirúrgicas que se acaban de comentar, hay multitud de situaciones sociales, económicas y éticas que es preciso tener en cuenta al evaluar a un paciente para un trasplante de corazón o el implante de un DAVI. La evaluación psicosocial para el implante de un DAV o para el trasplante es un aspecto importante, aunque controvertido, de este proceso. Las contraindicaciones psicosociales son diversas y continúan siendo una cuestión nebulosa que depende de las prácticas específicas de cada centro. Cualquier problema cognitivo o funcional que afecte a la capacidad de autocuidado o de mantenimiento de la adherencia al tratamiento de un paciente constituye una contraindicación relativa si no dispone de un cuidado sólido en su casa. Aunque situaciones como las del retraso mental, el ictus con déficits residuales significativos y la demencia sugieren que un paciente es un mal candidato, no deben considerarse contraindicaciones absolutas. Estas situaciones deben tomarse más bien como motivos para llevar a cabo una evaluación detallada de la capacidad funcional y del autocuidado.

Otra contraindicación para el implante de un DAV y para el trasplante es la existencia de una dependencia de sustancias químicas. Las guías afirman que es razonable considerar que el tabaquismo activo es una contraindicación relativa para el trasplante. El tabaquismo activo durante los 6 meses previos constituye un factor de riesgo para un mal resultado después del trasplante (30). El abuso de sustancias y de alcohol comporta la posibilidad de interferencia en la capacidad del paciente de cuidar de sí mismo, y ello justifica una contraindicación para el

trasplante de corazón y el implante de un DAV. Debe hacerse todo lo posible para ofrecer y poner en práctica contratos sociales combinados con verificaciones analíticas frecuentes para la supervisión de la recaída o la abstinencia. Tan solo si el paciente demuestra una capacidad de cumplimiento de esos contratos se deberá considerar la posibilidad de que sea candidato al uso de tratamientos avanzados. Puede contemplarse el uso de un programa de rehabilitación estructurado en los pacientes con antecedentes recientes (en los últimos 24 meses) de abuso de alcohol si se pretende considerar la posibilidad de un trasplante. A los pacientes que continúen mostrando un abuso activo de sustancias no se les debe practicar un trasplante de corazón (30).

Además, las complicaciones postoperatorias se asocian con frecuencia con una considerable ansiedad y una alteración de la autoimagen (71). Dicho esto, los trastornos psiquiátricos, no son de por sí contraindicaciones absolutas, y muchos pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos han presentado buenos resultados postoperatorios después de una intervención apropiada y un apoyo social adecuado. El mal cumplimiento del tratamiento farmacológico continúa siendo un factor de riesgo para el rechazo del trasplante y para la mortalidad. A los pacientes que han mostrado una incapacidad de cumplimiento del tratamiento farmacológico en múltiples ocasiones no se les debe practicar un trasplante (30).

Como sociedad, deseamos optimizar al máximo el éxito de los trasplantes, y nunca se resaltarán lo suficiente la importancia del apoyo social para conseguirlo (71). De igual modo, en el caso de un DAV duradero, de hecho tal vez incluso en mayor medida, los cuidadores son cruciales para ayudar a los familiares o amigos a manejar y adaptarse al nuevo dispositivo y el estilo de vida que comporta. La ausencia de este apoyo se asocia a una tasa superior de falta de adherencia y los pacientes que perciben un nivel bajo de apoyo refieren tasas altas de depresión y ansiedad (71). Así pues, un apoyo social insuficiente se considera una contraindicación relativa sustancial, si no una contraindicación absoluta, para ambos tratamientos.

Por último, debe tenerse en cuenta también la carga económica que suponen estos tratamientos. Aunque la decisión puede resultar difícil desde el punto de vista ético y emocional, los pacientes que no disponen de los medios económicos o de la cobertura de seguro suficientes pueden sufrir consecuencias económicas tremendas y no deben ser considerados candidatos.

No hay datos de investigación en los que se hayan examinado las especificidades de los factores psicosociales asociados a un mal resultado del implante de un DAV. El *Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation* es una herramienta que ha resultado reproducible para evaluar los resultados negativos en el

trasplante. Más recientemente se ha evaluado también su eficacia en pacientes con DAV. Aunque la puntuación obtenida en esta herramienta no se asoció a la mortalidad ni al tiempo transcurrido hasta el primer evento adverso, sí predijo en cambio los eventos adversos acumulados. Esta puntuación tendrá que ser mejor validada en pacientes con DAV mediante estudios prospectivos y deberá combinarse con estrategias para reducir todo posible riesgo identificado (72).

Recientemente, la ISHLT ha publicado su primer conjunto de recomendaciones de consenso sobre el contenido y el proceso de evaluación psicosocial de los pacientes candidatos a un trasplante de corazón o al implante de una ACM de larga duración. Se prevé que estas recomendaciones deban ajustarse a las normas y necesidades locales y regionales (73).

PROCESO DE DECISIÓN PARA EL IMPLANTE DE UN DAVI Y/O EL TRASPLANTE

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, después de completar la evaluación para el trasplante o el implante de un DAVI, y si no hay ninguna contraindicación absoluta, el consejo de revisión médica del CICAT establece el proceso de decisión para el paciente. Dicho proceso de decisión rara vez es sencillo y directo, ya que cada paciente es distinto. De hecho, las decisiones son muy difíciles en muchos casos y deben tomarse con aportaciones multidisciplinarias sustanciales documentadas en reuniones de toma de decisión. Para generalizar el enfoque general, el algoritmo de la **ilustración central** da una idea del proceso habitual.

1. Si el paciente es apto para un trasplante de corazón, pero no lo es para el implante de un DAVI, se le incluirá en la lista de espera para el trasplante pero sin intención de implantar un DAVI. En general, la insuficiencia biventricular o VD va a favor del trasplante, ya que el ventrículo derecho en insuficiencia puede no ser capaz de tolerar el aumento de la carga de trabajo que provoca un DAVI. Aunque el implante de un segundo DAV como apoyo para el VD o el implante de un corazón artificial total como terapia puente para el trasplante puede ser una opción, los pacientes que necesitan este tipo de cirugía se encuentran, en general, en un estado más grave que el de los pacientes a los que puede tratarse con la asistencia circulatoria de un DAVI solo y sus resultados son peores. De igual modo, la presencia de una taquicardia ventricular incontrolable va a favor de la inclusión en la lista de espera para el trasplante, ya que el implante de un DAVI puede no influir en el medio proarrítmico existente. Puede considerarse también la posibilidad de implantar un corazón artificial total. Los escena-

rios frecuentes en estos pacientes son los siguientes: 1) insuficiencia VD; 2) miocardiopatía restrictiva; 3) miocardiopatía hipertrófica; 4) cualquier miocardiopatía con una dimensión telediastólica VI pequeña (< 4,5 cm); 5) rechazo del paciente al implante de un DAVI; y 6) contraindicaciones para una anticoagulación a largo plazo.

2. Si el paciente es apto tanto para el trasplante como para el implante de un DAVI, se le incluirá en la lista de espera para el trasplante, pero se procederá al implante de un DAVI si el paciente está inestable y/o presenta signos de lesión inminente o progresiva de órganos específicos. A este proceso se le denomina a menudo terapia puente para el trasplante. Este abordaje puede ser especialmente apropiado si el paciente está demasiado inestable para esperar o si, estando suficientemente estable, presenta características que sugieren que el tiempo de espera podría ser prolongado, como el compromiso hemodinámico, el grupo sanguíneo O, un tamaño corporal grande o una sensibilización.

Conviene señalar que los términos “terapia puente para el trasplante” o “terapia de destino” los mantienen sobre todo las compañías de seguros, cuya cobertura puede diferir en función de una de estas dos denominaciones. La comunidad profesional prefiere cada vez más evitar estos términos, ya que los pacientes pueden pasar fácilmente de la “terapia puente” a la de “destino” si sufren un ictus invalidante o si muestran una falta de cumplimiento (por ejemplo, reanudación del consumo de tabaco, alcohol o drogas tras el implante de un DAVI). El aumento del peso más allá de los niveles aceptables en un programa concreto puede impedir también en un paciente que era anteriormente candidato la realización de un trasplante. Y a la inversa, la reversión de una hipertensión pulmonar anteriormente grave, los cambios favorables en la situación social, el hecho de que haya transcurrido el periodo requerido de 5 años después de un cáncer tratado o una reducción de peso suficiente pueden modificar la situación para pasar de la “terapia de destino” a la de “puente”. No es de extrañar que en el ensayo clave MOMENTUM 3 más reciente, los investigadores evitaran por completo estos términos y usaran en su lugar los de “cohorte de corto plazo” y “cohorte de largo plazo” (14). Irónicamente, a la vista de los resultados positivos de ese ensayo, el dispositivo HeartMate 3 fue autorizado aún como “puente para el trasplante” y como “terapia de destino”.

3. Si el paciente es apto para el implante de un DAVI pero no se le puede practicar un trasplante en ese momento y es posible que sí pueda hacerse en el futuro, se implantará un DAVI para largo plazo y se volverá a evaluar la posibilidad de un trasplante más adelante. A este proceso se le denomina habitualmente puente

para la decisión. Los escenarios frecuentes en estos pacientes son los siguientes: 1) hipertensión pulmonar grave con una RVP > 6 unidades Wood; 2) situación psicosocial cuestionable (tabaquismo o consumo de otras sustancias recientemente); 3) cumplimiento marginal; 4) cáncer reciente (< 5 años) con un pronóstico favorable; 5) índice de masa corporal > 35 kg/m² (u otro límite de peso en un programa concreto); y 6) hemoglobina glicosilada > 7,5.

4. Si el paciente no es apto para un trasplante y no se prevé que lo sea en el futuro, pero sí es apto para el implante de un DAVI, se implantará DAVI para largo plazo sin intención de considerar la posible conveniencia de un trasplante. A este proceso se le denomina terapia de destino e incluye los siguientes escenarios característicos: 1) edad superior al límite de edad establecido por el programa específico de trasplante de corazón; y 2) otras contraindicaciones para el trasplante de corazón, como la presencia de comorbilidades importantes que impidan contemplar un posible trasplante de corazón pero que no impidan el implante de un DAVI.

Este algoritmo constituye tan solo un esquema del proceso de toma de decisión, ya que este es un campo en rápida evolución, en el que se producen cambios continuos basados en la experiencia colectiva obtenida en la materia, los nuevos descubrimientos y los avances tecnológicos.

Si se observan contraindicaciones graves, debe optarse entre la continuación de tratamiento médico, incluidos los fármacos inotrópicos, y los cuidados paliativos o el ingreso en un centro de cuidados terminales, en función de las preferencias del paciente y de su familia.

NUEVO SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS

Desde el año 1984, la *Health Resources and Services Administration* tiene un contrato con la *United Network for Organ Sharing* para el funcionamiento de la OPTN, que es la responsable de la asignación de los órganos sólidos para trasplantes en los Estados Unidos.

Por lo que respecta al trasplante de corazón, desde 2006 ha estado en funcionamiento un algoritmo de asignación de 3 niveles (1A, 1B y 2). Lamentablemente, entre los años 2006 y 2015, la lista de espera aumentó al doble y la proporción de pacientes en la situación 1A aumentó en un 548% (74). Estos candidatos a trasplante tenían una probabilidad de fallecer estando en lista de espera que era triple de la que tenían los pacientes que estaban en cualquier otra situación.

Además, ciertas poblaciones no estaban bien atendidas por el sistema, debido a la gran variabilidad existente en el carácter agudo de los pacientes dentro de cada nivel

TABLA 3 Nuevos criterios para la inclusión en lista de espera para el trasplante de corazón

Situación	Criterios de cualificación
1	ECMO (hasta 7 días) DAVBi no descargable Asistencia circulatoria mecánica con arritmia ventricular con peligro para la vida
2	Balón de contrapulsación intraaórtico (hasta 14 días) Dispositivo de asistencia circulatoria endovascular percutánea aguda (hasta 14 días) Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular, no requiere asistencia circulatoria mecánica Asistencia circulatoria mecánica con mal funcionamiento/fallo mecánico del dispositivo Corazón artificial total, DABiV o DAVD DAVI implantado quirúrgicamente, no descargable
3	DAVI durante hasta 30 días Múltiples fármacos inotrópicos o uno solo en dosis altas, con monitorización hemodinámica continua (hasta 14 días) Asistencia circulatoria mecánica con complicaciones asociadas al dispositivo, como insuficiencia cardíaca derecha, infección del dispositivo, hemólisis, trombosis de bomba, hemorragia, insuficiencia aórtica o tromboembolismo
4	Diagnóstico de cardiopatía congénita Diagnóstico de cardiopatía isquémica con angina incontrolable Diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica Diagnóstico de miocardiopatía restrictiva Candidatos a DAVI estables después de 30 días Fármacos inotrópicos sin monitorización hemodinámica Diagnóstico de amiloidosis Retrasplante
5	Trasplante combinado de varios órganos
6	Todos los demás candidatos activos
7	Inactivo

DABiV = dispositivo de asistencia biventricular; ECMO = oxigenador extracorpóreo de membrana; DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DAVD = dispositivo de asistencia ventricular derecha.

específico, lo cual motivaba un gran número de solicitudes de excepciones, que eran aprobadas en el 90% de los casos (75). Estas excepciones eran solicitadas, habitualmente, para pacientes con una cardiopatía congénita, arritmias ventriculares o incapacidad de tolerar la medicación inotrópica y/o los catéteres arteriales pulmonares permanentes.

Además, el uso de la ACM como puente para el trasplante se ha ampliado significativamente, de tal manera que en 2019 la mitad de los pacientes a los que se practicó un trasplante de corazón estaban en tratamiento con asistencia circulatoria mecánica (76). El sistema de asignación tradicional no priorizaba con exactitud a los pacientes tratados con ACM ni los diferenciaba en función del tipo de asistencia mecánica utilizada.

La modificación de la política de asignación para los trasplantes de corazón se aprobó y empezó a aplicarse el 18 de octubre de 2018 (77). En la actualidad hay 6 niveles activos, de tal manera que la situación 1 corresponde al estado de mayor urgencia y la situación 6 al de menor urgencia. Los pacientes inactivos se clasifican en la situación 7. También puede clasificarse a los pacientes en una situación inactiva de forma transitoria (tabla 3). Los pacientes a los que no se aplica una asistencia con nin-

gún dispositivo pueden clasificarse como máximo en la situación 3.

Las nuevas situaciones 1 a 3 se corresponden con la situación previa 1A, subclasificada en 3 grupos de carácter sucesivamente menos agudo. La situación 4 define generalmente lo que antes era la situación 1B, y las situaciones 5 y 6 definen lo que antes era la situación 2. Las complicaciones de la ACM se definen ahora con mayor precisión, y ello reduce la necesidad de solicitar excepciones. Un aspecto importante del nuevo sistema es la puesta en común más amplia de los casos más graves, con la asignación de los órganos de donantes a los candidatos que se encuentran en las situaciones 1 y 2 a una distancia de hasta 800 kilómetros del hospital donde se encuentra el donante. Además, las subpoblaciones que se consideran que tienen un mayor riesgo de mortalidad estando en lista de espera son identificadas ahora para la priorización (situación 4) si cumplen unos criterios hemodinámicos o clínicos específicos y estrictos: pacientes con cardiopatías congénitas, angina incontrolable, amiloidosis cardiaca, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva o necesidad de un retrasplante. Los pacientes con arritmias ventriculares que comportan peligro para la vida se consideran prioritarios, en especial cuando hay una ACM con complicaciones (situación 1) o son incontrolables (situación 2).

El nuevo sistema de asignación continúa generando preocupaciones en algunos aspectos. La puesta en común más amplia comportará un aumento de los costes de traslado y del riesgo para los equipos de obtención de órganos de los donantes. El mayor tiempo de isquemia puede afectar a los resultados obtenidos tras el trasplante. La clasificación en un nivel más alto de los pacientes tratados con un oxigenador extracorpóreo de membrana puede reducir la mortalidad en la lista de espera a expensas de una disminución de la supervivencia después del trasplante. Aunque se han establecido unos criterios más estrictos para definir el shock cardiogénico, son muchos los que temen que se produzca un aumento del uso de dispositivos transitorios de ACM y de balón de contrapulsación intraaórtico para facilitar la clasificación en un lugar de mayor prioridad en la lista de espera. Probablemente, los pacientes tratados con una ACM sin complicaciones tendrán que esperar más tiempo para el trasplante. El acceso al trasplante puede verse comprometido para los pacientes con una miocardiopatía hipertrófica o restrictiva pura, ya que es frecuente que en estos pacientes no sea apropiada la ACM.

A pesar del elevado porcentaje de pacientes alosensibilizados, este nuevo esquema no da prioridad a estos pacientes y menciona una falta de datos al respecto. No obstante, estos pacientes tienen tiempos de permanencia superiores en la lista de espera y una mayor mortalidad, así como un mayor riesgo de ser retirados de la

lista (78). La priorización y la puesta en común en un ámbito más amplio produjeron un aumento del número de pacientes sensibilizados a los que se practicaron trasplantes (79).

Recientemente se han hecho públicos los datos de comparación de los 4 primeros meses del nuevo sistema de asignación de los corazones para trasplante con los del año anterior (80). Aunque hay una variabilidad entre los centros y las regiones de la OPTN, no se ha observado una repercusión global sustancial en el número de registros en la lista de espera, trasplantes o uso de corazones. Durante los 4 primeros meses de aplicación del nuevo sistema de asignación de los corazones de donantes, un 8% de los candidatos fueron trasplantados cuando se encontraban en la situación 1, un 42% estando en la situación 2 y un 27% estando en la situación 3, en comparación con el 66% de trasplantados en la situación 1A con la política anterior. Aunque todavía no están claras las repercusiones del nuevo sistema, es posible que comporte un aumento del tiempo de espera para los pacientes tratados domiciliariamente con medicación inotrópica y para los pacientes en un estado estable con apoyo de un DAVI.

CONCLUSIONES

La IC avanzada difiere de otros estadios de este trastorno por su peor pronóstico, a menudo relacionado con el síndrome de bajo gasto cardiaco. El trasplante y/o una ACM duradera prolongan la vida y mejoran su calidad en los pacientes con una IC avanzada.

La remisión en el momento oportuno a la evaluación para el trasplante o para el implante de un DAVI, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y los objetivos de la asistencia, desempeña un papel crucial en el tratamiento satisfactorio del paciente. En este documento se resumen las indicaciones, las contraindicaciones, y el abordaje del proceso de decisión para considerar la posible conveniencia de un implante de un DAV y/o de un trasplante de corazón para los cardiólogos generales y los clínicos de atención primaria. El proceso de evaluación se inicia con la confirmación de la indicación para el trasplante o el implante de un DAVI, continúa con el proceso de descartar las contraindicaciones y finaliza con la elección del proceso adecuado para el trasplante sin implante de un DAV, el implante de un DAV seguido de un trasplante, el implante de un DAV como puente para la decisión, el implante de un DAV como tratamiento de destino o la decisión de que el paciente no es apto para el implante de un DAV ni para el trasplante junto con la necesidad de remitirle a cuidados paliativos.

Esta revisión es el primer documento de este tipo que se publica tras los recientes cambios en el algoritmo de asignación de los órganos de donantes. Queda

por determinar de qué forma influirá el nuevo proceso de asignación en las prácticas de inclusión en lista de espera, en el tratamiento de los pacientes que están en ella y en los resultados obtenidos después del trasplante de corazón.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Maya Guglin, Division of Cardiovascular Medicine, Gill Heart & Vascular Institute, 800 Rose Street, Lexington, Kentucky 40536, Estados Unidos. Correo electrónico: mguglin@gmail.com. Twitter: [@MGuglin](https://twitter.com/MGuglin).

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-87.
2. Abraham J, Remick JD, Caulfield T, et al. Left ventricular assist device outflow cannula obstruction treated with percutaneous endovascular stenting. *Circ Heart Fail* 2015;8:229-30.
3. Cheng RK, Aboulhossn J, Nsair A. Percutaneous angioplasty of stenotic outflow graft anastomosis of HeartMate II. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:700-3.
4. Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1209-21.
5. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-59.
6. Thibodeau JT, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Drazner MH. IIIB or not IIIB: a previously unanswered question. *J Card Fail* 2012;18:367-72.
7. Starling RC, Gorodeski EZ. Potential population for left ventricular assist devices. In: Kormos RL, Miller LW, editors. *Mechanical Circulatory Support: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2012:11-21.
8. Miller LW. Left ventricular assist devices are underutilized. *Circulation* 2011;123:1552-8.
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-215.
10. Mehra MR, Jarcho JA, Cherikh W, et al. The drug-intoxication epidemic and solid-organ transplantation. *N Engl J Med* 2018;378:1943-5.
11. Williams ML, Trivedi JR, McCants KC, et al. Heart transplant vs left ventricular assist device in heart transplant-eligible patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1330-3.
12. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;7:3-11.
13. Schumer EM, Ising MS, Trivedi JR, Slaughter MS, Cheng A. Early outcomes with marginal donor hearts compared with left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure. *Ann Thorac Surg* 2015; 100:522-7.
14. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device—final report. *N Engl J Med* 2019;380: 1618-27.
15. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report—2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:1037-46.
16. Gosev I, Kiernan MS, Eckman P, et al. Long-term survival in patients receiving a continuous-flow left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2018;105:696-701.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
18. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 201-30.
19. Ambardekar AV, Thibodeau JT, DeVore AD, et al. Discordant perceptions of prognosis and treatment options between physicians and patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:663-71.
20. Thorvaldsen T, Lund LH. Focusing on referral rather than selection for advanced heart failure therapies. *Card Fail Rev* 2019;5:24-6.
21. Baumwöl J. "I Need Help"—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:593-4.
22. Fonarow GC, Corday E. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev* 2004;9:179-85.
23. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
24. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684-94.
25. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20: 1505-35.
26. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin* 2011;29: 447-59.
27. Borlaug BA, Kass DA. Invasive hemodynamic assessment in heart failure. *Cardiol Clin* 2011;29: 269-80.
28. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996;94:3176-83.
29. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2029-35.
30. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 1024-42.
31. Beck KC, Randolph LN, Bailey KR, Wood CM, Snyder EM, Johnson BD. Relationship between cardiac output and oxygen consumption during upright cycle exercise in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985) 2006;101:1474-80.
32. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089-103.
33. Wall A, Lee GH, Maldonado J, Magnus D. Medical contraindications to transplant listing in the USA: a survey of adult and pediatric heart, kidney, liver, and lung programs. *World J Surg* 2019;43:2300-8.
34. Adamson RM, Stahovich M, Chillcott S, et al. Clinical strategies and outcomes in advanced heart failure patients older than 70 years of age receiving the HeartMate II left ventricular assist device: a community hospital experience. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2487-95.
35. Grady KL, White-Williams C, Naftel D, et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. *Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group. J Heart Lung Transplant* 1999; 18:750-63.
36. Lietz K, John R, Burke EA, et al. Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72:277-83.
37. Mohamedali B, Yost G, Bhat G. Obesity as a risk factor for consideration for left ventricular assist devices. *J Card Fail* 2015;21:800-5.
38. Chaudhry UI, Kanji A, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Needleman BJ. Laparoscopic sleeve gastrec-

- tomy in morbidly obese patients with end-stage heart failure and left ventricular assist device: medium-term results. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:88-93.
39. Shah SK, Gregoric ID, Nathan SS, Akkanti BH, Kar B, Bajwa KS. Simultaneous left ventricular assist device placement and laparoscopic sleeve gastrectomy as a bridge to transplant for morbidly obese patients with severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1489-91.
 40. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
 41. Chung CJ, Wu C, Jones M, et al. Reduced hand-grip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Card Fail* 2014;20:310-5.
 42. Maurer MS, Horn E, Reventovich A, et al. Can a left ventricular assist device in individuals with advanced systolic heart failure improve or reverse frailty? *J Am Geriatrics Society* 2017;65:2383-90.
 43. Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, Allen LA. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2012;5:286-93.
 44. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of pre-operative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48-54.
 45. Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:436-43.
 46. Etz CD, Welp HA, Tjan TD, et al. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1697-705.
 47. Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Pulmonary artery pulsatility index is associated with right ventricular failure after left ventricular assist device surgery. *J Card Fail* 2016;22:110-6.
 48. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 2163-72.
 49. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139: 1316-24.
 50. Oechslin E, Kiowski W, Schneider J, Follath F, Turina M, Gallino A. Pretransplant malignancy in candidates and posttransplant malignancy in recipients of cardiac transplantation. *Ann Oncol* 1996;7:1059-63.
 51. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2017;22: 317-27.
 52. DiSesa VJ, Sloss LJ, Cohn LH. Heart transplantation for intractable prosthetic valve endocarditis. *J Heart Transplant* 1990;9:142-3.
 53. Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. *N Engl J Med* 2003;348:2323-8.
 54. Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, et al. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:667-9.
 55. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, et al. Heart and lung transplants from HCV-infected donors to uninfected recipients. *N Engl J Med* 2019;380:1606-17.
 56. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1-23.
 57. Uriel N, Naka Y, Colombo PC, et al. Improved diabetic control in advanced heart failure patients treated with left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2011;13:195-9.
 58. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7:87-97.
 59. Barshes NR, Udell IW, Joyce DL, Southard RE, O'Mahony CA, Goss JA. A pooled analysis of post-transplant survival following combined heart-liver transplantation. *Transplantation* 2007;83: 95-8.
 60. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 998-1005.
 61. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-9.
 62. Bedzra EKS, Dardas TF, Cheng RK, et al. Pulmonary function tests do not predict mortality in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1959-70.
 63. Aziz T, Burgess M, Rahman A, Campbell C, Deiraniya A, Yonan N. Early and long-term results of heart transplantation after previous cardiac surgery. *Eur J Car Thorac Surg* 2000;17: 349-54.
 64. Gaffey AC, Phillips EC, Howard J, et al. Prior sternotomy and ventricular assist device implantation do not adversely impact survival or allograft function after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2015;100:542-9.
 65. Axtell AL, Fiedler AG, Lewis G, et al. Reoperative sternotomy is associated with increased early mortality after cardiac transplantation. *Eur J Car Thorac Surg* 2019;55:1136-43.
 66. Kansara P, Czer L, Awad M, et al. Heart transplantation with and without prior sternotomy: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Transplant Proc* 2014;46: 249-55.
 67. George TJ, Beaty CA, Ewald GA, et al. Reoperative sternotomy is associated with increased mortality after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012;94:2025-32.
 68. Burchill LJ, Edwards LB, Dipchand AI, et al. Impact of adult congenital heart disease on survival and mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1157-63.
 69. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1494-563.
 70. Chivukula VK, Beckman JA, Prisco AR, et al. Small left ventricular size is an independent risk factor for ventricular assist device thrombosis. *ASAIO J* 2019;65:152-9.
 71. Mollberg NM, Farjah F, Howell E, et al. Impact of primary caregivers on long-term outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:59-64.
 72. Sperry BW, Ikram A, Alvarez PA, et al. Standardized psychosocial assessment before left ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005377.
 73. Dew MA, DiMartini AF, Dobbels F, et al. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:803-23.
 74. Uccellini K. Proposal to modify the adult heart allocation system. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2006/thoracic_brief_201612.pdf. Accessed April 13, 2019.
 75. Meyer DM, Rogers JG, Edwards LB, et al. The future direction of the adult heart allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2015;15: 44-54.
 76. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: heart. *Am J Transplant* 2019;19 suppl 2:323-403.
 77. Organ Procurement and Transplantation Network. Policies. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_06. Accessed April 14, 2019.
 78. Kransdorf EP, Kittleson MM, Patel JK, Pando MJ, Steidley DE, Kobashigawa JA. Calculated panel-reactive antibody predicts outcomes on the heart transplant waiting list. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:787-96.
 79. Patel JK. Prioritization for sensitization in heart transplantation—an approach toward greater equity. *J Heart Lung Transplant* 2017;36: 486-7.
 80. Lindblad K, Lehman RR. Four-month monitoring of heart allocation proposal to modify the heart allocation system. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2924/post-implementation-heart-policy-report_20190417_ready-to-post.pdf. Accessed April 29, 2019.

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardiaca, trasplante de corazón, dispositivo de asistencia ventricular izquierda

COMENTARIO EDITORIAL

Evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca avanzada para trasplante cardíaco o asistencia ventricular mecánica: lo que todo clínico debe saber

Mercedes
Rivas-Lasarte

Mercedes Rivas-Lasarte MD, PhD

La detección de la insuficiencia cardíaca (IC) en fases avanzadas constituye todo un reto diagnóstico, que obliga al médico a mostrar lo mejor de sus habilidades clínicas y a una búsqueda proactiva de síntomas y signos que, en muchas ocasiones, pueden pasar desapercibidos.

Esta revisión realizada por la Dra. Guglin y colaboradores, en representación de la sección de IC y trasplante del *American College of Cardiology*, busca unificar los documentos propuestos por las principales sociedades científicas con la intención de facilitar este desafío y hace hincapié además, en el momento oportuno para referir a los pacientes a aquellos centros especializados donde podrán ser evaluados para terapias avanzadas como el trasplante cardíaco o los dispositivos de asistencia ventricular mecánica izquierda (DAVI) (1). También nos acerca al complejo proceso de selección entre una u otra opción, revisa las características clínicas del síndrome de bajo gasto cardíaco que habitualmente presentan estos enfermos, así como las principales comorbilidades que pueden limitar estos tratamientos. Finalmente, simplifica la estrategia para optar por el trasplante cardíaco versus el implante de DAVI según las características del paciente.

En esta editorial resumiré los aspectos más interesantes a mi juicio de este documento, teniendo en consideración las diferencias entre el sistema de salud estadounidense y un sistema público como el de España.

INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA: UNA EPIDEMIA DENTRO DE OTRA

La IC es un problema de salud relevante por su elevada prevalencia y mortalidad asociada. Extrapolando datos de 2010, los autores apuntan a que en Estados Unidos

(EE.UU.) habría más de 3 millones de personas con IC con fracción de eyección reducida. En España se estima que la prevalencia de IC se encuentra entorno al 2% (2,3) y, de acuerdo con registros hospitalarios, podemos deducir que alrededor del 50% de los pacientes con IC presentarían fracción de eyección reducida (4). En América Latina la prevalencia podría ser algo menor, entorno al 1% (3,5). Sin embargo, el progresivo envejecimiento de la población y la mejora en la supervivencia tras un evento cardiovascular agudo gracias a los nuevos avances terapéuticos, contribuyen a que la prevalencia siga incrementándose, a pesar de una estabilización de su incidencia. La IC avanzada, sobre la que discutiremos más adelante, es la fase final de la enfermedad (clase D de la clasificación de la ACC/AHA) y conlleva una mortalidad anual del 33%. Sólo en EE.UU. se calcula que pueda afectar a unos 100.000 a 300.000 pacientes, y por los factores antes mencionados, la previsión es que cada vez más pacientes puedan encontrarse en estadios avanzados de la enfermedad.

RECONOCER CUÁNDO UN PACIENTE DEBER SER CONSIDERADO PARA TRASPLANTE O ASISTENCIA VENTRICULAR: TODO UN RETO PARA LOS CLÍNICOS

La IC se caracteriza por un curso evolutivo marcado por descompensaciones recurrentes de las cuales el paciente se puede recuperar, al menos, parcialmente (6,7). Esto hace que en muchas ocasiones sea complicado predecir el pronóstico del enfermo y reconocer cuándo se encuentra realmente en una fase avanzada. En la fisiopatología de esta situación final de la enfermedad, como bien describen los autores, además de la congestión se añade el componente de un gasto cardíaco insuficiente. Entonces, los

TABLA Guías y documentos de consenso de las principales sociedades científicas sobre insuficiencia cardiaca avanzada y criterios de selección para terapias complejas por año de publicación y principales aportaciones

Sociedad científica	Año	Qué podemos encontrar
Definición de IC avanzada		
Documento de consenso HFA (15)	2018	Es el más reciente
Guías de IC de la ESC (16)	2016	Recoge todas las definiciones previas y principales calculadoras de riesgo Sección específica de organización entre diferentes niveles de atención al paciente con IC (médicos de primaria, unidades de IC y unidades avanzadas)
Guías de IC de la AHA/ACC y actualización (17,18)	2013, 2017	Documentos más generales
Documento de consenso de la HFSA (19)	2015	Más resumido que los previos, apartados interesantes de remodelado positivo y costes asociados al soporte mecánico
Documento de consenso de la AHA (20)	2012	La sección de cuidados paliativos es la más completa de los documentos mencionados
Definición clasificación INTERMACS (21)	2009	Recogida en los documentos anteriores. Muy útil al definir en categorías clínicamente diferenciadas a los pacientes en clase avanzada y haber demostrado su valor pronóstico
Criterios de selección de candidatos para trasplante cardiaco		
Documento de consenso de la ISHLT y actualización (22,23)	2006, 2016	Contenido más específico: profundiza en la interpretación de la ergometría con consumo de O ₂ y el cateterismo derecho. <i>Checklist</i> para la primera evaluación y revaloraciones durante la lista de espera.
Criterios de selección de candidatos para asistencia ventricular		
Documentos de consenso de la ISHLT (24,25)	2013, 2020	El más reciente detalla aspectos técnicos de la valoración preimplante y sirve como guía para el manejo de los pacientes y sus posibles complicaciones
Documentos de consenso de la AHA (26,27)	2012, 2017	El primero está centrado en el preimplante, repasa las diferentes estrategias (<i>punteo a y destino</i>), algunos aspectos como los tipos de asistencias han quedado obsoletos. El más reciente está centrado en el postimplante: el manejo de las comorbilidades tras el DAVI y las complicaciones. Interesante la parte de cuidados paliativos específicos en estos pacientes.
Evaluación psicosocial de los candidatos a trasplante o asistencia ventricular		
Documento de consenso de la ISHLT (28)	2018	Documento interesante que repasa la evidencia disponible sobre la valoración de los aspectos psicosociales y enfatiza en la colaboración multidisciplinar.
ESC: European Society of Cardiology, HFA: Heart Failure Association de la ESC, AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology, HFSA: Heart Failure Society of America, INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation.		

mecanismos de compensación están agotados, y los tratamientos farmacológicos, que hasta entonces habían podido ser tolerados, dejan de poder administrarse por hipotensión sintomática o daño orgánico como la insuficiencia renal. Es el momento de pensar en el trasplante cardiaco o implante de DAVI, pero reconocer ese punto de no retorno no es tarea fácil. Para ello, se han identificado una gran cantidad de marcadores de riesgo (clínicos, analíticos, ecocardiográficos, hemodinámicos...) y propuesto calculadoras de riesgo, que se recogen en numerosos documentos de consenso de diferentes sociedades científicas (**tabla**). Para simplificarlos, Baumwol propuso el acrónimo en inglés *I NEED HELP* ("necesito ayuda"), que hace referencia a la necesidad de inotrópicos, péptidos natriuréticos elevados o clase NYHA III-IV, daño en órganos diana, fracción de eyección muy baja, descargas apropiadas y repetidas del desfibrilador, hospitalizaciones frecuentes, necesidad de aumento de diuréticos e hipotensión que no permite la titulación o incluso obliga a la reducción o retirada del tratamiento (8). Esta regla mnemotécnica, que se puede aplicar fácilmente a la cabecera del enfermo, nos resume los principales marcadores de riesgo y nos ayuda a identificar qué pacientes deberíamos referir a una unidad especializada. En dichas unidades se hará una revaloración para lo que pueden servir de guía los diferentes documentos de consenso mencionados

(tabla), pero los resultados de estas terapias avanzadas vendrán determinados, en gran parte, porque el momento de la derivación sea el óptimo y no se haya establecido un daño irreversible en otros órganos. Lamentablemente, sabemos que finalmente pocos pacientes se beneficiarán de estos tratamientos ya que, como bien nos recuerdan Guglin y cols., en el mundo se realizan tan solo 5000 trasplantes de corazón al año, de los que 3000 se realizan en los EE.UU. Gracias al Registro Español de Trasplante Cardiaco y al de la Sociedad de Trasplante de América Latina y el Caribe sabemos que en España se realizaron 321 procedimientos (9) en 2018 y en toda América Latina 614 en 2016, de los cuales más de la mitad se llevaron a cabo en Brasil (10). En cuanto a los implantes de DAVI, hasta 2016 el registro español ESPAMACS reportó 369 implantes de DAVI en 18 hospitales, y tan solo 50 de ellos de larga duración (11). Hay que tener en cuenta que este registro es de participación voluntaria, y que el crecimiento de los implantes está siendo exponencial en estos últimos años. De todas formas, los DAVI siguen siendo en la actualidad un tratamiento minoritario en España y América Latina. A pesar de todo, reconocer precozmente a un paciente en fase avanzada y valorar su derivación a una unidad especializada es crucial para asegurar el éxito de estas restringidas y costosas terapias. Igualmente, en caso de que el paciente finalmente no sea candidato, supondrá una

buena oportunidad para revalorar el pronóstico, optimizar el tratamiento farmacológico y no farmacológico, participar eventualmente en ensayos clínicos o consensuar prioridades y cuidados paliativos.

POTENCIALES CONTRAINDICACIONES DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

El documento refleja muy bien cómo las contraindicaciones clásicas a las terapias complejas se han ido flexibilizando, existiendo pocas que sean absolutas hoy en día. Esto refuerza aún más la importancia de que exista una comunicación fluida entre las unidades de IC avanzada y los médicos que refieren pacientes, ya que las valoraciones de los candidatos son procesos dinámicos en los que las decisiones se consensuan de forma multidisciplinar y pueden ser revaloradas con el tiempo. Los autores hacen un repaso exhaustivo de hasta 13 comorbilidades que podrían limitar estas terapias. Destaco algunas como la edad, cuyo límite ha ido aumentando en casi todos los programas de trasplante, pesando más la edad “biológica” que la estrictamente “cronológica”; otras por ser tratables y potencialmente corregibles, como la diabetes, la hipertensión pulmonar, la obesidad o los factores psicosociales. La diabetes es un caso singular por varios motivos. Uno, su prevalencia en ascenso en los pacientes con IC, y dos, la revolución en el abordaje farmacológico en los últimos años, que brinda más y mejores opciones de tratamiento para el control de esta. En el caso de la hipertensión pulmonar importante, si no es reversible, podría constituir una indicación para DAVI como puente a trasplante. La obesidad, que en casos extremos también podría contraindicar el trasplante, podría también ser un factor a favor de un DAVI, bien como puente a una pérdida de peso y posterior consideración a trasplante, bien como terapia de destino. Por último, entre los factores psicosociales destaca la necesidad de un ambiente de cuidado y soporte óptimo para el postrasplante y la importancia de las toxicomanías. En este sentido, se hace una interesante reflexión sobre las consideraciones éticas de estas terapias, que son muy evidentes en el caso del trasplante debido a la escasez de donantes, pero que también deberían aplicarse a los DAVI en sistemas públicos en los que los recursos económicos son limitados.

CÓMO ELEGIR LA MEJOR TERAPIA Y NUEVO SISTEMA ESTADOUNIDENSE DE REPARTO DE ÓRGANOS

Con la mejoría tecnológica de los DAVI, la supervivencia a corto plazo (89% a 1 año y 85% a 2 años) en centros expertos es actualmente muy similar a la del trasplante cardiaco. Sin embargo, a largo plazo la supervivencia media del trasplante es de 12,2 años y la de los DAVI de 7,1 años (12,13)

(excluyendo el Heart Mate 3, para el que no existen datos a tan largo plazo, pero con resultados a corto y medio plazo prometedores (8)). Además, los pacientes con DAVI presentan una tasa mayor de reingresos asociados a complicaciones del dispositivo, como infección, trombosis o embolias. A pesar de ello, las progresivas mejoras técnicas y la previsión de sistemas totalmente implantables (14) harán necesaria una constante reevaluación de estas terapias. Hoy en día, por lo tanto, la recomendación sigue siendo priorizar el trasplante cardiaco en los pacientes que sean candidatos adecuados. En aquellos pacientes que se inestabilicen mientras están en lista de espera, se puede considerar el implante de un DAVI como *puente a trasplante*, teniendo en cuenta que hay algunas contraindicaciones para estos dispositivos, como la disfunción importante del ventrículo derecho, un ventrículo izquierdo pequeño o una miocardiopatía restrictiva. Algunos enfermos pueden ser solo candidatos a DAVI cuando el trasplante esté contraindicado. Es el caso de los DAVI *de destino*, como los pacientes más añosos o con algunas comorbilidades que no sean corregibles. Sin embargo, se considerará un DAVI como *puente a decisión* en situaciones potencialmente reversibles como la obesidad, la hipertensión pulmonar, o el consumo reciente de tóxicos, entre otras. En cualquier caso, se recuerda que estas designaciones de “*puente a*” o de “*destino*” son dinámicas, pudiendo pasarse de una a otra de forma bidireccional en función de la evolución del paciente.

Por último, en esta revisión se hace referencia al cambio en el sistema de reparto de órganos que se estableció en EE. UU. en octubre de 2018 para dar respuesta al aumento de los pacientes incluidos en la categoría de máxima urgencia y que sufrían una mayor mortalidad durante la lista de espera. Es importante recordar que los criterios de urgencia en las listas de espera varían según los países y se van modificando en función de las necesidades. En España, el 47,4% de los trasplantes de corazón se realizaron como procedimientos *urgentes* en 2018, destacando el aumento de pacientes portadores de un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) y/o una asistencia ventricular, principalmente de flujo continuo. A diferencia de años previos, el uso de balón de contrapulsación es cada vez más residual (9).

MENSAJES CLAVE DE ESTA REVISIÓN

El mensaje que considero más relevante de la presente revisión es la importancia de reconocer a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada a tiempo. Para ello, el acrónimo *I NEED HELP* puede ser de gran utilidad. Esto nos permitirá derivarlos de forma precoz a unidades especializadas de IC para valorar tratamientos complejos como el trasplante o los DAVI. Por otro lado, este puede ser un “documento de cabecera” para consultar siempre que necesitemos, ya que resume de forma sencilla las

principales contraindicaciones para estas terapias e intenta retirar el “halo de misterio” en el siempre difícil proceso de decisión entre una terapia frente a otra en función del perfil clínico de cada paciente.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Mercedes Rivas-Lasarte. Cardiology department, Montefiore Hospital and Medical Center, Albert Einstein College of Medicine - Yeshiva University, New York, USA. @m_rivaslasarte

BIBLIOGRAFÍA

- Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjrath GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1471-1487.
- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;**66**:649-656.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; Jun 1. doi: 10.1002/ehf.1858.
- Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J, Álvarez-García J, Fernández-Avilés F, Wörner Diz F, Alonso-Pulpón L, Cinca J, González-Juanatey JR. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2017;**70**:338-346.
- Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, Ariel B. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardíaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol* 2016;**69**:1051-1060.
- Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation* 2012;**126**:501-506.
- Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020 Jun 2;doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
- Baumwol J. “I Need Help”—A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*; 2017;**36**:593-594.
- González-Vilchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Arizón del Prado JM, Sousa-Casasnovas I, Sobrino-Márquez JM, Delgado-Jimenez J, Perez-Villa F. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2018). *Rev Esp Cardiol* 2019;**72**:954-962.
- Registro de trasplante 205-2016 de la Sociedad de Trasplante de América Latina y el Caribe. <https://www.stalyc.net/registros/file/74-lat-in-america-transplantation-registry-report-2015-2016.html>.
- Martínez Cabeza P, Castedo E, Polo ML, Fernández Ál, Centella T, Cuenca J. ESPAMACS: The new Spanish Registry for Mechanical Circulatory Support. *Cir Cardiovasc* 2016;**23**:7-14.
- Gosev I, Kiernan MS, Eckman P, Soleimani B, Kilic A, Uriel N, Rich JD, Katz JN, Cowger J, Lima B, McGurk S, Brisco-Bacik MA, Lee S, Joseph SM, Patel CB. Long-Term Survival in Patients Receiving a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *Ann Thorac Surg*; 2018;**105**:696-701.
- Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*; 2017;**36**:1037-1046.
- Pyra Y, Maly J, Bekbossynova M, Salov R, Schueler S, Meyns B, Kassif Y, Massetti M, Zilbershlag M, Netuka I. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*; 2019;**38**:339-343.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, Jonge N De, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Kouziouta A, Ruyterparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1505-1535.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-2200.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld JA, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;**136**:e137-e161.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;**128**:240-327.
- Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM. Advanced (stage D) heart failure: A statement from the Heart Failure Society of America guidelines committee. *J Card Fail*; 2015;**21**:519-534.
- Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, Cook NR, Felker GM, Francis GS, Hauptman PJ, Havranek EP, Krumholz HM, Mancini D, Riegel B, Spertus JA. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**125**:1928-1952.
- Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ullisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant*; 2009;**28**:535-541.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1-23.
- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohaci P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:1024-1042.
- Feldman D, Pamboukian S V., Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Eng M, Dickstein ML, El-Banayosy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacs P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov E V., et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*; 2013;**32**:157-187.
- Kirklin JK, Pagani FD, Goldstein DJ, John R, Rogers JG, Atluri P, Arabia FA, Cheung A, Holman W, Hoopes C, Jeevanandam V, Jorde UP, Milano CA, Moazami N, Naka Y, Netuka I, Pamboukian S V., Pinney S, Selzman CH, Silverstry S, Slaughter M, Stulak J, Teuteberg J, Vierecke J, Schueler S, D'Alessandro DA. American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*; 2020;**39**:187-219.
- Cook JL, Colvin M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, John R, Kiernan MS, Mitchell JE, Pagani FD, Petty M, Ravichandran P, Rogers JG, Semigran MJ, Toole JM. Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Ambulatory and Community Patient Care: A Scientific

Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**135**:e1145–e1158.

27. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, John R, Kiernan MS, Mitchell JE, O'Connell JB, Pagani FD, Petty M, Ravichandran P, Rogers JG, Semigran MJ, Toole JM. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: Device strategies and patient selection: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2012;**126**:2648-2667.

28. Dew MA, DiMartini AF, Dobbels F, Grady KL, Jowsey-Gregoire SG, Kaan A, Kendall K, Young QR, Abbey SE, Butt Z, Crone CC, Geest S De, Doligalski CT, Kugler C, McDonald L, Ohler L, Painter L, Petty

MG, Robson D, Schläglhofer T, Schneekloth TD, Singer JP, Smith PJ, Spaderna H, Teuteberg JJ, Yusef RD, Zimbren PC. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*; 2018;**37**:803-823.

MG, Robson D, Schläglhofer T, Schneekloth TD, Singer JP, Smith PJ, Spaderna H, Teuteberg JJ, Yusef RD, Zimbren PC. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*; 2018;**37**:803-823.