



EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

PRESENTE Y FUTURO

- 1 **COVID-19 y enfermedad trombótica o tromboembólica: implicaciones en la prevención, el tratamiento antitrombótico y el seguimiento. Revisión de actualización de JACC**
Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, David Jimenez, Taylor Chuich, Isaac Dreyfus, Elissa Driggin, Caroline Der Nigoghossian, Walter Ageno, Mohammad Madjid, Yutao Guo, Liang V. Tang, Yu Hu, Jay Giri, Mary Cushman, Isabelle Quéré, Evangelos P. Dimakakos, C. Michael Gibson, Giuseppe Lippi, Emmanuel J. Favaloro, Jawed Fareed, Joseph A. Caprini, Alfonso J. Tafur, John R. Burton, Dominic P. Francese, Elizabeth Y. Wang, Anna Falanga, Claire McLintock, Beverley J. Hunt, Alex C. Spyropoulos, Geoffrey D. Barnes, John W. Eikelboom, Ido Weinberg, Sam Schulman, Marc Carrier, Gregory Piazza, Joshua A. Beckman, P. Gabriel Steg, Gregg W. Stone, Stephan Rosenkranz, Samuel Z. Goldhaber, Sahil A. Parikh, Manuel Monreal, Harlan M. Krumholz, Stavros V. Konstantinides, Jeffrey I. Weitz, Gregory Y.H. Lip, por el Grupo de Colaboración Mundial sobre Trombosis y COVID-19, avalado por la ISTH, la NATF, la ESVM y la IUA, con el apoyo del Grupo de Trabajo sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha de la ESC
- **COMENTARIO EDITORIAL Covid-19. ¿Una enfermedad infecciosa o inmuntrombótica?**
Ricardo Iglesias

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 31 **Valor pronóstico del fenotipo de cardiorresonancia magnética en los pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho**
Giovanni Donato Aquaro, Antonio De Luca, Chiara Cappelletto, Francesca Raimondi, Francesco Bianco, Nicoletta Botto, Pierluigi Lesizza, Crysanthos Grigoratos, Monia Minati, Matteo Dell'Omodarme, Alessandro Pingitore, Davide Stolfo, Matteo Dal Ferro, Marco Merlo, Gianluca Di Bella, Gianfranco Sinagra
- **COMENTARIO EDITORIAL RMN cardíaca y estratificación de riesgo en la miocardiopatía arritmogénica: una pieza útil para resolver el rompecabezas**
Fernando Domínguez, Pablo García-Pavía
- 48 **Registro de base poblacional de pacientes con cardiopatías hereditarias y paro cardíaco reanimado**
Cynthia Rucinski, Annika Winbo, Luciana Marcondes, Nikki Earle, Martin Stiles, Rachael Stiles, Darren Hooks, Kate Neas, Ian Hayes, Jackie Crawford, Andrew Martin, Jonathan R. Skinner

- **COMENTARIO EDITORIAL Muerte súbita cardíaca, parada cardíaca abortada y cardiopatías familiares. importancia de un protocolo de estudio sistemático**
Eduardo Barge-Caballero, José María Larrañaga-Moreira

PRESENTE Y FUTURO

- 63 **Resumen de las recomendaciones actualizadas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres. Revisión de actualización de JACC**
Leslie Cho, Melinda Davis, Islam Elgendy, Kelly Epps, Kathryn J. Lindley, Puja K. Mehta, Erin D. Michos, Margo Minissian, Carl Pepine, Viola Vaccarino, Annabelle Santos Volgman, en nombre de los miembros del Comité de ECV en las Mujeres del ACC
- **COMENTARIO EDITORIAL Riesgo cardiovascular en la mujer: rompiendo paradigmas**
Clara Saldarriaga, Lucrecia María Burgos, Ana Laura Sauce

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 83 **Variación de la presión arterial y enfermedad cerebral subclínica**
Yuan Ma, Pinar Yilmaz, Daniel Bos, Deborah Blacker, Anand Viswanathan, M. Arfan Ikram, Albert Hofman, Meike W. Vernooij, M. Kamran Ikram
- **COMENTARIO EDITORIAL Relevancia de la variabilidad de la presión arterial en la microangiopatía cerebral subclínica y en el deterioro cognitivo por enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso**
Adrià Arboix

PRESENTE Y FUTURO

- 101 **Consideraciones relativas al laboratorio de hemodinámica durante la pandemia del coronavirus (COVID-19). Del Consejo de Cardiología Intervencionista del ACC y la SCAI**
Frederick G.P. Welt, Pinak B. Shah, Herbert D. Aronow, Anna E. Bortnick, Timothy D. Henry, Matthew W. Sherwood, Michael N. Young, Laura J. Davidson, Sabeeda Kadavath, Ehtisham Mahmud, Ajay J. Kirtane, del Consejo de Cardiología Intervencionista del *American College of Cardiology* y de la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*
- **COMENTARIO EDITORIAL Cateterismo cardíaco en tiempos de COVID-19**
Pablo M. Lamelas, Juan P. Costabel, Fernando Cura



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.

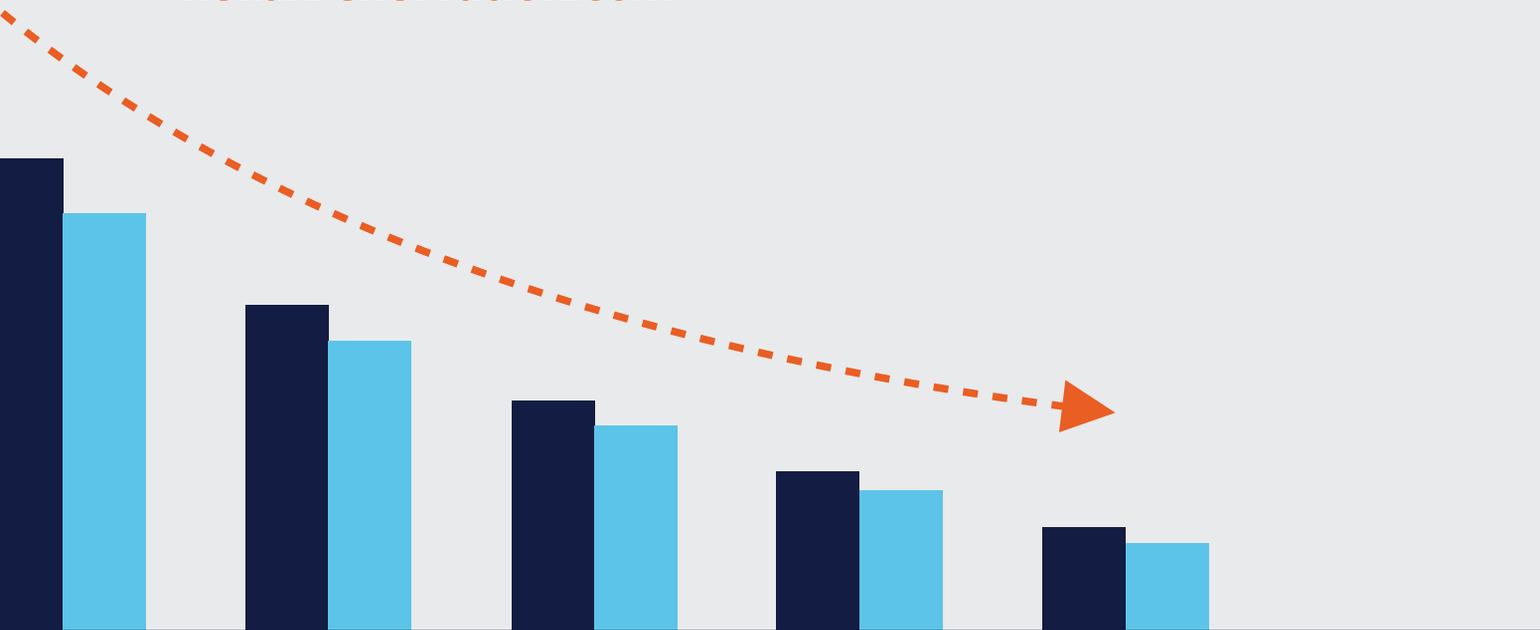
The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, 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



*ArmoLIPID PLUS es un complemento alimenticio que junto con medidas dietéticas puede ayudar al control del colesterol en personas con hipercolesterolemia leve/moderada.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

COVID-19 y enfermedad trombótica o tromboembólica: implicaciones en la prevención, el tratamiento antitrombótico y el seguimiento



Revisión de actualización de JACC

Behnood Bikdeli, MD, MS,^{a,b,c,*} Mahesh V. Madhavan, MD,^{a,c,*} David Jimenez, MD, PhD,^d Taylor Chuich, PHARM,^a Isaac Dreyfus, MD,^a Elissa Driggin, MD,^a Caroline Der Nigoghossian, PHARM,^a Walter Ageno, MD,^e Mohammad Madjid, MD, MS,^f Yutao Guo, MD, PhD,^g Liang V. Tang, MD,^h Yu Hu, MD,^h Jay Giri, MD, MPH,^{ij,k} Mary Cushman, MD, MSc,^l Isabelle Quéré, MD, PhD,^m Evangelos P. Dimakakos, MD,ⁿ C. Michael Gibson, MD,^{o,p} Giuseppe Lippi, MD,^q Emmanuel J. Favaloro, PhD,^{r,s} Jawed Fareed, PhD,^t Joseph A. Caprini, MD, MS,^u Alfonso J. Tafur, MD, MS,^{u,v} John R. Burton, MD,^a Dominic P. Francese, MPH,^c Elizabeth Y. Wang, MD,^a Anna Falanga, MD,^w Claire McLintock, MD,^x Beverley J. Hunt, MD,^y Alex C. Spyropoulos, MD,^z Geoffrey D. Barnes, MD, MSc,^{aa,bb} John W. Eikelboom, MBBS,^{cc} Ido Weinberg, MD,^{o,dd} Sam Schulman, MD, PhD,^{ee,ff,gg} Marc Carrier, MD, MSc,^{hh} Gregory Piazza, MD, MS,^{o,ii} Joshua A. Beckman, MD,^{jj} P. Gabriel Steg, MD,^{kk,ll,mm} Gregg W. Stone, MD,^{c,nn} Stephan Rosenkranz, MD,^{oo} Samuel Z. Goldhaber, MD,^{o,ii} Sahil A. Parikh, MD,^{a,c} Manuel Monreal, MD, PhD,^{pp} Harlan M. Krumholz, MD, SM,^{b,qq,rr} Stavros V. Konstantinides, MD, PhD,^{ss} Jeffrey I. Weitz, MD,^{ff,gg} Gregory Y.H. Lip, MD,^{tt,uu} por el Grupo de Colaboración Mundial sobre Trombosis y COVID-19, avalado por la ISTH, la NATF, la ESVM y la IUA, con el apoyo del Grupo de Trabajo sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha de la ESC

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), una enfermedad respiratoria vírica causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), puede predisponer a los pacientes a sufrir una enfermedad trombótica, tanto en la circulación venosa como en la arterial, como consecuencia de la inflamación excesiva, la activación plaquetaria, la disfunción endotelial y la estasis. Además, muchos pacientes a los que se administra un tratamiento antitrombótico por una enfermedad trombótica pueden padecer la COVID-19, y ello puede tener consecuencias por lo que respecta a la elección, posología y vigilancia analítica del tratamiento antitrombótico. Además, en un tiempo en el que se centra mucho el interés en la COVID-19, es crucial considerar cómo puede optimizarse la tecnología disponible para atender a los pacientes sin COVID-19 que sufren una enfermedad trombótica. En este artículo, los autores examinan los conocimientos actualmente existentes sobre la patogenia, epidemiología, tratamiento y resultados de los pacientes con COVID-19 que sufren una trombosis venosa o arterial, de los pacientes con una enfermedad trombótica preexistente que presentan la COVID-19, y de los pacientes en los que es necesaria la prevención o la asistencia para una enfermedad trombótica durante la pandemia de la COVID-19. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2950-73) © 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

^aNewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York; ^bCenter for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^cClinical Trials Center, Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York; ^dDepartamento de Neumología, Hospital Ramón y Cajal y Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá (Instituto de Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España; ^eDepartment of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italia; ^fMcGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas; ^gDepartment of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACOD** = anticoagulante oral directo**AVK** = antagonista de vitamina K**CID** = coagulación intravascular
diseminada**COVID-19** = enfermedad por
coronavirus-2019**ECMO** = oxigenador extracorpóreo
de membrana**EP** = embolia pulmonar**HBPM** = heparina de bajo peso
molecular**HNF** = heparina no fraccionada**IAMCEST** = infarto de miocardio con
elevación del segmento ST**SARS-CoV-2** = coronavirus del
síndrome respiratorio agudo grave
(de tipo) 2**SCA** = síndrome coronario agudo**TEV** = tromboembolismo venoso**TVP** = trombosis venosa profunda

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) es una enfermedad vírica causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), que ha sido considerada ahora una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (1-3). La COVID-19 tiene varias consecuencias cardiovasculares importantes (4-6). Los pacientes con una enfermedad cardiovascular previa presentan un mayor riesgo de eventos adversos derivados de la COVID-19. Las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular tienen un riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares incidentes (5).

Hay varias formas en las que la pandemia de la COVID-19 puede afectar a la prevención y el tratamiento de la enfermedad trombótica y tromboembólica (a la que denominaremos en adelante enfermedad trombótica en aras de la brevedad). En primer lugar, los efectos directos

de la COVID-19 o los efectos indirectos de la infección, como los que se producen a través de la enfermedad grave y la hipoxia, pueden predisponer a los pacientes a sufrir eventos trombóticos. Los estudios preliminares sugieren que se producen anomalías de la hemostasia, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID), en los pacientes afectados por la COVID-19 (7,8). Además, la intensa respuesta inflamatoria, el estado crítico y los factores de riesgo tradicionales subyacentes son todas ellas características que pueden predisponer a la aparición de eventos trombóticos, de manera similar a lo que se ha observado en brotes epidémicos previos de coronavirus zoonóticos virulentos (tabla 1) (9,10). En segundo lugar, los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19 pueden tener interacciones farmacológicas adversas con los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes. En tercer lugar, la pandemia, como consecuencia de las asignaciones de recursos o de las recomendaciones de medidas de distanciamiento social, puede afectar negativamente a la asistencia prestada a los pacientes no

Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China; ^hInstitute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; ⁱCardiovascular Division, Hospital of the University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania; ^jPenn Cardiovascular Outcomes, Quality, and Evaluative Research Center, Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania; ^kCorporal Michael J. Crescenz VA Medical Center, Filadelfia, Pensilvania; ^lUniversity of Vermont Medical Center, Burlington, Vermont; ^mDepartment of Vascular Medicine, University of Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, InnoVTE F-CRIN Network, Montpellier, Francia; ⁿOncology Unit GPP, Sotiria General Hospital Athens School of Medicine, Atenas, Grecia; ^oHarvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^pBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; ^qLaboratory of Clinical Chemistry and Hematology, University Hospital of Verona, Verona, Italia; ^rHaematology Laboratory, Institute of Clinical Pathology and Medical Research, NSW Health Pathology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia; ^sSydney Centres for Thrombosis and Haemostasis, Westmead, New South Wales, Australia; ^tLoyola University Medical Center, Chicago, Illinois; ^uPritzker School of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois; ^vDivision of Vascular Medicine, Department of Medicine, NorthShore University HealthSystem, Skokie, Illinois; ^wDepartment of Immunohematology and Transfusion Medicine, Hospital Papa Giovanni XXIII, University of Milan Bicocca, Bérgamo, Italia; ^xAuckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; ^ySt Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido; ^zDonald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hofstra University, Hempstead, Nueva York; ^{aa}Center for Bioethics and Social Science in Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^{bb}Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^{cc}Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^{dd}Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ^{ee}Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscú, Rusia; ^{ff}McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^{gg}Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canadá; ^{hh}Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canadá; ⁱⁱBrigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; ^{jj}Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ^{kk}INSERM U1148, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, FACT (French Alliance for Cardiovascular Trials), París, Francia; ^{ll}Université Paris, París, Francia; ^{mm}Royal Brompton Hospital, Imperial College London, Londres, Reino Unido; ⁿⁿZena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^{oo}Cologne Cardiovascular Research Center, Heart Center, Department of Cardiology, University of Cologne, Colonia, Alemania; ^{pp}Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Barcelona, España; ^{qq}Department of Health Policy and Administration, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut; ^{rr}Section of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^{ss}Center for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, Mainz, Alemania; ^{tt}Liverpool Centre for Cardiovascular Science, Liverpool Heart and Chest Hospital, University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido; y ^{uu}Aalborg University, Aalborg, Dinamarca. *Los Drs. Bikdeli y Madhavan contribuyeron por igual en este trabajo. Este trabajo fue avalado por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, la *North American Thrombosis Forum*, la *European Society of Vascular Medicine* y la *International Union of Angiology*; y cuenta con el apoyo de Grupo de Trabajo sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha de la *European Society of Cardiology* (proporcionado a los Drs. Rosenkranz y Konstantinides). El Dr. Madhavan contó con el apoyo de una subvención de los *National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute* concedida 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. Jimenez ha actuado como asesor o consultor de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Leo Pharma, Pfizer, ROVI y Sanofi; ha dictado conferencias o ha formado parte del panel de conferenciantes de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Leo Pharma, ROVI y Sanofi; y ha recibido

afectados por la COVID-19 pero que sufren eventos trombóticos. Por ejemplo, la percepción (errónea) de que los fármacos antitrombóticos comportan un aumento del riesgo de contraer la COVID-19 puede llevar a una interrupción indeseable de la anticoagulación por parte de algunos pacientes.

En el presente artículo, elaborado a través de la colaboración de un grupo internacional de clínicos e investigadores, se resumen la patogenia, epidemiología, tratamiento y resultados disponibles en relación con la enfermedad trombótica en los pacientes con COVID-19, así como el tratamiento de los eventos trombóticos en los pacientes sin COVID-19 durante esta pandemia. Aunque el artículo se centra principalmente en la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y en el tratamiento antitrombótico de los síndromes coronarios agudos (SCA), muchas de las recomendaciones son pertinentes también para otros trastornos que requieren tratamiento antitrombótico. Cuando ello es posible, presentamos una guía clínica e identificamos también los temas a los que es necesario que preste atención con urgencia la investigación futura.

PUNTOS CLAVE

- La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a sufrir una trombosis arterial o venosa.
- Las series iniciales sugieren la aparición frecuente de una enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19 grave. Es necesaria una mayor investigación sobre la estrategia preventiva óptima.
- Deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas de los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes con los tratamientos que se están investigando para la COVID-19.
- La tecnología disponible debe usarse de la forma óptima en la asistencia de los pacientes sin COVID-19 que sufren una enfermedad trombótica durante la pandemia.

subvenciones para investigación clínica de Daiichi-Sankyo, Sanofi y ROVI. El Dr. Ageno ha recibido una subvención de investigación de Bayer; y ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores de Boehringer Ingelheim, Bayer Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb/ Pfizer, Daiichi-Sankyo, Aspen, Sanofi, Portola, Leo Pharma y Janssen. El Dr. Giri ha formado parte del consejo asesor de AstraZeneca; ha formado parte del comité directivo de ensayo clínico de Inari Medical; ha recibido apoyo de subvenciones institucionales de Recor Medical y St. Jude Medical; y ha recibido pagos personales por adjudicación de ensayos del *New England Research Institute*. La Dra. Quéré ha recibido pagos por conferencias de Pfizer, Bayer Pharmaceuticals, Aspen y Leo Pharma. El Dr. Dimakakos ha recibido pagos por consultoría de Sanofi y Leo Pharma. El Dr. Caprini ha formado parte del comité directivo de ensayos clínicos de Janssen R&D; ha formado parte del consejo asesor sobre hemorragia de Pfizer; ha formado parte del consejo asesor de Bristol-Myers Squibb y Alexion Pharmaceuticals; ha sido consultor de Recovery Force; y ha recibido honorarios de Sanofi. El Dr. Tafur ha actuado como consultor para Recovery Force; ha realizado investigación para Janssen, Bristol-Myers Squibb, Doasense y Idorsia; y ha recibido subvenciones de formación de Janssen. La Dra. Falanga ha recibido honorarios por conferencias de Bayer, Pfizer y Sanofi. La Dra. Hunt ha sido presidente del grupo de dirección del *World Thrombosis Day* y Directora Médica de *Thrombosis UK*, 2 organizaciones sin ánimo de lucro de las que no recibe ningún pago. El Dr. Spyropoulos ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Portola y el ATLAS Group; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Boehringer Ingelheim y Janssen. El Dr. Barnes ha sido consultor de Pfizer/Bristol-Myers Squibb, Janssen, Portola y AMAG Pharmaceuticals. El Dr. Barnes ha sido consultor de Pfizer/Bristol-Myers Squibb, Janssen, Portola y AMAG Pharmaceuticals; y ha recibido financiación mediante subvenciones de Pfizer/Bristol-Myers Squibb y Blue Cross Blue Shield of Michigan. El Dr. Eikelboom ha recibido pagos por consultoría y/u honorarios de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen, Sanofi y Servier; y ha recibido subvenciones y/o apoyo no económico de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen y Sanofi. El Dr. Weinberg ha recibido pagos por consultoría de Magneto Thrombectomy Solutions. El Dr. Schulman ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Octapharma y Boehringer Ingelheim; y ha recibido honorarios de Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo y Sanofi. El Dr. Beckman ha formado parte del consejo asesor de Amgen, AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Janssen; ha formado parte del comité de vigilancia de datos y seguridad de Bayer y Novartis; ha recibido pagos por consultoría de JanOne; y ha recibido pagos personales por adjudicación de ensayos de Sanofi. El Dr. Carrier ha recibido financiación para investigación de Bristol-Myers Squibb, Leo Pharma y Pfizer; y ha recibido honorarios por consultoría de Bristol-Myers Squibb, Bayer, Pfizer, Leo Pharma, Servier y Sanofi. El Dr. Piazza ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de EKOS/BTG International, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Bayer, Portola y Janssen; y ha recibido pagos por consultoría de Pfizer y Thrombolex. El Dr. Steg ha recibido subvenciones de investigación de Amarin, Bayer, Sanofi y Servier; ha formado parte del comité directivo, el comité de vigilancia de datos y seguridad o el comité de variables de valoración clínicas de ensayos clínicos de Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Idorsia, Novartis, Pfizer, Sanofi y Servier; y ha recibido pagos por conferencias o por consultoría de Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Idorsia, Novartis, Pfizer, Sanofi y Servier. El Dr. Stone ha recibido honorarios por conferencias o de otro tipo de Cook, Terumo, QOOL Therapeutics y Orchestra Biomed; ha sido consultor de Valfix, TherOx, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Miracor, Neovasc, V-Wave, Abiomed, Ancora, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious, Reva y Matrizyme; y posee acciones/opciones de compra de acciones de Ancora, Qool Therapeutics, Cagent, Applied Therapeutics, grupo de fondos Biostar, SpectraWave, Orchestra Biomed, Aria, Cardiac Success,

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Se hizo todo lo posible por proporcionar una evaluación integral de la evidencia publicada (MEDLINE con la interfase de PubMed; fecha de la última búsqueda: 12 de abril de 2020). Con objeto de incorporar el carácter rápidamente cambiante de la información y la preocupación existente respecto al tiempo transcurrido entre la finalización de los estudios y su publicación, examinamos también manuscritos de 2 servidores de Internet que incluyen artículos en una fase de preimpresión (medRxiv y SSRN; fecha de la última búsqueda: 12 de abril de 2020). Es preciso advertir que los manuscritos procedentes de estas 2 últimas fuentes no han sido objeto aún de revisión externa.

Hay una variabilidad internacional en las medidas preventivas y las estrategias de realización de pruebas que han adoptado las autoridades locales, así como en la disponibilidad de pruebas diagnósticas, el acceso a la asistencia y las estrategias de tratamiento; y también hay variabilidad en la notificación de los resultados clínicos observados en los pacientes con COVID-19. Estos problemas influyen en la notificación de los casos diagnosticados, las muertes y, por consiguiente, en las tasas de letalidad. Además, hasta la fecha no disponemos de estudios de cohorte prospectivos grandes. La evidencia

existente, incluidos los datos sobre complicaciones trombóticas, procede fundamentalmente de análisis pequeños y retrospectivos (figura 1).

El presente documento representa un intento de proporcionar una guía general para la asistencia de los pacientes en relación con la trombosis y el tratamiento antitrombótico. Dadas las limitaciones que tiene la base de evidencia disponible, el comité directivo (B.B., M.V.M., J.I.W., S.V.K., S.Z.G., A.J.T., M.M., H.M.K., G.Y.H.L.) seleccionó varias preguntas que parecían más difíciles de responder pero eran de interés para la asistencia de los pacientes (11). Estas preguntas se enviaron a todo el grupo de autores en dos ocasiones. Se aplicó el método Delphi para conseguir elaborar una guía basada en el consenso. Las preguntas incluían consideraciones relativas a las pautas de medicación anticoagulante profiláctica o terapéutica en diversos subgrupos de pacientes con COVID-19, así como al tratamiento antitrombótico en el contexto de una sospecha de CID o una CID confirmada.

PATOGENIA Y TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2 es un coronavirus de ARN monocatenario, que entra en las células humanas principalmente a través de su unión con la enzima de conversión de la angiotensina 2 (12), que muestra una gran expresión en las

familia de fondos MedFocus y Valfix. El Dr. Rosenkranz ha recibido pagos por consultoría y/o conferencias de Abbott, Acceleron, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Pfizer y United Therapeutics; y ha recibido subvenciones de investigación institucionales de Actelion, AstraZeneca, Bayer, Novartis, *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, *Else-Bundesministerium für Bildung und Forschung* y Kröner-Fresenius-Stiftung. El Dr. Goldhaber ha recibido apoyo para investigación de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, BTG EKOS, Daiichi-Sankyo, Janssen, *National Heart, Blood, and Lung Institute* de Estados Unidos y *Thrombosis Research Institute*; y ha recibido pagos por consultoría de Bayer y Boehringer Ingelheim. El Dr. Parikh ha recibido apoyo de subvenciones institucionales/apoyo para investigación de Abbott Vascular, Shockwave Medical, TriReme Medical y Surmodics; y ha recibido pagos por consultoría de Terumo y Abiomed; ha participado en consejos asesores de Abbott, Boston Scientific, CSI, Janssen, Medtronic y Philips; y ha formado parte del comité de vigilancia y seguridad de datos de Silk Road Medical. El Dr. Monreal ha actuado como asesor o consultor de Sanofi, Leo Pharma y Daiichi-Sankyo; y ha recibido una subvención de formación no condicionada de Sanofi y Bayer para el patrocinio del registro RIETE. El Dr. Krumholz ha trabajado bajo contrato con los *Centers for Medicare & Medicaid Services* para respaldar los programas de evaluación de la calidad; ha recibido apoyo de subvenciones institucionales de Medtronic y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, Johnson & Johnson y el *Shenzhen Center for Health Information*; ha actuado como consultor del *National Center for Cardiovascular Diseases* de Beijing; ha recibido pagos por consultoría del bufete de abogados Arnold & Porter (litigio sobre el clopidogrel de Sanofi), el bufete de abogados Ben C. Martin (litigio sobre el filtro de VCI Cook Celect) y el bufete de abogados Siegfried and Jensen (litigio sobre Vioxx); ha sido presidente del consejo asesor científico cardiaco de UnitedHealth; ha formado parte del consejo de IBM Watson Health Life Sciences; ha formado parte del consejo asesor de Element Science y Facebook; ha formado parte del consejo asesor de médicos de Aetna; y es cofundador de HugoHealth y Refactor Health. El Dr. Konstantinides ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Actelion/Janssen; ha recibido subvenciones de formación de Biocompatibles Group UK/Boston Scientific y Daiichi-Sankyo; y ha recibido pagos por conferencias de Bayer AG, Pfizer/Bristol-Myers Squibb y Merck Sharp and Dohme. El Dr. Weitz ha sido consultor y ha recibido honorarios de Bayer, Janssen, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Daiichi-Sankyo, Merck, Servier, Anthos, Ionis y PhaseBio. El Dr. Lip ha sido consultor de Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, Verseeon y Daiichi-Sankyo; y ha dictado conferencias para Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Thomas M. Maddox, MD, MSc, fue Editor Jefe Invitado para 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.

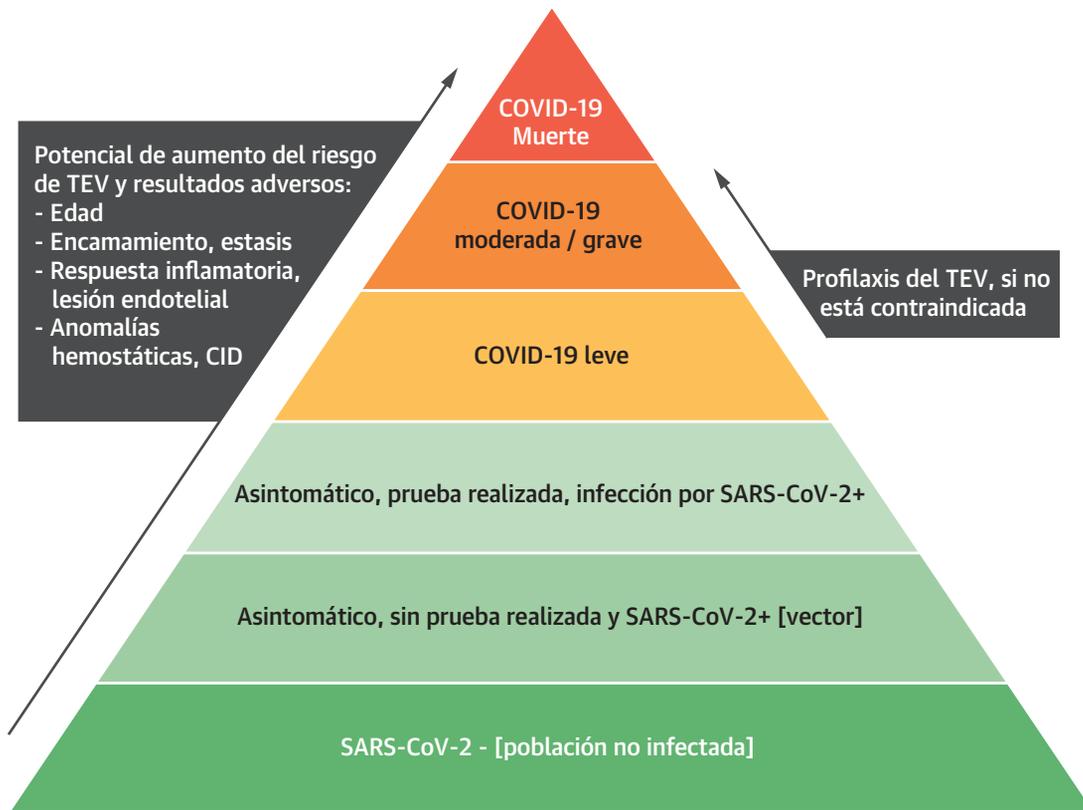
Original recibido el 15 de abril de 2020; aceptado el 15 de abril de 2020.

TABLA 1. Resumen de los principales eventos trombóticos y tromboembólicos durante los brotes epidémicos víricos

Mecanismos propuestos	Tipo de evento	Datos epidemiológicos
SARS		
Liberación de citocinas inflamatorias	TEV	El análisis retrospectivo de 46 pacientes con SARS en estado crítico identificó 11 eventos de TVP y 7 de EP (9). Serie de casos de 8 pacientes de UCI positivos para el SARS. La autopsia identificó una EP en 4 pacientes y una TVP en 3 (138).
Enfermedad crítica	Eventos trombóticos arteriales	En una serie prospectiva de 75 pacientes, 2 pacientes fallecieron por un infarto agudo de miocardio (en un plazo de 3 semanas) (139). Presentación de un caso de un paciente con un IAMSEST al que se practicó una ICP pero luego presentó un IAMCEST varias horas después, relacionado con una inestabilidad de la placa de mecanismo inmunitario (140).
Factores de riesgo tradicionales (138)	Otros	En una serie de casos de 206 pacientes con SARS, 5 pacientes presentaron un ictus isquémico por afectación de un vaso grande, con presencia de una CID en 2 de los 5 (141). En un análisis retrospectivo de 157 pacientes con SARS, se observaron elevaciones subclínicas aisladas del TTPa en 96 pacientes y se produjo una CID en 4 pacientes (142).
MERS		
Mecanismo inespecífico; potencialmente similar al del SARS. Los modelos sugieren unas concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias (143) Los modelos murinos transgénicos muestran signos de trombosis microvascular (144)	Otros	En una serie de 157 casos de MERS (confirmados o probables), como mínimo en 2 se notificó la presencia de una coagulopatía de consumo (145).
Gripe		
Possible aparición <i>de novo</i> de émbolos pulmonares en ciertos casos (146) Inflamación aguda y disminución de la movilidad en los pacientes hospitalizados (147) Possible trombosis debida a la ruptura de placas de alto riesgo preexistentes (98)	TEV	En un estudio retrospectivo de 119 pacientes se observaron 4 eventos de TEV en pacientes tratados con anticoagulación profiláctica (147). Serie de casos que describe 7 eventos de EP en pacientes con neumonía gripal. En 6 de los 7 no hubo signos de TVP (146). Un estudio de casos y controles, multicéntrico, observacional (N = 1454) sugirió que la vacunación antigripal se asocia a unas tasas inferiores de TEV (<i>odds ratio</i> : 0,74; intervalo de confianza del 95%: 0,57-0,97) (149). <i>Esta es una enumeración representativa pero no exhaustiva de los estudios asociados.</i>
Agregación plaquetaria sobre placas ateroscleróticas inflamatorias observada en modelos animales (148)	Eventos trombóticos arteriales	En un estudio de casos y autocontroles realizado en 364 pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio, se observó un aumento del cociente de incidencia (6,05; intervalo de confianza del 95%: 3,86-9,50) del infarto de miocardio durante los períodos posteriores a la gripe en comparación con los períodos de control (97). Existen evidencias similares derivadas de estudios previos (150,151). Un estudio de cohorte retrospectivo de 119 pacientes ha notificado 3 eventos trombóticos arteriales, 2 de los cuales correspondieron a IAMCEST (147). <i>Esta es una enumeración representativa pero no exhaustiva de los estudios asociados.</i>
	Otros	Se ha descrito la CID con la infección gripal en diversas presentaciones de casos y series de casos pequeñas (152-154).
COVID-19		
Se continúa avanzando en el conocimiento del mecanismo por el que se produce	TEV	Se han descrito dos series de casos de embolia pulmonar aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19 (83). En un estudio de 3 hospitales de los Países Bajos, el 31% de 184 pacientes con COVID-19 en estado crítico presentó una trombosis, y la mayoría de los eventos fueron de TEV.
Los factores involucrados pueden ser la liberación de citocinas inflamatorias y la enfermedad en estado crítico/factores de riesgo subyacentes	Eventos trombóticos arteriales	<i>Continúan apareciendo datos relativos al riesgo de eventos trombóticos asociados a la infección de COVID-19, y se ha previsto un registro internacional de los SCA. Véase una información más detallada en el texto.</i>
El SARS-CoV-2 se une a células que expresan la enzima de conversión de la angiotensina 2 (155), y ello puede intervenir en los posteriores mecanismos de producción de la lesión (3)	Otros	Un análisis retrospectivo de 183 pacientes puso de manifiesto que los pacientes que no sobrevivieron tenían valores significativamente superiores de dímero D y de TP, en comparación con los de los supervivientes. Además, 15 de 21 (71,4%) pacientes no supervivientes cumplieron los criterios de CID, en comparación con 1 de 162 (0,6%) supervivientes (7). La revisión sistemática de la literatura publicada antes del 24 de febrero de 2020 sugiere que las elevaciones del TP y de las concentraciones de dímero D se asociaron a un mal pronóstico en los pacientes con COVID-19 (25).
CID = coagulación intravascular diseminada; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; EP = embolia pulmonar; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; MERS = síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS = síndrome respiratorio agudo grave; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2; SCA = síndrome coronario agudo; TEV = tromboembolismo venoso; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado; TVP = trombosis venosa profunda; UCI = unidad de cuidados intensivos.		

células alveolares pulmonares, los miocitos cardiacos, el endotelio vascular y otras células (1,13). El SARS-CoV-2 se transmite principalmente después de la inhalación y la entrada de partículas víricas en las vías respiratorias

(1). Además, el virus puede sobrevivir durante 24 a 72 h en superficies, dependiendo del tipo de superficie de que se trate, y ello permite la transmisión a través de fómites (14).

FIGURA 1. Variabilidad existente en los recursos y las estrategias de realización de pruebas y en el contagio de la COVID-19 tras la exposición al SARS-CoV-2

Esta variabilidad explica las diferencias existentes en las tasas poblacionales de la infección y las distintas tasas de letalidad, en diversas regiones geográficas y países. La respuesta inflamatoria, la mayor edad y el hecho de estar encamado (que son factores que se observan con más frecuencia en la enfermedad por coronavirus-2019 [COVID-19] grave) pueden contribuir a producir la trombosis y los resultados adversos. CID = coagulación intravascular diseminada; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo 2); TEV = tromboembolismo venoso.

Los síntomas iniciales de la COVID-19 se solapan con los de otros síndromes víricos y consisten en fiebre, fatiga, tos, dificultad respiratoria, diarrea, cefaleas y mialgias (15-17). Al igual que ocurre con otras infecciones por coronavirus zoonóticos virulentos, como el SARS y el síndrome respiratorio de Oriente Medio, la COVID-19 tiene un potencial de causar una enfermedad grave, que incluye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la afectación multiorgánica y el *shock* (18). Aunque la edad más avanzada y ciertas comorbilidades como la enfermedad cardiovascular comportan un mayor riesgo de enfermedad grave, los pacientes jóvenes y por lo demás sanos tienen también un riesgo de sufrir complicaciones (19).

Las anomalías analíticas que se observan con frecuencia en los pacientes con COVID-19 consisten en linfopenia (15) y elevación de la lactato deshidrogenasa y los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el dímero D, la ferritina y la interleucina-6 (IL-6) (20). Las concentraciones de IL-6 pueden estar correlacionadas

con la gravedad de la enfermedad y con unas características procoagulantes (21).

COVID-19 Y PARÁMETROS HEMOSTÁSICOS

Las anomalías hemostáticas más habituales en la COVID-19 consisten en una trombocitopenia leve (22) y un aumento de las concentraciones de dímero D (23), lo cual se asocia a un mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica; ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI); o muerte (tabla 2). Los datos relativos a otros análisis son menos claros y a menudo contradictorios (24,25). La gravedad de la enfermedad muestra una asociación variable con la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y el índice normalizado internacional (INR) (1,20,26), y se observa de manera variable una tendencia al acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) (1,16,19,28). Recientemente, Tang *et al.* (7) han estudiado a 183 pacientes con COVID-19, 21 (11,5%) de los cuales fallecieron. Entre las diferencias notables

TABLA 2. Asociación entre las anomalías de la coagulación o los marcadores de la trombosis y la hemostasia y los resultados clínicos en los pacientes con COVID-19

	Han et al., 2020 (24) (N = 94)	Huang et al., 2020 (1) (N = 41)	Yang et al., 2020 (26) (N = 52)	Zhou et al., 2020 (20) (N = 191)	Gao et al., 2020 (27) (N = 43)	Wang et al., 2020 (16) (N = 138)	Wu et al., 2020 (19) (N = 201)	Tang et al., 2020 (7) (N = 183)	Lippi et al., 2020 (22) (N = 1779)	Lippi y Favoloro, 2020 (23) (N = 553)	Lippi et al., 2020 (36) (N = 341)
Recuento de plaquetas											
Contexto de la comparación		UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos		UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos		Fallecidos frente a vivos		
Resultado, por milímetro cúbico		196 (165-263) frente a 149 (131-263)	191 (74) frente a 164 (63)	166 (107-229) frente a 220 (168-271)		142 (110-202) frente a 165 (125-188)	162 (111-231) frente a 204 (137-263)		-48 (-57 a -39) [†]		
Dímero D											
Contexto de la comparación	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos			Grave frente a no grave
Resultado, mg/l	19,1 frente a 2,1	2,4 (0,6-14,4) frente a 0,5 (0,3-0,8)	5,2 (1,5-21,1) frente a 0,6 (0,3-1,0)	0,5 (0,3-0,9) frente a 0,2 (0,2-0,3)	0,4 (0,2-13,2) frente a 0,2 (0,1-0,3)	4,0 (1,0-11,0) frente a 0,5 (0,3-1,2)	2,1 (0,8-5,3) frente a 0,6 (0,4-1,3)				3,0 (2,5-3,5)*
Tiempo de protrombina											
Contexto de la comparación	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos			
Resultado, s	12,7 frente a 12,2	12,2 (11,2-13,4) frente a 10,7 (9,8-12,1)	12,9 (2,9) frente a 10,9 (2,7)	12,1 (11,2-13,7) frente a 11,4 (10,4-12,6)	11,3 (1,4) frente a 12,0 (1,2)	13,2 (12,3-14,5) frente a 12,9 (12,3-13,4)	11,6 (11,1-12,5) frente a 11,8 (11,0-12,5)	15,5 (14,4-16,3) frente a 13,6 (13,0-14,0)			
Troponina (hs-TnI)											
Contexto de la comparación		UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos			UCI frente a no UCI					Grave frente a no grave
Resultado, pg/ml		3,3 (3,0-163,0) frente a 3,5 (0,7-5,4)	22,2 (5,6-83,1) frente a 3,0 (1,1-5,5)			11,0 (5,6-26,4) frente a 5,1 (2,1-9,8)					25,6 (6,8-44,5)*

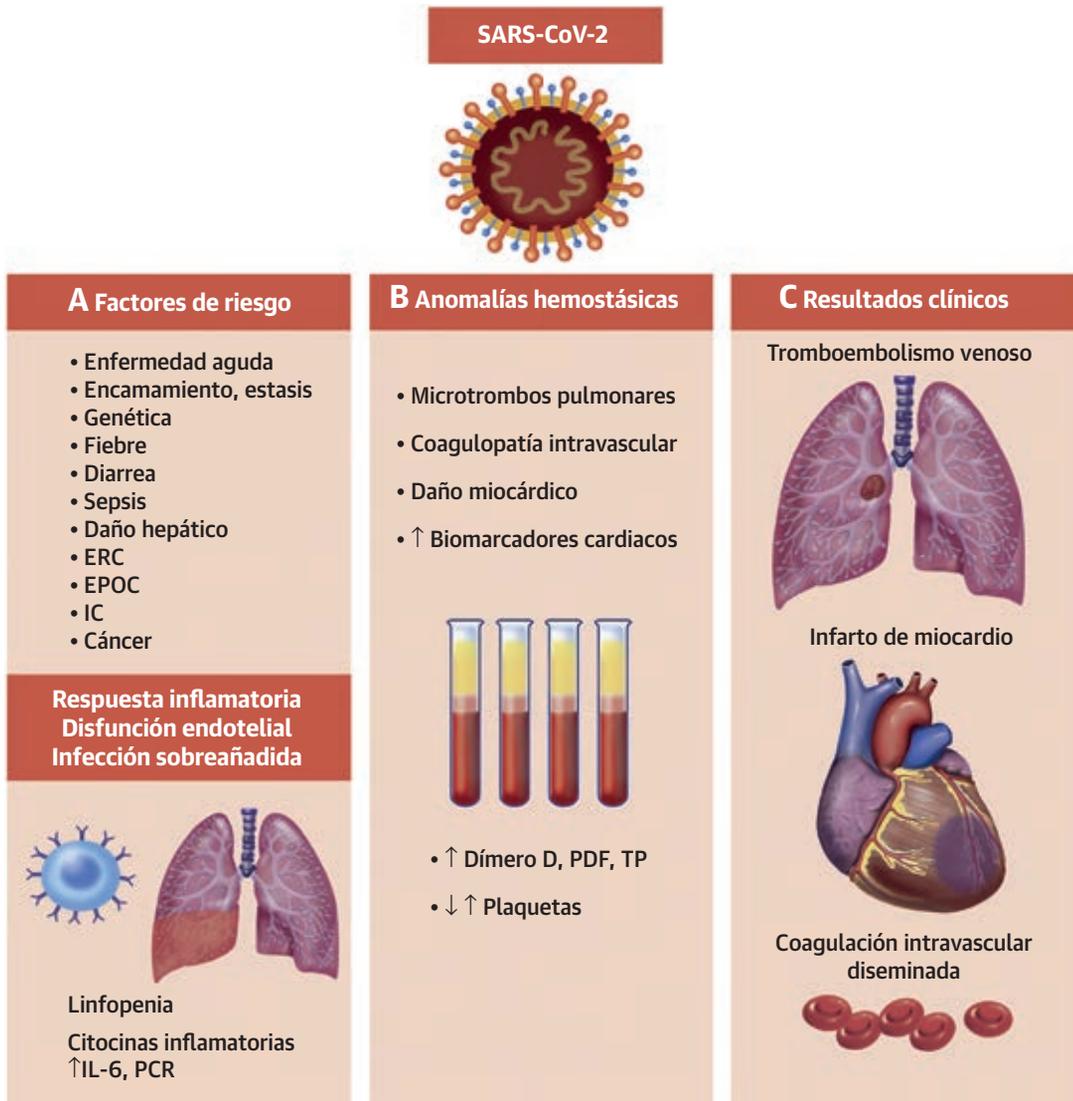
* Diferencia media, resultados basados en datos de un metanálisis. † Análisis por subgrupos de 3 estudios.
CID = coagulación intravascular diseminada; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; hs-TnI = troponina I de alta sensibilidad; otras abreviaturas como en la tabla 1.

observadas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron se encuentran las concentraciones aumentadas de dímero D y de productos de degradación de la fibrina (incrementos de ~3,5 y ~1,9 veces, respectivamente) y la prolongación del TP (en un 14%) (p < 0,001). Además, en el 71% de los pacientes con COVID-19 que fallecieron se cumplían los criterios de CID de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (29), en comparación con tan solo el 0,6% de los supervivientes. Consideradas en conjunto, estas alteraciones de la hemostasia indican ciertas formas de coagulopatía que pueden predisponer a la aparición de eventos trombóticos (**ilustración central**), aunque la causa no está clara.

No obstante, no se sabe todavía si estas alteraciones de la hemostasia son un efecto específico del SARS-CoV-2 o son una consecuencia de la tormenta de citocinas que desencadena la aparición del SRIS, como se observa en otras enfermedades víricas (30-33). Otra consideración a

tener en cuenta que no se ha investigado aún es la de que las alteraciones de la hemostasia observadas en la infección de la COVID-19 están relacionadas con una disfunción hepática (34). En un estudio reciente se han descrito 3 casos de COVID-19 grave e infarto cerebral, que en 1 caso se asoció a una isquemia bilateral de las extremidades, en el contexto de una elevación de los anticuerpos antifosfolípidos. Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si los anticuerpos antifosfolípidos desempeñan o no un papel importante en la fisiopatología de la trombosis asociada a la COVID-19 (35).

COVID-19, MARCADORES DE LA LESIÓN MIOCÁRDICA Y ENFERMEDAD TROMBÓTICA. Las concentraciones elevadas de troponina se han asociado a una mala evolución clínica en varios estudios de la COVID-19 (36). Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la elevación de la troponina en la COVID-19 es amplio (37) e incluye la lesión miocárdica inespecífica, el deterioro de la función

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismos propuestos de coagulopatía y patogenia de la trombosis en la COVID-19Bikdeli, B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.

(A) La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) activa una respuesta inflamatoria que da lugar a la liberación de mediadores inflamatorios. Se produce entonces una activación endotelial y hemostática, con un aumento del factor von Willebrand y un incremento del factor tisular. La respuesta inflamatoria a la infección grave se caracteriza por linfopenia y trombocitopenia. La lesión hepática puede conducir a una disminución de la coagulación y la formación de antitrombina. (B) La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) puede asociarse a una alteración de la hemostasia y una elevación de las concentraciones de troponina. (C) El aumento del estado protrombótico da lugar a tromboembolismo venoso, infarto de miocardio o, en el caso de que se produzca una mayor alteración de la hemostasia, a una coagulación intravascular diseminada. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC = enfermedad renal crónica; IC = insuficiencia cardíaca; IL = interleucina; LDH = lactato deshidrogenasa; PCR = proteína C reactiva; PDF = productos de degradación de la fibrina; TP = tiempo de protrombina.

renal (que conduce a una acumulación de troponina), la miocarditis, la embolia pulmonar (EP) y el infarto de miocardio (IM) de tipo 1 y de tipo 2 (38,39). De forma análoga, la elevación de los péptidos natriuréticos es también inespecífica (38), y tan solo debe plantearse considerar la presencia de eventos trombóticos (por ejemplo, EP) en el contexto clínico apropiado.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA COVID-19 Y CONSIDERACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD TROMBÓTICA

Se están evaluando varios productos en fase de investigación para el tratamiento de la COVID-19, en especial en los pacientes que desarrollan una enfermedad grave. Al-

TABLA 3. Posibles interacciones farmacológicas entre los antiagregantes plaquetarios y los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19

Tratamientos en investigación para la COVID-19	Mecanismo de acción del tratamiento para la COVID-19	Inhibidores del receptor plaquetario de P2Y ₁₂			Inhibidor de la fosfodiesterasa III
		Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cilostazol
Lopinavir/ritonavir	El lopinavir es un inhibidor de la proteasa; el ritonavir inhibe el metabolismo del CYP3A4, con lo que aumenta las concentraciones del lopinavir.	Inhibición del CYP 3A4 (vía de carácter menor): Reducción del metabolito activo del clopidogrel. No administrar conjuntamente o, si se dispone de ello, utilizar análisis de la función plaquetaria P2Y ₁₂ para la monitorización.† Según lo indicado por los datos clínicos limitados disponibles, puede considerarse como alternativa el uso de prasugrel, si no hay contraindicaciones.	Inhibición del CYP3A4: Disminución de metabolito activo pero con mantenimiento de la inhibición plaquetaria. Puede administrarse con precaución.	Inhibición del CYP3A4: Aumento de los efectos del ticagrelor. No administrar conjuntamente o, si se dispone de ello, utilizar una monitorización del P2Y ₁₂ o considerar la posible conveniencia de usar ticagrelor a una dosis reducida.*	Inhibición del CYP3A4: Recomendar una reducción de la dosis hasta un máximo de 50 mg dos veces al día.
Remdesivir	Inhibidor análogo de nucleótido de ARN-polimerasas dependientes de ARN.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Tocilizumab	Inhibe el receptor de IL-6: podría atenuar los síntomas del síndrome de liberación de citocinas en los pacientes en estado grave.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 2C19 (vía principal) y del 1A2, 2B6 y 3A4 (vías de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal) y del 2C9 y 2C19 (vías de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Sarilumab	Se une específicamente a los IL-6R soluble y ligado a la membrana (sIL-6Rα y mL-6Rα) y se ha demostrado que inhibe la señalización mediada por la IL-6: podría atenuar los síntomas del síndrome de liberación de citocinas en los pacientes en estado grave.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Otros fármacos que están siendo estudiados para el tratamiento de la COVID-19 son los siguientes: azitromicina, bevacizumab, cloroquina/hidroxicloroquina, eculizumab, fingolimod, interferón, losartán, metilprednisolona, pirlfenidona y ribavirina. No se han identificado todavía interacciones farmacológicas entre estos medicamentos y los fármacos antiagregantes plaquetarios. * No se sabe que el cangrelor, el ácido acetilsalicílico, el dipiridamol y los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (eptifibatida, tirofiban, abciximab) interactúen con los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19. † La monitorización de los niveles de P2Y₁₂ puede realizarse mediante el ensayo VerifyNow u otros análisis. No se ha estudiado ampliamente la evaluación del efecto de los inhibidores de la proteasa sobre los inhibidores de P2Y₁₂. Las recomendaciones de reducción de la dosis de los inhibidores de P2Y₁₂ y la monitorización de la función plaquetaria de P2Y₁₂ no se aplican de manera frecuente.

IL = interleucina; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

gunos de estos fármacos tienen interacciones de importancia clínica con los medicamentos antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes (**tablas 3 y 4**).

Además, unos pocos de estos fármacos en fase de investigación se han asociado a un mayor riesgo (o, en otros casos, a un menor riesgo) de eventos trombóticos, o de trombocitopenia en estudios previos realizados en poblaciones sin COVID-19. Por ejemplo, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento endotelial vascular, y cuyo uso se está investigando para la COVID-19, se asocia a un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares, como IM, accidentes cerebrovasculares y TEV (40,41). Otra posibilidad es el fingolimod, un fármaco inmunomodulador que se está ensayando en la COVID-19, y que puede reducir la lesión de reperfusión y mejorar los resultados clínicos en los pacientes que sufren un ictus agudo isquémico (42). Es posible que la hidroxicloroquina, para la que se ha obtenido recientemente la Autorización de Uso de Emergencia de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19, pueda tener propiedades antitrombóticas, en especial contra los anticuerpos antifosfolípidos (43).

nido recientemente la Autorización de Uso de Emergencia de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19, pueda tener propiedades antitrombóticas, en especial contra los anticuerpos antifosfolípidos (43).

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA COVID-19 Y FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS. Los científicos están estudiando varios fármacos para el tratamiento de la COVID-19 que pueden tener interacciones con los fármacos antiagregantes plaquetarios de administración oral. En la **tabla 3** se presentan las posibles interacciones farmacológicas entre fármacos que se están investigando para la COVID-19 y los medicamentos antiagregantes plaquetarios de administración oral comúnmente utilizados. El lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa e inhibe el metabolismo del CYP3A4. Aunque el metabolito activo

TABLA 4. Posibles interacciones farmacológicas entre los anticoagulantes* y los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19

Tratamientos en investigación para la COVID-19	Antagonistas de la vitamina K	Dabigatrán	Apixabán	Betrixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Lopinavir/ritonavir	Inducción del CYP2C9: Puede reducir la concentración plasmática. Ajuste de la dosis en función del INR.	Inhibición de la P-gp: Puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Inhibición del CYP3A4 y de la P-gp: Administrar a una dosis del 50% (no administrar si la dosis inicial es de 2,5 mg dos veces al día).†	Inhibición de la P-gp y del ABCB1: Reducir la dosis a 80 mg una vez al día, seguido de 40 mg una vez al día.	Inhibición de la P-gp: No administrar conjuntamente.	Inhibición del CYP3A4 y de la P-gp: No administrar conjuntamente.
Tocilizumab	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Interferón‡,	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis.	—	—	—	—	—
Ribavirina	El mecanismo no se conoce bien: Posiblemente haya una disminución de la absorción de la warfarina en presencia de ribavirina (156); puede ser necesario un aumento de la dosis.	—	—	—	—	—
Metilprednisolona	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis.	—	—	—	—	—
Sarilumab§	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Azitromicina	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis.	Inhibición de la P-gp: Puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.	—	Inhibición de la P-gp: Reducir la dosis a 80 mg una vez al día, seguido de 40 mg una vez al día.	Inhibición de la P-gp: TEV: Limitar la dosis a 30 mg una vez al día. FA no valvular: no hay recomendación de dosis.	—
Hidroxiclороquina y cloroquina	—	—	—	—	—	—

Otros fármacos que están siendo estudiados para el tratamiento de la COVID-19 son los siguientes: bevacizumab, cloroquina/hidroxiclороquina, eculizumab, fingolimod, losartán y pifrenidona. No se han identificado todavía interacciones farmacológicas entre estos medicamentos y los fármacos anticoagulantes orales. Se ha descrito que el bevacizumab causa trombosis venosa profunda (9%), trombosis arterial (5%) y embolia pulmonar (1%). También se ha descrito que produce trombocitopenia (58%). *Los anticoagulantes parenterales (incluida la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular, la bivalirudina, el argatrobán y el fondaparinux) no son metabolizados por el CYP y no tienen interacciones con ninguno de los fármacos que están en fase de investigación. † Estas recomendaciones se basan en los prospectos de los medicamentos en Estados Unidos. El prospecto de Canadá considera que la combinación de estos fármacos está contraindicada. ‡ Se ha descrito que el interferón causa embolia pulmonar (< 5%), trombosis (< 5%), disminución del recuento de plaquetas (1%-15% con la formulación alfa-2b) e ictus isquémico (< 5%). § Se ha descrito que el sarilumab causa una disminución del recuento de plaquetas, con reducciones hasta < 100.000 mm³ en un 1% y un 0,7% de los pacientes tratados con dosis de 200 mg y de 150 mg, respectivamente. || Descrito con el interferón alfa.

CYP = sistema del citocromo P; INR = índice normalizado internacional; P-gp = glucoproteína P; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

del clopidogrel es producido en su mayor parte por el CYP2C19, la inhibición del CYP3A4 puede conducir también a una reducción de la dosis efectiva del clopidogrel. En cambio, la inhibición del CYP3A4 puede aumentar los efectos del ticagrelor. Así pues, debe advertirse de la necesidad de precaución en el uso concomitante de estos fármacos junto con lopinavir/ritonavir. Aunque los datos existentes son limitados, podría considerarse la posible conveniencia de utilizar pruebas de la función plaquetaria de P2Y₁₂ como guía para el empleo del clopidogrel o

el ticagrelor en este contexto. Una alternativa, si no hay contraindicaciones para ello, es el uso de prasugrel, que no muestra tendencia a presentar estas interacciones (44- 47). Se ha descrito que el remdesivir, un análogo de nucleótido inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN, es un inductor del CYP3A4; sin embargo, en la actualidad no se recomiendan ajustes de dosis de los antiagregantes plaquetarios orales. Es de destacar que no se conocen interacciones farmacológicas importantes entre los tratamientos en fase de investigación para la

COVID-19 y los antiagregantes plaquetarios de administración parenteral como el cangrelor y los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA COVID-19 Y FÁRMACOS ANTICOAGULANTES. En la **tabla 4** se resumen las interacciones entre los fármacos que se están investigando para la COVID-19 y los anticoagulantes orales de uso frecuente. El lopinavir/ritonavir tiene también un potencial de afectar a la elección y la posología de varios anticoagulantes. Por ejemplo, tanto los antagonistas de la vitamina K como el apixabán y el betrixabán pueden requerir ajustes de dosis, mientras que el edoxabán y el rivaroxabán no deben administrarse conjuntamente con el lopinavir/ritonavir. El tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, aumenta la expresión del CYP3A4; sin embargo, en la actualidad no se recomiendan ajustes de dosis de ninguno de los anticoagulantes cuando se emplean de manera concomitante con el tocilizumab. No se conocen interacciones farmacológicas importantes entre los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19 y los anticoagulantes parenterales. Aunque el centro de interés principal del presente manuscrito es fundamentalmente el relativo al TEV y el SCA, la guía que se presenta en cuanto a las consideraciones antitrombóticas a tener en cuenta es en general de interés para otras indicaciones clínicas.

COVID-19 Y TEV

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PROFILAXIS INTRA-HOSPITALARIA. Los pacientes hospitalizados por una enfermedad aguda, incluidas las infecciones como la neumonía, presentan un aumento del riesgo de TEV (48,49). La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de TEV en los pacientes hospitalizados por un trastorno agudo (50-52), y las guías de práctica clínica abordan el uso apropiado de la profilaxis del TEV (49,53,54). Existen múltiples herramientas de estratificación del riesgo para la evaluación del riesgo de TEV en ese contexto (por ejemplo, la puntuación de Caprini, el modelo IMPROVE [*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*] y el modelo de Padua) (55-60).

La elección de un modelo concreto de evaluación del riesgo puede variar en los distintos sistemas de asistencia sanitaria. Sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en los pacientes con otras enfermedades médicas agudas, en los pacientes con COVID-19 debe realizarse también una estratificación del riesgo de TEV. En un reciente estudio de China, con el empleo del modelo de Padua, se ha descrito que el 40% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tenían un riesgo elevado de TEV. El estudio no aportó datos sobre el uso de la profilaxis del TEV ni sobre la incidencia de eventos de TEV (61). Los pacientes hospi-

talizados por COVID-19 que presentan una insuficiencia respiratoria o tienen comorbilidades (por ejemplo, un cáncer activo, insuficiencia cardiaca) (62), los pacientes que están encamados y los que necesitan cuidados intensivos deben recibir una profilaxis farmacológica para el TEV, a menos que haya contraindicaciones para ello. La elección de los fármacos y la posología deben basarse en las recomendaciones de las guías disponibles (53,54,63). La declaración de orientación provisional de la Organización Mundial de la Salud recomienda el empleo profiláctico de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) una vez al día o de heparina no fraccionada (HNF) subcutánea dos veces al día (64). Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, debe considerarse la posible conveniencia de una profilaxis mecánica del TEV (compresión neumática intermitente) en los pacientes que están inmovilizados (64,65). Es frecuente que se omitan dosis de la profilaxis farmacológica del TEV y es probable que ello se asocie a un peor resultado clínico (66). Por consiguiente, deben hacerse todos los esfuerzos posibles para asegurar que los pacientes reciban todas las dosis programadas de la profilaxis farmacológica del TEV. A este respecto, la pauta de administración de las HBPM una vez al día puede ser ventajosa en comparación con la HNF con objeto de reducir el uso de equipos de protección individual (EPI) y la exposición de los profesionales de la salud.

Debe prestarse especial atención a las consideraciones sobre el riesgo de TEV en las pacientes con COVID-19 embarazadas. El riesgo de TEV aumenta durante el embarazo y durante el período puerperal (67,68). Aunque los datos existentes al respecto son limitados, es probable que las mujeres embarazadas ingresadas en el hospital por una infección de COVID-19 presenten un aumento del riesgo de TEV. Es razonable evaluar el riesgo de TEV y considerar la posible conveniencia de una profilaxis antitrombótica farmacológica, en especial si hay otros factores de riesgo para el TEV. La posología profiláctica de la anticoagulación ajustada en función del peso es una cuestión interesante que requerirá mayor investigación (69).

PROFILAXIS DEL TEV PROLONGADA (TRAS EL ALTA).

Después del alta tras una hospitalización por una enfermedad médica aguda, la profilaxis prolongada con HBPM (70) o con un anticoagulante oral directo (ACOD) (71-74) puede reducir el riesgo de TEV, aunque a costa de un incremento de los eventos hemorrágicos, incluidos los de hemorragia mayor (75,76). Aunque no hay datos específicos respecto a la COVID-19, es razonable utilizar una estratificación del riesgo individualizada para el riesgo trombótico y el hemorrágico, y tras ello considerar la posible conveniencia de utilizar una profilaxis prolongada (hasta 45 días) en los pacientes con un riesgo elevado de TEV (por ejemplo, movilidad reducida, comorbilidades como un cáncer activo y [según algunos de los autores

FIGURA 2. Estratificación del riesgo de SCA y tromboembolismo venoso con la COVID-19

	COVID-19 DE BAJO RIESGO	COVID-19 DE ALTO RIESGO†
SCA O TEV DE ALTO RIESGO*	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Coronariografía de urgencia/emergencia e intervención • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Si reaparecen los síntomas o se produce un deterioro del estado clínico, considerar la posible conveniencia de una trombólisis sistémica o un posible tratamiento mediante catéter como alternativa • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización‡ 	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Considerar la posible conveniencia de una ETT urgente • Coronariografía de urgencia/emergencia e intervención frente a fibrinólisis sistémica • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización en pacientes seleccionados <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Considerar la posible conveniencia de una fibrinólisis sistémica • Tratamientos quirúrgicos o mediante catéter si no es apropiada la fibrinólisis sistémica • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización
SCA O TEV DE RIESGO BAJO/INTERMEDIO	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Coronariografía e intervención tan solo si hay síntomas recurrentes/persistentes o una descompensación <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Tratamientos quirúrgicos o mediante catéter tan solo si hay síntomas recurrentes/persistentes o una descompensación 	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Otros tratamientos reservados para casos seleccionados como los que presentan síntomas recurrentes/resistentes importantes o una descompensación <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Otros tratamientos reservados para casos seleccionados como los que presentan síntomas recurrentes/resistentes importantes o una descompensación

Se propone un algoritmo para la estratificación del riesgo de los pacientes en función de la gravedad de los síndromes coronarios agudos (SCA), el TEV y las formas de presentación de la COVID-19. *SCA de alto riesgo indica los pacientes con inestabilidad hemodinámica, disfunción ventricular izquierda o anomalías focales en el movimiento de la pared, o con un agravamiento o síntomas resistentes al tratamiento. TEV de alto riesgo indica los pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables, la presencia de signos de disfunción o dilatación ventricular derecha, o el agravamiento o presencia de síntomas resistentes al tratamiento. †COVID-19 de alto riesgo indica los pacientes con un grado de sospecha elevado o una confirmación de la COVID-19, incluidos los individuos con una carga vírica elevada, síntomas de tos o estornudos u otros síntomas respiratorios, o que tienen un riesgo de requerir intubación y de producir aerosoles de partículas víricas. ‡El apoyo hemodinámico incluye el balón de contrapulsación intraaórtico, el dispositivo de asistencia ventricular percutáneo y el oxigenador extracorpóreo de membrana. La monitorización hemodinámica indica el catéter de Swan-Ganz para la evaluación hemodinámica invasiva. Consúltense las posibles interacciones entre fármacos en las [tablas 3 y 4](#). ETT = ecocardiografía transtorácica; TMSG = tratamiento médico según las guías; otras abreviaturas como en la [figura 1](#).

del grupo de redacción] elevación del dímero D hasta un valor >2 veces el límite superior de la normalidad) que tienen un riesgo bajo de hemorragia (74,77,78).

No está claro el papel que debe desempeñar la profilaxis antitrombótica en los pacientes en cuarentena que presentan una COVID-19 leve pero tienen comorbilidades importantes, o en los pacientes sin COVID-19 que tie-

nen un menor grado de actividad a causa de la cuarentena. A estos pacientes se les debe recomendar que se mantengan activos en su domicilio. A falta de datos de alta calidad al respecto, la profilaxis farmacológica debe reservarse para los pacientes de máximo riesgo, incluidos los que tienen una movilidad limitada y antecedentes de un TEV previo o de un cáncer activo.

TABLA 5. Áreas que requieren mayor investigación	
Área	Comentario
Pacientes con una COVID-19 leve (pacientes ambulatorios)	
Determinar el método óptimo de evaluación del riesgo en los pacientes ambulatorios con una COVID-19 leve que tienen un riesgo de sufrir un TEV	Las opciones son el modelo de Caprini, el modelo del IMPROVE y el modelo de Padua, y otros métodos de evaluación del riesgo de TEV. Esto debe compararse y ponderarse en función del riesgo de hemorragia.
Determinar la incidencia del SCA en estudios de base poblacional	
Pacientes con una COVID-19 moderada o grave sin CID (hospitalizados)	
Determinar la incidencia y los factores predictivos del TEV en los pacientes con COVID-19 que presentan insuficiencia respiratoria y/o inestabilidad hemodinámica; entre ellos se encuentran las TVP de extremidades inferiores, la TVP asociada a una vía central en las extremidades superiores o inferiores y también la EP	Son necesarios datos de cohortes (observacionales) prospectivas multicéntricas, y estos protocolos no deben interferir, sino aplicarse en paralelo, con los ensayos de intervención que se han planificado o se están realizando.
Elaborar un algoritmo apropiado para el diagnóstico del TEV incidente en los pacientes con COVID-19	El dímero D está elevado en muchos pacientes con COVID-19, si bien un valor negativo puede continuar siendo de utilidad. En algunos casos de COVID-19 con hipoxemia de gravedad creciente, puede contemplarse el uso de una CTPA en vez de un TAC sin contraste (que tan solo evalúa el parénquima pulmonar). Las cuestiones pendientes de resolver incluyen las pruebas diagnósticas para los pacientes en estado crítico, incluidos los que están en posición de decúbito prono, con opciones limitadas para realizar una CTPA o una ecografía.
Determinar la duración total óptima de la anticoagulación profiláctica	Puede ser necesario un examen de detección sistemático mediante ecografía en pacientes seleccionados.
Determinar la dosis óptima de anticoagulación profiláctica en poblaciones específicas de pacientes (por ejemplo, pacientes con obesidad o con una enfermedad renal avanzada)	Es necesaria mayor investigación sobre la posología profiláctica ajustada según el peso en los pacientes con obesidad, o la posología basada en el aclaramiento de creatinina en los pacientes con enfermedad renal.
Determinar si las HBPM son el método preferido para la profilaxis farmacológica	
Determinar el método óptimo de estratificación del riesgo y profilaxis del TEV tras el alta del hospital	Las opciones son el modelo de Caprini, el modelo del IMPROVE y el modelo de Padua, y otros métodos de evaluación del riesgo de TEV. Esto debe compararse y ponderarse en función del riesgo de hemorragia.
Determinar si el uso sistemático de dosis más altas de anticoagulantes (es decir, superiores a las dosis profilácticas descritas en las guías internacionales) aporta un beneficio neto	Una cuestión importante sería determinar si la monitorización de la actividad anti-Xa sería preferible a la del TTPa.
Determinar la incidencia y los factores predictivos del infarto agudo de miocardio de tipo 1 en los pacientes con COVID-19 y comparar sus parámetros en el proceso y sus resultados con los de los pacientes sin la infección	
Determinar el posible papel de fármacos como el danaparoiide, el fondaparinux y la sulodexida en pacientes con COVID-19 moderada/grave seleccionados	
Pacientes con una COVID-19 moderada o grave y una sospecha o presencia confirmada de CID (hospitalizados)	
Determinar si está justificado el uso sistemático de una profilaxis farmacológica del TEV o de una anticoagulación con dosis bajas o estándares de HNF o HBPM (si no hay una hemorragia manifiesta)	Una cuestión de interés es la de si debe administrarse una anticoagulación con dosis profilácticas o de otro tipo a los pacientes con CID que no presentan hemorragia, aun cuando no haya inmovilidad.
Determinar si deben tenerse en cuenta otras características clínicas y variables adicionales en el contexto de la CID (por ejemplo, linfopenia) para facilitar la estratificación del riesgo y evaluar el pronóstico	
Determinar la utilidad de otras intervenciones, incluido el empleo de concentrados de antitrombina	
Pacientes sin COVID-19 pero con comorbilidades, confinados en su domicilio durante la pandemia	
Determinar el método óptimo para la detección sistemática y la estratificación del riesgo para considerar la posible conveniencia de una profilaxis del TEV	Las opciones son el modelo de Caprini, el modelo del IMPROVE y el modelo de Padua, y otros métodos de evaluación del riesgo de TEV. Esto debe compararse y ponderarse en función del riesgo de hemorragia.
Realizar estudios a nivel poblacional para determinar las tendencias existentes en la incidencia y los resultados de la enfermedad trombótica en el período de reducción de las visitas presenciales en la consulta	Aunque es razonable el uso de la telemedicina para el control de la pandemia de COVID-19, es preciso investigar las posibles consecuencias adversas en las enfermedades no transmisibles, incluida la enfermedad trombótica.

CTPA = angiografía pulmonar con tomografía computarizada; HBPM = heparina de bajo peso molecular; HNF = heparina no fraccionada; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#); IMPROVE = *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*.

DIAGNÓSTICO DEL TEV EN PACIENTES CON COVID-19.

Como se ha descrito antes, las concentraciones elevadas de dímero D son una observación frecuente en los pacientes con COVID-19 (23), y en la actualidad no justifican el estudio diagnóstico sistemático de un posible TEV agudo si no hay manifestaciones clínicas u otro tipo de información complementaria que lo respalde. Sin embargo, el grado de sospecha respecto a un posible TEV debe ser

alto en los casos de síntomas típicos de trombosis venosa profunda (TVP), hipoxemia desproporcionada respecto a las patologías respiratorias conocidas o disfunción ventricular derecha aguda inexplicada.

Se plantea un verdadero reto diagnóstico en los pacientes con COVID-19, ya que es posible que no puedan realizarse las exploraciones de imagen empleadas para el diagnóstico de la TVP o la EP dado el riesgo de transmi-

sión de la infección a otros pacientes o a los profesionales de la salud o debido a la posible inestabilidad del paciente. Además, las exploraciones de imagen pueden resultar difíciles en el contexto de un paciente con un SDRA grave que requiere una posición de decúbito prono. El estudio diagnóstico de una posible EP no es viable debido al estado crítico de la enfermedad y a la posición prona. La ecografía de las extremidades inferiores tiene también limitaciones como consecuencia de la posición del paciente. Sin embargo, cabe argumentar que el pronóstico de los pacientes con un SDRA que requieren una posición de decúbito prono es tan grave que es posible que el estudio diagnóstico para identificar un posible TEV subyacente no modifique su evolución clínica. Una posible opción es la de considerar la posible conveniencia de una ecocardiografía para evaluar si hay signos de una disfunción ventricular derecha que se pueda estar agravando y, en circunstancias excepcionales, un coágulo en tránsito (79).

PAPEL DE LA ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA EM- PÍRICA SIN UN DIAGNÓSTICO DE TEV. Teniendo en cuenta las alteraciones de la hemostasia que se han comentado antes y las observaciones realizadas en enfermedades víricas anteriores (80), algunos clínicos utilizan una anticoagulación parenteral en dosis intermedias o plenas (terapéuticas) (en vez de una posología profiláctica) en la asistencia habitual de los pacientes con COVID-19 (81), basándose en la hipótesis de que ello pueda aportar un beneficio en la prevención de la trombosis microvascular. Sin embargo, los datos existentes al respecto son muy limitados y se basan principalmente en un análisis de subgrupo ($n = 97$) de un único estudio retrospectivo con un control limitado de los posibles factores de confusión (82). Un estudio de un solo centro de China sugirió que las concentraciones de dímero D > 1500 ng/ml tienen una sensibilidad del 85,0% y una especificidad del 88,5% en la detección de los eventos de TEV. Sin embargo, este estudio tiene la limitación de un tamaño muestral pequeño y de la falta de validación. En este momento, aunque los clínicos utilizan diversas dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas de fármacos anticoagulantes en los pacientes, no se conoce todavía cuál es la posología óptima en los pacientes con una COVID-19 grave, y esto es algo que requiere nuevas investigaciones prospectivas. La mayor parte de los componentes del panel se decanta por considerar la posible conveniencia de utilizar una anticoagulación profiláctica, si bien una minoría piensa que es razonable el uso de una dosis intermedia o terapéutica.

TEV INCIDENTE. Son pocos los estudios publicados en los que se ha comentado la incidencia de aparición de un TEV en pacientes con COVID-19 (83,84). En un estudio retrospectivo de China, de un total de 81 pacientes con COVID-19 grave ingresados en la UCI, 20 (25%) presen-

taron un TEV incidente. Es de destacar que ninguno de los pacientes había recibido profilaxis para el TEV (85). En un estudio de 184 pacientes COVID-19 grave de 3 centros médicos universitarios de los Países Bajos, los autores señalaron que el 31% (intervalo de confianza del 95%: 20% a 41%) de los pacientes presentaron un TEV incidente. Todos los pacientes recibieron profilaxis farmacológica, si bien se observó una posología insuficiente en 2 de los 3 centros participantes (81). Estos resultados deberán ser validados en otros estudios.

Aunque no se sabe, es posible que el TEV continúe estando infradiagnosticado en los pacientes con una COVID-19 grave. Esto tiene importancia ya que el SDRA en los pacientes con COVID-19 constituye de por sí una posible etiología de la vasoconstricción pulmonar, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia ventricular derecha. La agresión adicional causada por una EP puede resultar irrecuperable.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL TEV. La anticoagulación terapéutica es la piedra angular del tratamiento del TEV (49,86,87). Para la elección del fármaco a utilizar es necesario tener en cuenta las comorbilidades como la disfunción renal o hepática, y la función del aparato digestivo, y es probable que el medicamento elegido cambie a lo largo del período de hospitalización hasta llegar al momento del alta. En muchos pacientes graves con TEV se prefiere la anticoagulación parenteral (por ejemplo, HNF) ya que puede suspenderse temporalmente y no tiene interacciones conocidas con los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19. Sin embargo, entre los motivos de preocupación respecto a la HNF se encuentran el tiempo necesario para alcanzar un TTPa terapéutico y el aumento de la exposición de los profesionales de la salud como consecuencia de las extracciones de sangre frecuentes. Así pues, es posible que se prefiera el empleo de las HBPM en los pacientes en los que es improbable que se requiera aplicar intervenciones. Entre los beneficios que proporciona la anticoagulación oral con los ACOD se encuentran el hecho de que no requiere una monitorización, el que facilita la planificación del alta y la posibilidad de uso en el tratamiento ambulatorio. El posible riesgo (en especial en el contexto de una disfunción orgánica) puede estar en el deterioro del estado clínico y la falta de disponibilidad de fármacos efectivos para revertir su efecto en el momento oportuno en algunos centros. En los pacientes que ya pueden ser dados de alta, podría preferirse el empleo de los ACOD o las HBPM con objeto de limitar el contacto de estos pacientes con los servicios de asistencia sanitaria que es necesario para la monitorización del INR si se usan antagonistas de la vitamina K (AVK).

COVID-19 Y TRATAMIENTOS DE INTERVENCIÓN PARA EL TEV. Los equipos de respuesta para la EP permiten

prestar una asistencia multidisciplinaria a los pacientes con TEV de riesgo intermedio o alto (49,88-90). Durante la pandemia de COVID-19, de manera similar a lo que ocurre con otros servicios de consulta, los equipos de respuesta para la EP deben aplicar una transformación para pasar de la evaluación personal de pacientes hospitalizados a la consulta virtual mediante llamadas telefónicas o sistemas de telemedicina siempre que ello sea factible. Es importante señalar que se dispone de datos mínimos que indiquen una menor mortalidad con el empleo sistemático de tratamientos avanzados para el TEV (91,92). En consecuencia, el uso de técnicas de intervención mediante catéter durante el actual brote debe limitarse a las situaciones más críticas. Debe evitarse el uso indiscriminado de filtros de vena cava inferior (93). La recidiva de la EP a pesar de una anticoagulación óptima, o un TEV clínicamente trascendente en presencia de contraindicaciones absolutas para la anticoagulación serían algunas de las pocas situaciones en las que cabe considerar la posible conveniencia de colocar un filtro de vena cava inferior (11). Incluso después de haber colocado un filtro de vena cava inferior, deberá reanudarse la anticoagulación lo antes que resulte factible, y ello se hace a menudo con un aumento gradual de las dosis y una observación estrecha para detectar posibles sangrados. Por lo que respecta a las estrategias de reperfusión para la EP aguda, deben seguirse las recomendaciones de las guías actuales. Los pacientes de riesgo intermedio hemodinámicamente estables (EP de riesgo intermedio-bajo o de riesgo intermedio-alto según la clasificación de la *European Society of Cardiology* [ESC], EP submasiva según las clasificaciones previas) (49,87,91,94) deben ser tratados inicialmente mediante anticoagulación y supervisión estrecha. En el caso de que se produzca un mayor deterioro de su estado, deberá considerarse la posible conveniencia de una fibrinólisis sistémica de rescate, con la posibilidad alternativa de usar opciones basadas en intervenciones con catéter. En los pacientes con una inestabilidad hemodinámica manifiesta (EP de riesgo alto según la clasificación de la ESC, EP masiva según las clasificaciones previas) (49,87,91,94) está indicada una fibrinólisis sistémica, y las técnicas de intervención con catéter se reservan para situaciones que no son apropiadas para el uso de una fibrinólisis sistémica. A igualdad de circunstancias en el control de la infección, se prefiere iniciar el uso de un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) a la cabecera del paciente en los casos de positividad conocida de la COVID-19 o de presencia incierta, en vez de decantarse por estrategias que requieren el uso de un laboratorio de cateterismo o de un quirófano (95). En la **figura 2** se presenta un posible algoritmo para el tratamiento basado en el riesgo causado por el TEV y la gravedad de la COVID-19.

La inmensa mayoría de los pacientes con una TVP aguda sintomática deben ser tratados con anticoagulación, mediante tratamiento domiciliario siempre que sea posible. Los pocos pacientes en los que pueden ser necesarias técnicas endovasculares agudas (fibrinólisis local o embolectomía) son los que presentan flegmasía o síntomas realmente resistentes al tratamiento (96).

COVID-19 Y SCA

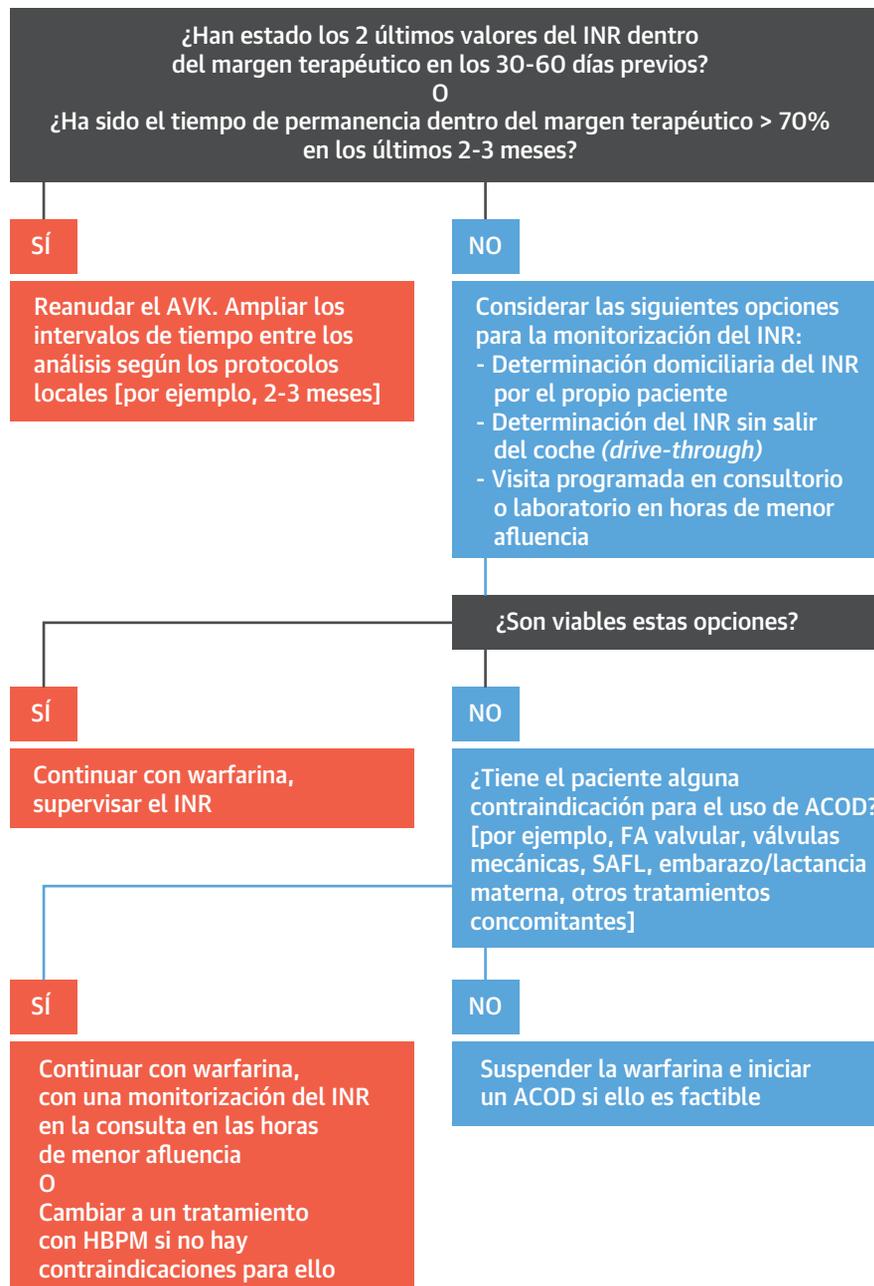
COVID-19 Y SCA INCIDENTE. La lesión miocárdica que se da en la COVID-19 y se pone de manifiesto por la elevación de las concentraciones de troponina cardiaca o por anomalías electrocardiográficas o ecocardiográficas se asocia a una enfermedad grave (5,36). Además, las concentraciones superiores de troponina se asocian a una COVID-19 grave (5,36). Sin embargo, no todos estos eventos se deben a un SCA trombótico. Aunque se han descrito casos testimoniales de pacientes con COVID-19 que han presentado un SCA debido a una ruptura de placa (IM de tipo 1), en la actualidad no hay casos publicados de este tipo. Estos casos se han descrito también anteriormente con la gripe u otras enfermedades víricas y se han atribuido a la combinación con un SRIS así como a una inflamación de la placa o una inflamación vascular localizada (10,97,98).

COVID-19 Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PARA EL SCA.

En las formas de presentación compatibles con un SCA debido a una ruptura de placa (es decir, IM de tipo 1) (39), debe administrarse un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble y una anticoagulación en dosis plenas, según lo establecido en la guía de *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) y la guía de la ESC, a no ser que haya contraindicaciones (99-102). En los pacientes en los que se aprecia un riesgo elevado de hemorragia, debe considerarse la posible conveniencia de utilizar pautas de medicación con antiagregantes plaquetarios menos potentes, como el clopidogrel, dado que las complicaciones hemorrágicas no son infrecuentes. Debe prestarse también especial atención a las interacciones farmacológicas entre los antiagregantes plaquetarios o los anticoagulantes y los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19. En general, los fármacos antitrombóticos parenterales no tienen interacciones importantes conocidas con los tratamientos que se están investigando para la COVID-19 (**tablas 4 y 5**).

COVID-19 Y TRATAMIENTOS DE INTERVENCIÓN PARA EL SCA.

El ACC y la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* han presentado recientemente una guía respecto a las intervenciones a realizar en el laboratorio de cateterismo en la situación actual (84,103). Las recomendaciones indican que es razonable continuar

FIGURA 3. Consideraciones a tener en cuenta para el cambio del tratamiento con AVK como consecuencia de las limitaciones en el acceso a la asistencia o en la disponibilidad de recursos de asistencia sanitaria durante la pandemia de la COVID-19

Si se programa un cambio del fármaco anticoagulante, hay que tener la precaución de asegurarse de que el paciente es capaz de obtener y recibir el tratamiento alternativo. Entre las contraindicaciones para el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) se encuentran las siguientes: válvulas cardíacas mecánicas, fibrilación auricular (FA) valvular, embarazo o lactancia materna, síndrome antifosfolípido (SAFL) y administración conjunta de medicaciones como inhibidores potentes del CYP3A y la glucoproteína P (medicamentos azoles), inhibidores de la proteasa del VIH (depende del ACOD, puede requerir tan solo una reducción de la dosis), inductores del CYP3A4 (antiepilépticos), hierba de San Juan, rifampicina, etc. También es importante la educación sanitaria de los pacientes respecto a unos hábitos alimentarios estables mientras reciben tratamiento con un AVK. Si no se dispone del ACOD o este no ha sido autorizado por el seguro de salud, podrían usarse heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en casos seleccionados. AVK = antagonista de vitamina K; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; INR = índice normalizado internacional.

aplicando un tratamiento médico óptimo y retrasar las intervenciones cardíacas no urgentes, con objeto de preservar los EPI, así como los recursos hospitalarios como

las camas de hospitalización y de UCI, y para reducir al mínimo la exposición tanto de los pacientes como de los profesionales de la salud.

TABLA 6. Resumen de la recomendación de consenso sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia de la COVID-19

Pacientes con una COVID-19 leve (pacientes ambulatorios)

En los pacientes ambulatorios con una COVID-19 leve debe alentarse un aumento de la movilidad. Aunque no debe hacerse un uso indiscriminado de profilaxis farmacológica para el TEV, es razonable una evaluación del riesgo de TEV y del de hemorragia. Podría considerarse la posible conveniencia de una profilaxis farmacológica tras la evaluación del riesgo de forma individualizada en los pacientes con un riesgo elevado de TEV y sin un riesgo alto de hemorragia.*

No se sabe que haya ningún riesgo de desarrollar una COVID-19 grave como consecuencia del tratamiento con fármacos antitrombóticos (es decir, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes). Si los pacientes han recibido tratamiento con fármacos antitrombóticos por una enfermedad trombotica previa conocida, deberán continuar con su medicación antitrombótica según lo recomendado.

En los pacientes ambulatorios tratados con antagonistas de la vitamina K que no tienen valores recientes estables del INR y en los que no es posible realizar determinaciones del INR domiciliarias o sin salir del coche, es razonable pasar a un tratamiento con un ACOD si no existe ninguna contraindicación para ello y no hay problemas de disponibilidad ni de accesibilidad del fármaco. Si los ACOD no han sido autorizados o no se dispone de ellos, puede contemplarse el uso de una HBPM como alternativa.*

Pacientes con una COVID-19 moderada o grave sin CID (hospitalizados)

En los pacientes con COVID-19 hospitalizados debe realizarse una estratificación del riesgo para la profilaxis del TEV.

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 y que no presentan una CID, deben administrarse dosis profilácticas de anticoagulación para la prevención del TEV.** Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, es razonable considerar la posible conveniencia de una compresión neumática intermitente.

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 y que no presentan una CID, los datos existentes son insuficientes para contemplar el empleo sistemático de una anticoagulación terapéutica o de dosis intermedias por vía parenteral con HNF o HBPM.*§

En este momento no puede recomendarse un examen de detección sistemática del TEV (por ejemplo, ecografía bilateral de las extremidades inferiores) en los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan una elevación del dímero D (>1500 ng/ml).||

Pacientes con una COVID-19 moderada o grave y una sospecha o presencia confirmada de CID (hospitalizados)

A los pacientes con una COVID-19 moderada o grave que presentan una CID pero sin una hemorragia manifiesta, se les debe administrar una anticoagulación profiláctica.**¶

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 y una sospecha o presencia confirmada de una CID, pero sin una hemorragia manifiesta, los datos existentes son insuficientes para contemplar el empleo sistemático de una anticoagulación terapéutica o de dosis intermedias por vía parenteral con HNF o HBPM.*

En los pacientes con una COVID-19 moderada o grave que están siendo tratados con una anticoagulación terapéutica crónica y presentan una CID confirmada o una sospecha de CID, sin una hemorragia manifiesta, es razonable contemplar la posible indicación de la anticoagulación y compararla con el riesgo de hemorragia a la hora de tomar decisiones clínicas respecto a los ajustes de dosis o la interrupción de la administración. La mayoría de los autores de este artículo recomendaron reducir la intensidad de la anticoagulación en estas circunstancias clínicas, a no ser que el riesgo de trombosis se considere excesivamente elevado.¶

En los pacientes con una COVID-19 moderada o grave y una indicación para el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (por ejemplo, intervención coronaria percutánea en los 3 meses previos o infarto de miocardio reciente) en los que hay una sospecha o una presencia confirmada de una CID sin una hemorragia manifiesta, dada la falta de evidencia, las decisiones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario deben tomarse de forma individualizada. En general, es razonable continuar con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble si el recuento de plaquetas es > 50.000, reducirlo a un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco si el recuento de plaquetas es > 25.000 y < 50.000, y suspenderlo si el número de plaquetas es < 25.000. Sin embargo, es posible que estas directrices tengan que ser modificadas al alza o a la baja en función del riesgo relativo individualizado de complicaciones tromboticas en comparación con las de hemorragia.

En los pacientes que han estado ingresados en el hospital y ahora son dados de alta de la COVID-19, es razonable la realización de un examen de detección sistemática del riesgo de TEV para considerar la posible conveniencia de una profilaxis farmacológica durante un período de hasta 45 días después del alta. Debe contemplarse la posible conveniencia de una profilaxis farmacológica si hay un riesgo elevado de eventos tromboticos, sin un riesgo alto de hemorragia.** Debe fomentarse la deambulación y la actividad física.

Pacientes con COVID-19 que presentan un SCA

En los pacientes que presentan un IAMCEST y una COVID-19, los clínicos deben ponderar los riesgos y la gravedad de la forma de presentación del IAMCEST y compararlos con los de la posible gravedad de la COVID-19 en el paciente, así como el riesgo de la COVID-19 para el clínico individual y para el sistema de salud en general. Las decisiones relativas a la intervención coronaria percutánea primaria o la terapia fibrinolítica deben basarse en esa evaluación.*

Pacientes sin COVID-19 en los que se conoce la existencia previa de una enfermedad trombotica

No se sabe que haya ningún riesgo de desarrollar una COVID-19 grave como consecuencia del tratamiento con fármacos antitrombóticos. Los pacientes deben continuar con sus fármacos antitrombóticos según lo recomendado.

Con objeto de reducir al mínimo los riesgos asociados a las interacciones personales entre los profesionales de la salud y los pacientes, en la mayor parte de los casos es preferible el seguimiento con visitas virtuales y telemedicina.

Pacientes sin COVID-19 que presentan una enfermedad trombotica aparecida de novo

Con objeto de reducir al mínimo los riesgos asociados a las interacciones personales entre los profesionales de la salud y los pacientes, debe darse prioridad al tratamiento domiciliario o un alta temprana.

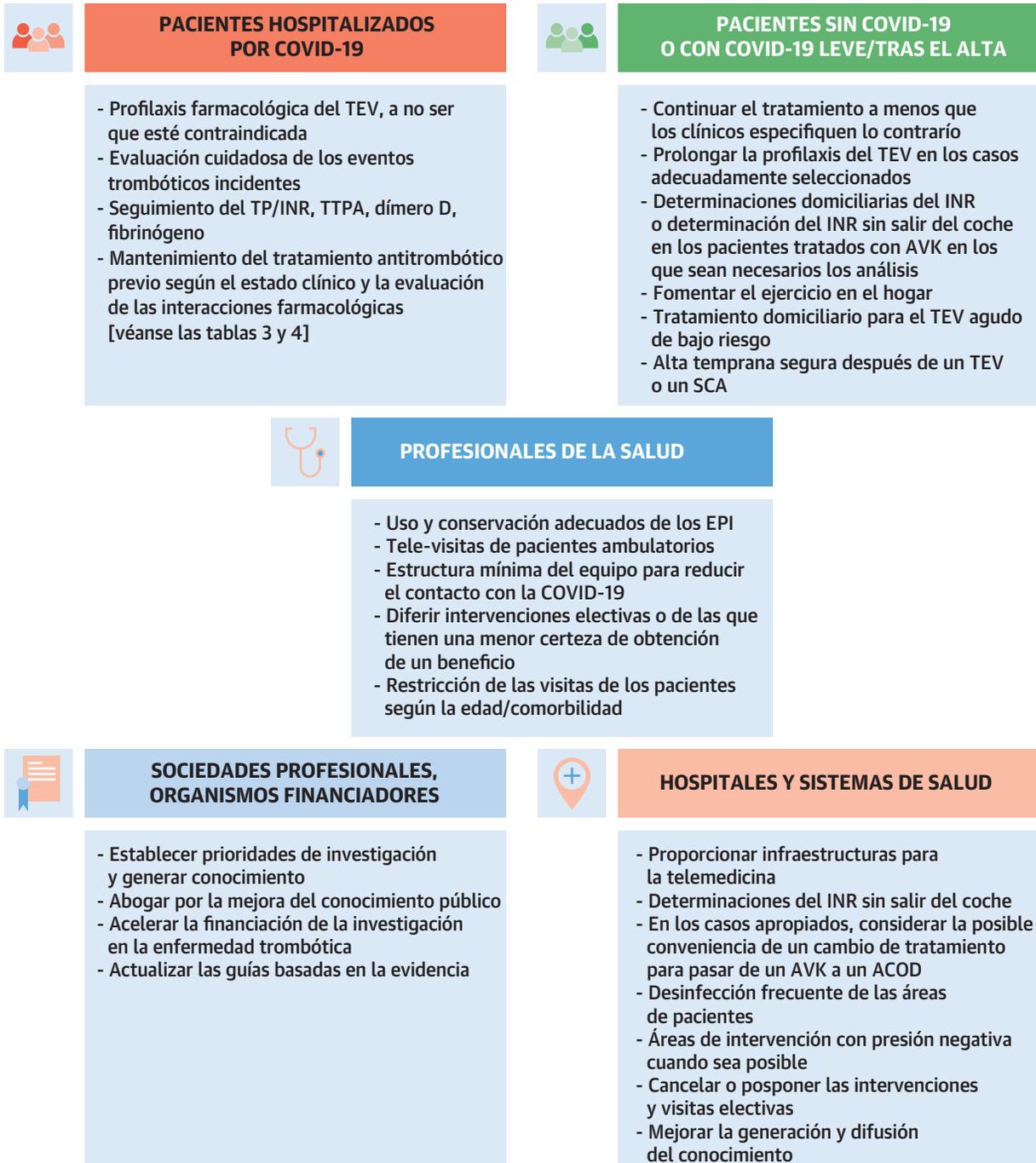
Con objeto de reducir al mínimo los riesgos asociados a las interacciones personales entre los profesionales de la salud y los pacientes, en la mayor parte de los casos es preferible el seguimiento con visitas virtuales y telemedicina.

Pacientes sin COVID-19 pero con comorbilidades (por ejemplo, TEV previo, cáncer activo, enfermedad cardiorrespiratoria importante), confinados en su domicilio durante la pandemia

Las recomendaciones incluyen el aumento de la movilidad y es razonable una evaluación del riesgo de TEV y del riesgo de hemorragia. Podría considerarse la posible conveniencia de administrar una profilaxis farmacológica tras la evaluación del riesgo de forma individualizada en los pacientes con un riesgo elevado de eventos tromboticos y sin un riesgo alto de hemorragia.

*Indica recomendaciones alcanzadas mediante el consenso de como mínimo un 66% de los autores a través del método Delphi. † Aunque no hay datos de alta calidad, algunos de los miembros del panel (55%) consideraron razonable utilizar una compresión neumática intermitente en los pacientes con una COVID-19 grave, además de la profilaxis farmacológica. Las áreas específicas que son motivo de preocupación incluían los datos limitados existentes sobre el uso de la posición de decúbito prono, así como la posible incidencia elevada de TVP asintomática preexistente. ‡ Si se contempla la posible conveniencia de una profilaxis del TEV, puede administrarse enoxaparina en dosis de 40 mg una vez al día o una pauta similar de HBPM (por ejemplo, dalteparina 5000 U al día). Puede contemplarse el uso de heparina subcutánea (5000 unidades 2 o 3 veces al día) en los pacientes con una disfunción renal (es decir, un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). § Aunque la mayor parte de los miembros del grupo de redacción hicieron esta recomendación, el 31,6% del grupo se mostró favorable a una anticoagulación en dosis intermedias (por ejemplo, enoxaparina en dosis de 1 mg/kg/día o enoxaparina en dosis de 40 mg dos veces al día o HNF con un objetivo de TTPa de 50-70 s) y un 5,2% consideraron la posible conveniencia de una anticoagulación terapéutica. || La mayoría de los investigadores recomendaron no realizar un examen de detección sistemática del TEV (68%); sin embargo, los demás miembros del grupo (32%) recomendaron considerar la posible conveniencia de hacerlo. ¶ La mayoría de los investigadores recomendaron el empleo de una anticoagulación profiláctica (54%). Una minoría de los investigadores (29,7%) votaron a favor de una anticoagulación parenteral en dosis intermedias en esta situación, y un 16,2% consideraron la posible conveniencia de una anticoagulación terapéutica. # Aunque la mayoría de los investigadores votaron a favor de reducir la intensidad de la anticoagulación si la indicación no era aguda (62%), en esta pregunta no se alcanzó el nivel de corte preespecificado del 66%. **La mayor parte del grupo de redacción recomendó una profilaxis con ACOD (51%) y una minoría (24%) recomendaron el uso de una HBPM, si se disponía de ella y era apropiada.

ACOD = anticoagulante oral directo; INR = índice normalizado internacional; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 5.

FIGURA 4. Consideraciones a tener en cuenta respecto a la enfermedad trombótica en los pacientes, los profesionales de la salud y sistemas sanitarios y las sociedades profesionales durante la pandemia de la COVID-19

En el abordaje de la evaluación y tratamiento seguros de la enfermedad trombótica en pacientes con COVID-19 hay varios niveles de participación. Los pacientes hospitalizados con un TEV ya existente deben continuar en tratamiento con anticoagulación y se deberán tener en cuenta las interacciones farmacológicas, en especial con los medicamentos antivirales (tabla 4). En los pacientes hospitalizados que tienen una movilidad reducida debe iniciarse una profilaxis del TEV. Los pacientes que son dados de alta o que no son hospitalizados deben continuar con el tratamiento de anticoagulación recomendado. La telemedicina y las determinaciones del INR domiciliarias o sin salir del coche pueden reducir el riesgo de exposición a la COVID-19 tanto de los pacientes como de los profesionales de la salud, a la vez que aseguran un manejo apropiado de la anticoagulación. En los casos en que sea apropiado, considerar la posible conveniencia de un cambio de tratamiento para pasar de un AVK a un ACOD, con objeto de reducir la necesidad de determinaciones frecuentes del INR. Los profesionales de la salud deben mantener las precauciones existentes, incluido el uso de equipos de protección individual (EPI) y la reducción al mínimo del contacto personal con los pacientes con COVID-19. Si son necesarias intervenciones urgentes para la enfermedad trombótica (por ejemplo, cateterismo cardíaco, trombolectomía pulmonar), deben desinfectarse las áreas de intervención y se utilizarán quirófanos con sistemas de presión negativa si se dispone de ellos. Se recomienda la financiación rápida de estudios de observación y ensayos controlados y aleatorizados sobre el tratamiento de la enfermedad trombótica. TP = tiempo de protrombina; TTPA = tiempo de tromboplastina parcial activado; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 3.

Antes de la intervención debe hacerse todo lo posible por diferenciar las formas de presentación correspondientes a una lesión miocárdica inespecífica, una miocarditis o una verdadera ruptura de placa (103). Debe considerarse la posible conveniencia de aplicar un umbral bajo para el uso de la ecocardiografía transtorácica para identificar posibles anomalías del movimiento de la pared antes de activar el laboratorio de cateterismo. Incluso en el caso de un IM con elevación del segmento ST (IAMCEST), en el que la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria reduce la mortalidad y los reinfartos, debe tenerse en cuenta el riesgo de transmisión de la COVID-19 de los pacientes a los profesionales de la salud o viceversa (vectores asintomáticos). Teniendo esto en cuenta, algunos centros concretos de China y de otros lugares han elaborado protocolos de SCA restrictivos que requieren que se considere la posible conveniencia de un tratamiento fibrinolítico en algunos pacientes con IAMCEST seleccionados (104). En los centros en los que la realización de una ICP en el momento oportuno es menos viable puede ser más probable la adopción de una estrategia de este tipo. Sin embargo, dado que la forma de presentación de la COVID-19 puede imitar la de un SCA (por ejemplo, en presencia de una miocarditis), el tratamiento fibrinolítico debe usarse con precaución.

ESTADO CRÍTICO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 Y TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

Es probable que el riesgo de TEV, que se incrementa en los pacientes en estado grave, sea aún mayor en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 que se encuentran en un estado crítico. Aparte de las alteraciones de la hemostasia, la inmovilidad (un estado inflamatorio sistémico), la ventilación mecánica y los catéteres venosos centrales son factores que contribuyen a aumentar el riesgo de TEV en el entorno de la UCI (105-107), y los déficits nutricionales y la disfunción hepática pueden interferir también en la producción de los factores de la coagulación (108). Las alteraciones de la farmacocinética en los pacientes en estado crítico pueden requerir ajustes de la dosis de anticoagulación (109), a causa de factores relacionados con la absorción, el metabolismo o la eliminación renal (o hepática) de estos fármacos en el contexto de una posible disfunción orgánica.

Se recomienda la anticoagulación parenteral en la mayor parte de los casos en los que es necesario un tratamiento anticoagulante para una enfermedad trombótica conocida. La HNF puede usarse en situaciones en las que se prevén intervenciones o en pacientes con un deterioro creciente de la función renal. Si no se prevé que sean necesarias intervenciones urgentes, las HBPM constituyen una alternativa razonable (54). En los pacientes que re-

quieran un ECMO, es frecuente que sea necesaria una anticoagulación para mantener la permeabilidad del circuito, en especial en situaciones de flujo más bajo. No se conocen las tasas de complicaciones en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2, pero las tasas de trombosis y de hemorragia pueden ser de hasta un 53% y un 16%, respectivamente, en otras poblaciones con insuficiencia respiratoria (110). Los datos existentes sobre los resultados clínicos del ECMO en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 son limitados y sugieren una mala evolución, de tal manera que en una serie fallecieron 5 de 6 pacientes y en otra 3 de 3 (20,26). Los datos actualmente existentes son insuficientes para recomendar objetivos de coagulación para los pacientes con COVID-19 que necesitan un ECMO (111).

OTRAS CONSIDERACIONES. Como se ha mencionado antes, la COVID-19 grave puede predisponer a la CID, y estos pacientes presentan una evolución especialmente desfavorable (7). Es apropiado aplicar tratamiento de soporte y abordar la hipoxia subyacente o la posible coinfección (29). Los datos existentes son insuficientes para poder recomendar umbrales para la transfusión diferentes de los recomendados para otros pacientes en estado crítico. Si se prevé la realización de intervenciones invasivas, puede considerarse la posible conveniencia de una transfusión profiláctica de plaquetas, plasma fresco congelado, fibrinógeno o concentrado de complejo de protrombina (29). Por último, los pacientes en los que es necesario un tratamiento con un objetivo de control de temperatura pueden presentar prolongaciones tanto del TP como del TTPa, sin que haya signos de diátesis hemorrágica (112). Por consiguiente, en la actualidad no se recomienda una corrección de la coagulopatía en pacientes no seleccionados si no hay una hemorragia manifiesta.

CID Y CONSIDERACIONES RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. La CID es frecuente en muchos pacientes en estado crítico (113), incluidos los que sufren una COVID-19 (7,114). No está claro si la COVID-19 tiene o no unas características específicas que causen una activación directa de la coagulación. La mejor forma de establecer el diagnóstico de CID es el empleo de la calculadora de la puntuación de CID de la ISTH (29). La vigilancia analítica regular del recuento de plaquetas, el TP, el dímero D y el fibrinógeno en los pacientes con COVID-19 es importante para el diagnóstico de un agravamiento de la coagulopatía. El primer paso en el tratamiento de la CID consiste en identificar y tratar el trastorno o trastornos subyacentes. Las sobreinfecciones bacterianas deben tratarse de forma agresiva.

Además de prevenir el TEV, la profilaxis con HBPM puede reducir también la generación de trombina y modificar el curso de la CID. Hay algunos resultados preliminares que, a pesar de haberse obtenido con un número reducido de eventos y con un ajuste limitado, pueden sugerir una respuesta favorable con una profilaxis de HBPM (82,114). Los fármacos antiagregantes plaquetarios de acción prolongada deben suspenderse generalmente en la mayor parte de los pacientes con CID, a menos que sean necesarios (por ejemplo, por un antecedente reciente de SCA o de implante de un *stent*). En los pacientes con una COVID-19 moderada o grave en los que hay una indicación para el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (por ejemplo, una ICP en los 3 meses previos o un IM reciente) y se sospecha o se ha confirmado la presencia de una CID sin hemorragia manifiesta, dada la falta de evidencia las decisiones respecto al tratamiento antiagregante plaquetario deben tomarse de forma individualizada. En general, es razonable continuar con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble si el recuento de plaquetas es ≥ 50.000 , reducirlo a un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco si el recuento de plaquetas es ≥ 25.000 y < 50.000 , y suspenderlo si el número de plaquetas es < 25.000 . Sin embargo, es posible que estas directrices tengan que ser modificadas al alza o a la baja en función del riesgo relativo individualizado de complicaciones trombóticas asociadas a un *stent* frente a las de hemorragia. La recuperación de una CID depende de que la fibrinólisis endógena desintegre los trombos diseminados.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA. La hemorragia clínicamente manifiesta es infrecuente en el contexto de la COVID-19. Sin embargo, cuando se produce un sangrado en una CID asociada a la COVID-19, debe considerarse la posible conveniencia de un apoyo mediante hemoderivados tal como se hace en una coagulopatía séptica (115). De forma resumida, el pilar fundamental de la transfusión de hemoderivados es el siguiente: concentrados de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/l$ en los pacientes con CID que presentan una hemorragia activa o $> 20 \times 10^9/l$ en los que tienen un riesgo alto de hemorragia o necesitan intervenciones invasivas, plasma fresco congelado (15 a 25 ml/kg) en los pacientes con una hemorragia activa junto con una prolongación del TP o del TTPa ($> 1,5$ veces el valor normal) o una disminución del fibrinógeno ($< 1,5$ g/l), concentrados de fibrinógeno o crioprecipitado en los pacientes con una hipofibrinogenemia grave persistente ($< 1,5$ g/l) y concentrados de complejo de protrombina si no es posible la transfusión de plasma fresco congelado. A la vista de los datos existentes, el ácido tranexámico no debe usarse habitualmente para la CID asociada a la COVID-19.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y SIN COVID-19

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con una enfermedad trombótica ya conocida o de nueva aparición, pero sin COVID-19 es proporcionar una protección antitrombótica suficiente, al tiempo que se reduce al mínimo el contacto físico entre los pacientes, los profesionales de la salud y el sistema sanitario. Cuando sea posible, debe aplicarse un tratamiento ambulatorio o un alta temprana en el TEV (116-118), y debe considerarse también la posible conveniencia de un alta precoz tras la estabilización de la medicación en el SCA de bajo riesgo o la ICP para un SCA de alto riesgo (99-101). La telemedicina debe ser el método preferido de seguimiento, y las visitas presenciales deben reservarse tan solo para las situaciones que no puedan abordarse mediante telemedicina o que puedan justificar una hospitalización.

En general, en los pacientes con una enfermedad trombótica conocida y sin COVID-19, debe seguirse una farmacoterapia similar a la del período previo a la pandemia. Aunque un documento reciente de los CDC ha indicado un aumento del riesgo de COVID-19 grave en los pacientes tratados con fármacos antitrombóticos (119), no hay ninguna evidencia que indique que los antiagregantes plaquetarios o los anticoagulantes aumenten el riesgo de contraer la COVID-19 o de desarrollar una COVID-19 grave. Debe proporcionarse a los pacientes una educación sanitaria suficiente como para que realicen por sí mismos una vigilancia de los síntomas y eviten las visitas innecesarias en servicios de urgencias por molestias de sangrado.

En los pacientes tratados con AVK, la monitorización frecuente del INR puede plantear dificultades logísticas a causa de los confinamientos y puede aumentar innecesariamente el riesgo de exposición al SARS-CoV-2. En consecuencia, deben considerarse seriamente otras posibles alternativas, incluido el uso de intervalos más prolongados entre las determinaciones del INR si los valores previos se han mantenido estables (120). Otras alternativas son las comprobaciones del INR domiciliarias, si ello puede ponerse en marcha de forma rápida, las determinaciones del INR sin salir del coche (*drive-through*) o el cambio de tratamiento para pasar a un ACOD o a una HBPM cuando ello sea apropiado clínicamente (figura 3). Se presenta un resumen de las recomendaciones clave en la tabla 6.

REPERCUSIONES DE LA COVID-19 EN LOS PROFESIONALES DE LA SALUD Y LOS SISTEMAS DE ASISTENCIA SANITARIA

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD. Los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos recomiendan el empleo de

EPI personales para el contacto y las gotículas por parte de los profesionales de la salud en su asistencia ordinaria de los pacientes con COVID-19. Si se lleva a cabo una intervención que genere aerosoles (por ejemplo, intubación, extubación, reanimación cardiopulmonar), se recomienda el uso de un EPI adicional para transmisión por el aire, con una mascarilla N95. El uso de la telemedicina en vez de las visitas presenciales en la consulta es una estrategia que permite reducir al mínimo la exposición física. Se ha presentado una información más detallada al respecto en otras publicaciones (5,103).

Pueden ser útiles las siguientes consideraciones específicas para la asistencia de los pacientes con una enfermedad trombótica. Debe contemplarse el uso de los contactos telefónicos y de telemedicina para todas las citas programadas no urgentes. En las visitas que sea necesario realizar presencialmente, son consideraciones importantes a tener en cuenta las restricciones del número de personas y su escalonamiento (20). En la asistencia de pacientes con COVID-19 que requieran intervenciones urgentes, como intervenciones para un SCA, una EP de alto riesgo o una isquemia crítica de extremidad, deberá intervenir el menor número posible de personal necesario. En el caso de pacientes sin infección conocida, los profesionales de la salud deben realizar una detección sistemática de la exposición previa a la COVID-19 o la infectividad de los pacientes, considerar la posible conveniencia de utilizar un EPI durante la intervención y aplicar técnicas de desinfección tras la intervención, según se ha descrito ya anteriormente (103). En los pacientes en los que es necesario un cateterismo cardiaco urgente inmediato y no se conoce la positividad o no para la COVID-19, se recomienda el empleo de un EPI para la transmisión aérea con una mascarilla N95 o una máscara de purificación del aire (121,122).

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS SISTEMAS DE SALUD. La implicación activa de los sistemas de salud por lo que respecta a la asistencia de los pacientes con una enfermedad trombótica es crucial para alcanzar unos resultados óptimos tanto en los pacientes con infección de COVID-19 como en los pacientes sin infección. Si ello es factible, deben asignarse recursos que hagan posible llevar a cabo determinaciones del INR domiciliarias y sin salir del coche. Además, los sistemas de salud deben considerar también la monitorización y la introducción de los ajustes necesarios en los algoritmos para el tratamiento de los pacientes con una sospecha de IAMCEST o de EP grave que requieran la intervención de equipos de respuesta a la embolia pulmonar (PERT). Si se consideraran necesarias intervenciones en pacientes con infección de COVID-19, deben aplicarse protocolos específicos por lo que respecta al uso de EPI y la desinfección de las áreas.

PAPEL DE LAS SOCIEDADES PROFESIONALES

Las sociedades profesionales, junto con otros, desempeñan un importante papel en la generación y difusión de conocimientos respecto a diversos aspectos de la COVID-19 (5,84,103), así como un liderazgo a través del ejemplo. Como ejemplos ilustrativos cabe citar las decisiones responsables y juiciosas del ACC de cancelar las Sesiones Científicas Anuales de 2020, las de la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* de cancelar las Sesiones Científicas Anuales de 2020 y las de la ISTH de cancelar el XXVIII Congreso de la ISTH para promover el distanciamiento social y evitar una mayor diseminación de la enfermedad. Las medidas para permitir que las reuniones se continúen realizando de manera virtual, como ha ocurrido con las recientes sesiones científicas del ACC (en este caso sin coste alguno) promueven también la difusión del conocimiento y el sentido de comunidad, y hacen posible una apariencia de normalidad en estos tiempos difíciles. Muchas sociedades profesionales, entre ellas ACC, AHA, *American Society of Hematology*, ESC, ISTH y otras recopilan los recursos relativos a la COVID-19 en páginas web específicas para ello. Las sociedades profesionales pueden fomentar también una generación colaborativa de conocimientos mediante el apoyo a estudios de investigación original multicéntricos y multinacionales, destinados a abordar cuestiones clínicas o analíticas acuciantes (figura 4).

CONSIDERACIONES DE SALUD PÚBLICA RELATIVAS A LA ASISTENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBÓTICA

La Organización Mundial de la Salud y los organismos gubernamentales han reconocido la importancia crucial de las intervenciones de salud pública a nivel de la sociedad (incluidas las de distanciamiento social y autoaislamiento) para reducir las tasas de transmisión y aliviar la carga que soportan los sistemas de salud (123). En la mayor parte de áreas afectadas, los gobiernos han decretado cuarentenas domiciliarias obligatorias para todo el personal no esencial (124-126). Hay varias cuestiones importantes a tener en cuenta por lo que respecta a estas intervenciones en lo relativo a la enfermedad trombótica.

En primer lugar, dadas las recomendaciones existentes de permanecer en casa, con una reducción de la actividad diaria y un estilo de vida sedentario, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de TEV (127-131). Los clínicos deben ser conscientes de ello (sobre todo en los adultos de edad avanzada y en los pacientes de mayor riesgo) y deben proporcionar una educación sanitaria respecto a la importancia de realizar actividades en el hogar para atenuar ese riesgo (132). En segundo lugar, al verse alteradas las rutinas diarias, pueden producirse cambios en la alimentación (sobre todo por lo que respecta al consumo diario de ver-

duras, que son la principal fuente de vitamina K en la dieta occidental) que afecten a los pacientes que reciben tratamiento con AVK. Cuando las medidas de cuarentena se hacen más estrictas, los cambios de la alimentación y el consumo de vitamina K pueden tener repercusiones en los valores del INR. Los clínicos y los pacientes deben ser conscientes de esos riesgos y debe aconsejarse a los pacientes que mantengan en la mayor medida posible una alimentación estable. En tercer lugar, la pandemia de COVID-19 ha producido unos efectos económicos nocivos (133), de tal manera que Naciones Unidas calculan que es probable que el coste para la economía mundial sea de más de 2 billones de dólares en el año 2020. Estas pérdidas pueden afectar negativamente al tratamiento de las enfermedades trombóticas de los pacientes. Se han observado unas tasas superiores de TEV y de resultados adversos en las personas socioeconómicamente desfavorecidas (134,135). A medida que continúen evolucionando los efectos económicos de la COVID-19, es posible que estas comunidades se vean sometidas a nuevas tensiones importantes.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Son necesarios más datos, así como datos de mejor calidad, para determinar de qué forma interaccionan la COVID-19 y la enfermedad trombótica. Estos datos, obtenidos a poder ser mediante estudios prospectivos, multicéntricos y multinacionales, podrían ser útiles para esclarecer las semejanzas y diferencias que existen en la forma de presentación y los resultados de la enfermedad en los pacientes con COVID-19 y una enfermedad tromboembólica preexistente o incidente, y podrán facilitar la identificación de estrategias de tratamiento útiles para optimizar los resultados obtenidos en esos pacientes. En la actualidad está en marcha un gran registro internacional de pacientes con tromboembolismo venoso (el registro RIETE [Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica]) (136) que incorpora datos relativos a la COVID-19, y se está iniciando un registro prospectivo y con validación, específico para el estudio de la COVID-19 y otros resultados cardiovasculares (registro CORONA-VTE; *BWH Thrombosis Research Group*; investigador principal: G.P.). Se ha puesto en marcha un registro multicéntrico, multinacional del SCA, así como un nuevo registro de la AHA respecto a la asistencia cardiovascular y los resultados obtenidos en esos pacientes. Debe prestarse también especial atención a los pacientes con una enfermedad tromboembólica preexistente que tienen un acceso limitado a la asistencia ante la epidemia de la COVID-19, que ha dificultado los traslados y ha limitado los recursos de que dispone el sistema de asistencia sanitaria.

Los organismos financiadores, las sociedades profesionales y las organizaciones con una participación activa de los pacientes desempeñarán un papel importante por lo

que respecta a la futura investigación en este campo. Los organismos financiadores, como los *National Institutes of Health* (que han respondido ya con rapidez) (137), deberán continuar prestando una atención específica a esta pandemia. Es necesaria una coordinación y cooperación para abordar rápidamente las prioridades de investigación, incluidas las relativas a la enfermedad tromboembólica (tabla 5). Organizaciones como el *Patient-Centered Outcomes Research Institute* y el *North American Thrombosis Forum* pueden hacer posible que la voz y las preocupaciones de los pacientes se encuentren entre las prioridades de las preguntas de investigación. Las sociedades profesionales, como AHA, ESC, ISTH, *International Union of Angiology* y otras, deben promover la generación y difusión del conocimiento y abogar por ello en esta difícil situación.

En este artículo se ha presentado un resumen y una orientación provisionales respecto a algunas consideraciones relativas a la enfermedad trombótica y el tratamiento antitrombótico durante la pandemia de la COVID-19. Esta guía deberá ser complementaria, y no sustituir, a la toma de decisiones clínica. Deben tenerse en cuenta los matices de las conversaciones entre pacientes y clínicos para la toma de decisiones apropiadas centradas en el paciente.

En conclusión, la enfermedad trombótica puede ser un factor previo o una complicación incidente en los pacientes con COVID-19. Hay algunas consideraciones importantes en cuanto al uso preventivo y terapéutico de los fármacos antitrombóticos que deben tenerse en cuenta para atenuar los eventos trombóticos y hemorrágicos en estos pacientes de alto riesgo. Los organismos financiadores, las sociedades profesionales, los pacientes, los clínicos y los investigadores deben colaborar para abordar de manera efectiva y eficiente numerosas cuestiones cruciales en las que hay una carencia de conocimientos.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Kathryn Mikkelsen, MBA, del *North American Thrombosis Forum*, y a Adriana Visonà, MD, de la *European Society of Vascular Medicine* por sus comentarios en relación con esta iniciativa. Los autores reconocen y agradecen la ayuda de Julie Der Nigoghossian en el diseño gráfico.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Behnood Bikdeli, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, 622 West 168th Street, PH 3-347, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: bb2813@cumc.columbia.edu, Behnood.bikdeli@yale.edu. Twitter: @bbikdeli. O BIEN Dr. Mahesh V. Madhavan, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, 622 West 168th Street, PH 3-347, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: mvm2122@cumc.columbia.edu. Twitter: @MVMadhavanMD.

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. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report - 46. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2. Accessed on March 12 2020.
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41:1798-800.
- Clerkin KJ, Fried JA, Rakhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020 Mar 21 [E-pub ahead of print].
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print].
- 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;18: 844-7.
- 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].
- Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290:374-80.
- Madjid M, Abohaday I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-92.
- 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;46:586-90.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
- 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.
- 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].
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28 [E-pub ahead of print].
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
- 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].
- 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;395:1054-62.
- Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103: 1718-20.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020 Apr 3 [E-pub ahead of print].
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- 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;8:475-81.
- Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020 Mar 17 [E-pub ahead of print].
- Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:459-63.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2014;9:e90978.
- Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, et al. Zika and chikungunya virus and risk for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618821184.
- Smither SJ, O'Brien LM, Eastaugh L, et al. Haemostatic changes in five patients infected with ebola virus. *Viruses* 2019;11:647.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38.
- 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].
- Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 Trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2015;170:619-26.e2.
- Januzzi JL Jr. Troponin and BNP use in COVID-19. *Cardiology Magazine*. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed April 7, 2020.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
- Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20,000 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e006278.
- Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentezopoulou N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2015;7:133-43.
- Zhu Z, Fu Y, Tian D, et al. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial. *Circulation* 2015;132:1104-12.
- Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264-72.
- Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2011.
- Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Canada. AstraZeneca Canada, 2011.
- 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.
- 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.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-9.

49. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
50. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
51. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
52. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9.
53. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198-225.
54. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-226S.
55. Albertsen IE, Nielsen PB. Searching for high-risk venous thromboembolism patients using risk scores: adding to the heap or closing a gap? *Thromb Haemost* 2018;118:1686-7.
56. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
57. Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17 Suppl 3: 313-8.
58. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:538-43.
59. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152.
60. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-14.
61. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 Apr 9 [E-pub ahead of print].
62. Hunt BJ. Hemostasis at extremes of body weight. *Semin Thromb Hemost* 2018;44:632-9.
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 92: Venous thromboembolism: reducing the risk. Available at: <http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/CG92NICEGuidelinePDF.pdf>. Accessed March 30, 2020.
64. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>. Accessed April 7, 2020.
65. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013;128: 1003-20.
66. Popoola VO, Tavakoli F, Lau BD, et al. Exploring the impact of route of administration on medication acceptance in hospitalized patients: Implications for venous thromboembolism prevention. *Thromb Res* 2017;160:109-13.
67. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg%5f37a.pdf>. Accessed April 1, 2020.
69. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133: 682-7.
70. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
71. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016; 375:534-44.
72. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
73. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018; 379:1118-27.
74. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59-65.
75. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, Fontanella A, Di Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-17.
76. Schindewolf M, Weitz JI. Broadening the categories of patients eligible for extended venous thromboembolism treatment. *Thromb Haemost* 2020;120:14-26.
77. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619886022.
78. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:479-87.
79. Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D, et al. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009042.
80. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:317-24.
81. Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 Apr 10 [E-pub ahead of print].
82. 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].
83. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200067.
84. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;41: 1858.
85. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 9 [E-pub ahead of print].
86. 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.
87. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
88. Reza N, Dudzinski DM. Pulmonary embolism response teams. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015;17:27.
89. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, et al. Diversity in the pulmonary embolism response team model: an organizational survey of the National PERT Consortium Members. *Chest* 2016; 150:1414-7.
90. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3: 315-30.
91. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current

- status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140: e774-801.
92. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311: 2414-21.
93. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-97.
94. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive treatment of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 2018;39:569-81.
95. Ain DL, Albaghdadi M, Giri J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and outcomes in massive pulmonary embolism: Two eras at an urban tertiary care hospital. *Vasc Med* 2018;23: 60-4.
96. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377:2240-52.
97. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.
98. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92.
99. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2354-94.
100. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
101. 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: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
102. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
103. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2372-5.
104. 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].
105. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000;15: 127-32.
106. Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 2015; 19:287.
107. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124: 357s.
108. Crowther MA, McDonald E, Johnston M, Cook D. Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:49-52.
109. Smith BS, Yogaratham D, Levasseur- Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012;141:1327-36.
110. Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:2242-50.
111. Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. v1.4; 2017. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12155>. Accessed April 1, 2020.
112. Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1494-503.
113. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
114. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417: 822-8.
115. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from 3 guidelines. *J Thromb Haemost* 2013 Feb 4 [E-pub ahead of print].
116. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
117. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44.
118. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020; 41:509-18.
119. Centers for Disease Control and Prevention. Implementation of mitigation strategies for communities with local COVID-19 transmission. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community-mitigation-strategy.pdf>. Accessed March 23, 2020.
120. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155:653-9, W201-3.
121. Han Y, Zeng H, Jiang H, et al. CSC Expert consensus on principles of clinical management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic. *Circulation* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print].
122. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical organizational issues for cardiologists in the COVID-19 outbreak: a frontline experience from Milan, Italy. *Circulation* 2020 Mar 24 [E-pub ahead of print].
123. Kluge HHP. Every country needs to take bold-est actions to stop COVID-19 [statement]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2020.
124. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): 15-day Pause. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
125. The Novel Coronavirus (COVID-19). Jerusalem, Israel: Israel Ministry of Health, 2020.
126. Hubei Provincial People's Government. [Hubei strengthens epidemic prevention and control: implement strictest 24-hour closed management for all communities in urban and rural areas]; 2020. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/21/2/374>. Accessed March 26, 2020.
127. Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Functional impairment and risk of venous thrombosis in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2003-8.
128. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm E, Camargo CA Jr. Physical inactivity and idiopathic pulmonary embolism in women: prospective study. *BMJ* 2011;343:d3867.
129. Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB, et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health* 2010;100:1506-13.
130. Bikdeli B. When the game demons take real lives: a call for global awareness raising for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012;129:207.
131. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
132. World Health Organization Regional Office for Europe. Stay physically active during self-quarantine. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 2020.
133. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD Economic Outlook, Interim Report March 2020. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-economic-outlook/volume-2019/issue-2_7969896b-en. Accessed April 1, 2020.
134. Kort D, van Rein N, van der Meer FJM, et al. Relationship between neighborhood socioeco-

- nomic status and venous thromboembolism: results from a population-based study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2352-60.
- 135.** Isma N, Merlo J, Ohlsson H, Svensson PJ, Lindblad B, Gottsater A. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-up. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36: 58-64.
- 136.** Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 2018;118:214-24.
- 137.** National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): information for NIH applicants and recipients of NIH funding. Available at: https://grants.nih.gov/grants/natural_disasters/corona-virus.htm. Accessed March 24, 2020.
- 138.** Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:195-204.
- 139.** Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361: 1767-72.
- 140.** Tsui KL, Leung TC, Yam LY, et al. Coronary plaque instability in severe acute respiratory syndrome. *Int J Cardiol* 2005;99:471-2.
- 141.** Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 2004;251: 1227-31.
- 142.** Wong RSM, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326:1358-62.
- 143.** Zhou J, Chu H, Li C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis* 2013;209: 1331-42.
- 144.** Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 2016;213:712-22.
- 145.** Who Mers-Cov Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr* 2013;5. ecurrents.outbreaks. Obf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
- 146.** Dimakakos E, Grapsa D, Vathiotis I, et al. H1N1-induced venous thromboembolic events? results of a single-institution case series. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw214.
- 147.** Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011;52:e14-7.
- 148.** Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:762-8.
- 149.** Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102:1259-64.
- 150.** Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351:2611-8.
- 151.** Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012;206:1652-9.
- 152.** Davison AM, Thomson D, Robson JS. Intravascular coagulation complicating influenza A virus infection. *Br Med J* 1973;1:654-5.
- 153.** Talley NA, Assumpcao CA. Disseminated intravascular clotting complicating viral pneumonia due to influenza. *Med J Aust* 1971;2: 763-6.
- 154.** Whitaker AN, Bunce I, Graeme ER. Disseminated intravascular coagulation and acute renal failure in influenza A2 infection. *Med J Aust* 1974; 2:196-201.
- 155.** Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020 Jan 26 [E-pub ahead of print].
- 156.** Schulman S. Inhibition of warfarin activity by ribavirin. *Ann Pharmacother* 2002; 36:72-4.

PALABRAS CLAVE anticoagulante, antiagregante plaquetario, tratamiento antitrombótico, COVID-19, SARS-CoV-2, trombosis

COMENTARIO EDITORIAL

Covid-19. ¿Una enfermedad infecciosa o inmuntrombótica?



Ricardo Iglesias

Ricardo Iglesias

El año 2020 es un momento bisagra en la historia del mundo: una minúscula pelotita de unas 70 millonésimas de milímetro, dura como una roca, volátil y mutante, estremece al mundo y mantiene a la comunidad científica internacional sumida en una carrera contra varios relojes.

En la actual cultura tecnificada se le exige al médico y al investigador certezas y absoluta seguridad en los diagnósticos y en las estrategias terapéuticas, pero no se reconoce que la incertidumbre es inherente a la práctica de la medicina.

Esta verdad es más imperiosa en la actualidad, ya que no terminamos de entender esta enfermedad después de varios meses desde la llegada del virus.

Cada vez tenemos más respuestas, pero también tenemos más preguntas, miles de investigadores a través del mundo consagran su tiempo para salvar a una humanidad angustiada, enferma y al borde del colapso.

Esta situación generó las condiciones para desarrollar una medicina reactiva, "hay que hacer", produciendo información confusa o peligrosa.

El registro de datos y la producción de investigación sobre el coronavirus es prácticamente inabarcable en todo el mundo desde enero pasado. La pandemia es, probablemente, uno de los fenómenos que más conocimiento generó en menor tiempo en la historia reciente. Aun así, los misterios sobre la Covid-19 siguen siendo mucho mayores que las certezas e, incluso, las investigaciones arrojan muchas veces resultados contradictorios. (1-2-3)

Dada la limitación de evidencias científicas serias y controladas, el actual documento publicado en JACC: "COVID-19 y la enfermedad trombótica o tromboembólica: implicancias para la prevención, la terapia antitrombótica y el seguimiento", cobra un papel fundamental para comprender, actuar y orientar ante esta severa complicación. (4) Se realizó un gran esfuerzo para proporcionar un profundo estudio de la evidencia publicada, en un momento donde la información evoluciona rápidamente.

El escrito es un trabajo internacional de médicos clínicos e investigadores donde se resume la patogenia, la epidemiología, el tratamiento y el seguimiento de los eventos trombóticos relacionados con la enfermedad producida por el SARS-CoV-2. El comité directivo eligió varias preguntas que consideraban las más desafiantes y relevantes para la atención del paciente (5). Estas preguntas fueron enviadas a todo el grupo de autores dos veces.

El método Delphi fue implementado para proveer una guía base para el consenso. Este método es una técnica de comunicación estructurada, desarrollada como un método sistemático e interactivo que se basa en un panel de expertos. Y tiene como objetivo lograr un consenso basado en la discusión entre expertos mediante un proceso interactivo. (6) Su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que debe contestar cada experto. Una vez analizados los resultados globales, se vuelve a realizar otro cuestionario que deberán contestar los mismos expertos, tras darles a conocer los resultados obtenidos en la consulta anterior. El proceso puede repetirse varias veces hasta alcanzar cierto nivel de consenso.

Los autores, con un claro y meritorio objetivo docente, organizaron el escrito en las 3 vías por lo cual la pandemia COVID-19 puede afectar la prevención y el manejo de la enfermedad trombótica.

- La primera analiza los efectos directos del virus o indirectos de la infección, predisponiendo a la trombosis.
- La segunda desarrolla las interacciones farmacológicas entre las terapias en investigación para tratar al COVID-19 y las drogas antitrombóticas (antiplaquetarios/anticoagulantes).
- La tercera describe el impacto de la cuarentena en el abandono de la medicación y la falta de controles hematológicos o clínicos.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL ESTADO PROTROMBÓTICO

La actual pandemia provocada por el coronavirus SARS-CoV-2 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos. (7)

En los últimos años, se ha acuñado el concepto de inmutrombosis para describir la interacción entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a la infección por microorganismos.

La enfermedad infecciosa viral por SARS-CoV-2, en la mayoría de los pacientes (aproximadamente 80%), transcurre su evolución en forma asintomática o sufren un cuadro pseudogripal con síntomas leves como fiebre, tos y cierto grado de disnea.

En otro muy bajo número de pacientes se presenta la enfermedad inmutrombótica, producida por la respuesta del huésped a la infección. El concepto de inmutrombosis es la interacción entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a la infección, cuando estos mecanismos se activan en forma indiscriminada, se produce el cuadro denominado coagulación intravascular diseminada (CID), lo que conlleva daño orgánico y empeora el pronóstico de los pacientes. (8)

Diversos estudios han demostrado un nexo entre la severidad de la coagulopatía, la disfunción orgánica y la mortalidad en pacientes con sepsis. (9)

La fisiopatología de la coagulopatía es compleja y obedece a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componentes de la respuesta inmunitaria innata.

La activación de células del sistema inmunitario y la inducción de citoquinas inflamatorias generan la consiguiente activación del sistema hemostático. Además, se suman la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios que también van a producir un desequilibrio en la producción de trombina con el consiguiente daño microangiopático y tisular (10). Las manifestaciones clínicas de este fenómeno inflamatorio, son el desarrollo de un cuadro neumónico, un síndrome de distrés respiratorio, shock séptico, acidosis metabólica o una coagulopatía que puede desembocar en un cuadro que comparte algunas características con la CID y el fracaso multiorgánico (11).

MARCADORES HUMORALES

Los autores proponen, al igual que la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis), la determinación y la monitorización de 4 parámetros, para estratificar a los pacientes e identificar a aquellos con mal pronóstico, con el objeto de someterlos a una monitorización más intensiva e incluso modificar su tratamiento:

- Dímero D
- Tiempo de protrombina
- Recuento de plaquetas
- Fibrinógeno

Los casos severos se asocian a la prolongación del tiempo de protrombina (TP), y al tiempo de trombina (TT), caída del recuento plaquetario, descenso del fibrinógeno y una exagerada elevación de los niveles de dímero-D. Este estadio se asemeja al de una CID. (12-13-14)

ESCENARIOS CLÍNICOS

El consenso plantea diferentes escenarios clínicos y sus respectivas medidas de prevención y tratamiento.

DOMICILIO. Las medidas más importantes y prácticas en esta situación clínica a mi entender son las siguientes:

- En el paciente que se encuentra anticoagulado con antagonistas de la vitamina K es razonable la transición a un anticoagulante oral directo. Es una medida de protección hacia el paciente y para el personal de salud al no tener que realizarse los periódicos controles de coagulación. Las heparinas de bajo peso pueden ser una alternativa para pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas.
- Es necesario insistir en que los pacientes no abandonen su medicación habitual antitrombótica (agente antiagregante/anticoagulante), pues las mismas no incrementan el riesgo de padecer la infección viral.

En este grupo de pacientes con enfermedades crónicas y anticoagulación permanente es importante implementar en el seguimiento un sistema de visitas virtuales. (15)

HOSPITALIZADOS. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), especialmente los ingresados en una unidad de cuidados intensivos. La edad avanzada, el reposo prolongado, la respuesta inflamatoria, la injuria endotelial, la hipoxia y las anormalidades hematológicas son condiciones frecuentes las cuales pueden incrementar la incidencia entre un 20 y 30%. (16-17-18)

Por lo tanto, estos pacientes son candidatos a recibir trombopprofilaxis con heparina.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) protege a los pacientes críticos contra la ETE. (19) Además, se ha demostrado que la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias que pueden tener un beneficio adicional en la infección por COVID, donde las citoquinas proinflamatorias están marcadamente incrementadas (20).

Las opiniones de los expertos con respecto a las dosis no son coincidentes, para la mayoría se recomendó enoxaparina 40 mg día o dalteparina 5,000 U día. Un tercio estu-

vo a favor de una dosis intermedia de anticoagulación (enoxaparina 1 mg/kg/día, o enoxaparina 40 mg dos veces al día, o heparina no fraccionada (aPTT de 50–70 segundos) y un 5% consideró una anticoagulación terapéutica.

Es interesante remarcar que no hay evidencias suficientes para considerar en forma rutinaria dosis terapéuticas o intermedias.

Si la profilaxis se encuentra contraindicada por alto riesgo de sangrado es razonable indicar compresión neumática mecánica.

HOSPITALIZADO EN CUIDADOS INTENSIVOS. Para pacientes graves con sospecha o confirmación de CID y sin sangrado se debe indicar profilaxis. No habiendo suficientes datos para considerar rutinariamente una terapéutica anticoagulante, salvo que el paciente se encuentre con tratamiento anticoagulante crónico.

La utilización de tratamiento anticoagulante completo en forma empírica, con la hipótesis de prevenir la trombosis microvascular, tiene escasa evidencia. Sin embargo, recientes hallazgos, en registros retrospectivos sugieren un beneficio en pacientes con niveles muy elevados de dímero-D. (21-22)

El rutinario cribado de ETEV se reserva ante una sospecha clínica:

- Aparición brusca de hipoxemia con $PO_2 < 90\%$, que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia > 100 ppm o hipotensión con TAS < 100 mmHg) o clínica TVP.
- Marcadores de sobrecarga ventricular elevados (NT-proBNP, troponina).
- Signos de sobrecarga ventricular derecha (relación VD/VE > 1) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspidea $> 2,8$ m/s) en ecocardiograma.
- Dímero D persistentemente elevado (> 3000 ng/mL) que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina).

Ante la sospecha de ETEV se ha de realizar una angioTC pulmonar urgente para confirmar el diagnóstico. Si se confirma, debe iniciarse anticoagulación completa seleccionando el agente y la dosis dependiendo de las comorbilidades del paciente (función renal, trombocitopenia, disfunción hepática, etc.)

Al alta hospitalaria se recomienda continuar con HBPM o anticoagulantes orales directos.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

El nivel elevado de troponinas está asociado con un pobre pronóstico. La causa de elevación de las mismas no sólo depende de un evento coronario, también se pueden hallar en otras manifestaciones clínicas del Covid-19 (in-

juria miocárdica no específica, insuficiencia renal, miocarditis o tromboembolismo pulmonar) (23)

La pandemia no debería comprometer el acceso a una reperfusión temprana en pacientes cursando un infarto con elevación del segmento ST. El tratamiento ideal sigue siendo la angioplastia primaria, con las precauciones y cuidados del personal de salud interviniente. Se reserva la utilización de la terapia trombolítica en aquellos centros de menor complejidad. (24)

El tratamiento antitrombótico no debe modificarse, aunque es razonable el control periódico del recuento plaquetario. Se recomienda continuar con la terapia antiplaquetaria dual si el recuento plaquetario es > 50.000 , reducir a un solo antiplaquetario si el recuento es entre > 25.000 y < 50.000 y suspender si el recuento es < 25.000 .

MANEJO DEL SANGRADO

Afortunadamente el sangrado es poco común en pacientes con Covid-19.

De presentarse está frecuentemente asociado a CID. En esta situación es aconsejable infundir un concentrado de plaquetas, plasma fresco, complejo de concentrado de protrombina o crioprecipitados en pacientes con severa hipofibrinogenemia. (25). Las referencias de las drogas especificadas y las dosis para la implementación de cada uno de ellas están claramente especificadas en el escrito.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS Y LOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA COVID-19

Actualmente no se dispone de tratamientos específicos contra el SARS-CoV-2, una serie de fármacos se encuentran en investigación y, de hecho, tienen uso compasivo en la práctica clínica.

Es fundamental consultar el listado de drogas que puede producir interacciones de los fármacos antitrombóticos con los principales tratamientos utilizados contra el virus. (26)

Un ejemplo son los fármacos antirretrovirales como el lopinavir/ritonavir que son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los anticoagulantes orales de acción directa, fundamentalmente rivaroxaban y apixaban, así como del ticagrelor y el clopidogrel, lo que desaconseja su uso. El uso concomitante con dabigatrán, edoxabán y fármacos antagonistas de la vitamina K exige precaución.

CONCLUSIÓN

El artículo que tuve el honor de comentar es un excelente documento para entender el complejo problema hematólogo que inicia la infección por SARS-CoV-2.

Ante las limitaciones y falta de evidencias, este trabajo brinda una excelente herramienta para comprender, actuar y orientar en forma adecuada para mejorar y reducir la mortalidad relacionada a Covid-19.

Además de los aspectos estrictamente técnicos, considera el problema en forma más universal, entendiendo que es fundamental involucrar a todo el sistema de salud (estado, agencias de financiación, instituciones, investigadores y sociedades científicas) para brindar una atención integral de los pacientes con enfermedad tromboembólica.

Rescato también de los autores la enumeración de los aspectos que faltan aún resolver como la real incidencia del problema, el tiempo óptimo de duración de la anticoagulación profiláctica, la utilización rutinaria de anticoagulación en pacientes gravemente enfermos, entre otros.

Esta enfermedad nos ha enseñado a ser humildes y aceptar que desconocemos muchos aspectos del complejo mundo de la biología.

‘Cuando creíamos que teníamos todas las respuestas nos cambiaron las preguntas’. (27)

BIBLIOGRAFÍA

- Gautret P, Lagier JC., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Vol. 56, Issue 1, July 2020, 1-6
- Mehra M., Desai S., Ruschitzka F., Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.thelancet.com* Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020;S0140-6736(20):S0140-6736-6. Available from: [10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- Bikdeli B., Madhavan M., Jimenez D., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
- Adler, Michael & Erio Ziglio (1996) *Gazing Into the Oracle: The Delphi Method and Its Application to Social Policy and Public Health*. Jessica Kingsley Publishers, 1996.
- 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;18:844-7.
- Iba T., Arakawa M., Di Nisio M. et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *Journal of Intensive Care Medicine*. Published May 2, 2018 <https://doi.org/10.1177/0885066618773679>
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Fox S., Lameira F., Rinker E., et al. Cardiac Endothelitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/L20-0882>
- 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;395:1054-62.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020 Apr 3 [E-pub ahead of print].
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
- Vivas D., Roldán V., Esteve-Pastor A. y col. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología*. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.recesp.2020.04.006>
- Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 Apr 9 [E-pub ahead of print].
- Cui S, Chen S, Li X., et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
- Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20247.
- Paschoa AF. Heparin: 100 years of pleiotropic effects. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:636-43.
- Tang N., Bai H. Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. 27 March 2020. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Paranjpe I., Fuster V., Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.
- Chapman A., Bularga A., Mills N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1733-1735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
- 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: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77.
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
- University of Liverpool. Evaluating the drug-drug interaction risk of experimental COVID-19 therapies. Disponible en: https://www.covid19-druginteractions.org/rails/active_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHB-Fdz09liwiZkhwLjpuZDwxsLjCjwXliOiJibG9iX2lkLn19-5739411482bbb0cad1060caf5d-9731441fdbe2/Covid_Metabolism_Web_2020_Apr03.pdf. Consultado 8 Abr 2020.
- Graffiti en un muro de la Ciudad de Quito. Ecuador.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Valor pronóstico del fenotipo de cardioponancia magnética en los pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho



Giovanni Donato Aquaro, MD,^a Antonio De Luca, MD,^b Chiara Cappelletto, MD,^b Francesca Raimondi, MD,^c Francesco Bianco, MD,^d Nicoletta Botto, BSc,^a Pierluigi Lesizza, MD,^b Crysanthos Grigoratos, MD, PhD,^a Monia Minati, MD,^e Matteo Dell'Omodarme, PhD,^f Alessandro Pingitore, MD, PhD,^g Davide Stolfo, MD,^b Matteo Dal Ferro, MD,^b Marco Merlo, MD,^b Gianluca Di Bella, MD, PhD,^h Gianfranco Sinagra, MD^b

RESUMEN

ANTECEDENTES La cardioponancia magnética (CRM) se utiliza ampliamente para evaluar las anomalías tisulares y funcionales en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD). Recientemente, se ha propuesto una puntuación para predecir el riesgo a 5 años de arritmias ventriculares malignas en los pacientes con MAVD. Sin embargo, no se tuvieron en cuenta las observaciones presentes en la CRM, como fibrosis, infiltración adiposa y afectación del ventrículo izquierdo (VI).

OBJETIVOS El objetivo de los autores es evaluar el valor pronóstico del fenotipo de CRM en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD y evaluar la efectividad de la nueva puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para predecir los eventos cardíacos en diferentes formas de presentación en la CRM.

MÉTODOS Se incluyó a un total de 140 pacientes (media de edad 42 ± 17 años, 97 varones) con un diagnóstico definitivo de MAVD en este registro prospectivo multicéntrico. Según lo establecido en el diseño del estudio, se realizó una CRM en todos los pacientes en el momento de la inclusión. Se calculó retrospectivamente la nueva puntuación del riesgo de MAVD a 5 años con el empleo de las características de los pacientes en el momento de la inclusión. Durante una mediana de seguimiento de 5 años (2 a 8 años), se evaluó el criterio de valoración combinado formado por la muerte súbita cardíaca, la descarga apropiada de un desfibrilador automático implantable y el paro cardíaco abortado.

RESULTADOS La CRM fue completamente negativa en 14 pacientes (10%), mostró una afectación aislada del ventrículo derecho (VD) en 58 pacientes (41%), biventricular en 52 (37%) y de predominio en el VI en 16 (12%). Durante el seguimiento, 48 pacientes (34%) presentaron eventos mayores, pero no hubo ninguno en los pacientes con una CRM negativa. En el análisis de Kaplan-Meier, los pacientes con una afectación del VI (afectación predominante del VI o biventricular) presentaron un pronóstico peor que el de los pacientes con una afectación aislada del VD ($p < 0,0001$). En el análisis multivariante, la afectación del VI, un fenotipo de predominio del VI y la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años fueron factores predictivos independientes para la aparición de eventos mayores. El riesgo estimado a 5 años permitía predecir el riesgo observado en los pacientes con una afectación aislada del VD, pero infravaloraba el riesgo en los pacientes con una afectación del VI.

CONCLUSIONES Diferentes formas de presentación de la MAVD en la CRM se asocian a pronósticos distintos. La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es válida para estimar el riesgo en los pacientes con una forma de presentación consistente en una afectación aislada del VD, pero infravalora el riesgo en los casos de afectación del VI. ((J Am Coll Cardiol 2020;75:2753-65) © 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

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CRM** = cardiorresonancia magnética**DAI** = desfibrilador automático implantable**ESV** = extrasístole ventricular**FEVD** = fracción de eyección ventricular derecha**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = intervalo de confianza**MAVD** = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho**MSC** = muerte súbita cardíaca**OR** = odds ratio**RTG** = realce tardío de gadolinio**TF** = Task Force (grupo de trabajo)**TVNS** = taquicardia ventricular no sostenida**VD** = ventrículo/ventricular derecho**VI** = ventrículo/ventricular izquierdo

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) consiste fundamentalmente en una enfermedad del músculo cardíaco determinada genéticamente, y que se caracteriza, desde un punto de vista anatomopatológico, por una pérdida progresiva de miocardiocitos y una sustitución fibroadiposa, con afectación predominante del ventrículo derecho (VD) (1,2). Se ha observado la existencia de un espectro fenotípico más amplio, con la identificación de un subtipo biventricular y un subtipo de predominio izquierdo (3,4).

La MAVD se considera habitualmente una miocardiopatía hereditaria, pero tan solo la mitad de los pacientes presentan mutaciones patogénicas de genes desmosómicos que han sido identificados como causantes de la enfermedad (5). Según el *International Task Force* (TF), puede establecerse un diagnóstico definitivo cuando se cumplen ciertos criterios mayores y menores basados en signos electrocardiográficos, arrítmicos, morfológicos, histopatológicos, clínicos y genéticos (1).

Las arritmias ventriculares y la muerte súbita cardíaca (MSC) son manifestaciones graves de la enfermedad y pueden constituir la forma de presentación clínica inicial, lo cual hace que un diagnóstico correcto y la estratificación pronóstica sean esenciales para el tratamiento de los pacientes (6). Las exploraciones de imagen mediante cardiorresonancia magnética (CRM) han pasado a ser la exploración de elección para la evaluación de las anomalías ventriculares estructurales y funcionales y para la caracterización tisular no invasiva en la MAVD (2). Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo de puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para determinar la probabilidad de eventos arrítmicos a 5 años en la MAVD (7). Sin embargo, de entre los parámetros de CRM, tan solo se evaluó la fracción de eyección ventricular derecha (FEVD) para generar este modelo de predicción. No se incluyeron, en cambio, parámetros de CRM que valoran la caracterización tisular y el movimiento de la pared regional de ambos ventrículos. En los pacientes con MAVD pueden observarse diferentes formas de presentación en

la CRM: una CRM completamente negativa, una afectación aislada del VD, una forma biventricular y una forma de presentación con predominio en el ventrículo izquierdo (VI). La afectación del VI en la MAVD no es un hallazgo reciente, ya que se ha descrito anteriormente en estudios de ecocardiografía (8,9) o de autopsia (10). Sin embargo, tan solo recientemente se ha demostrado en estudios de CRM que la afectación del VI se da en casi un 50% de los casos de MAVD (11). En una presentación previa de la experiencia de un solo centro en pacientes con un diagnóstico definitivo, limítrofe o posible de MAVD se evaluó el rendimiento de la estratificación pronóstica adicional de un abordaje multiparamétrico mediante la CRM, con la inclusión de variables que en la actualidad no se tienen en cuenta en los criterios del TF, como las anomalías tisulares del VD o la afectación del VI (12).

El objetivo del presente estudio multicéntrico fue evaluar la trascendencia pronóstica de estas diferentes formas de presentación en la CRM en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD y evaluar la efectividad de la nueva puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para predecir los eventos cardíacos en estas diferentes formas de presentación en la CRM (7).

MÉTODOS

En este registro multicéntrico se incluyó de forma prospectiva a 150 pacientes consecutivos con un diagnóstico definitivo de MAVD de 6 centros diferentes. El diagnóstico definitivo de MAVD se basó en los criterios del TF modificados (3): los pacientes tenían un diagnóstico «definitivo» cuando se cumplían 2 criterios mayores o bien 1 criterio mayor y 2 criterios menores o bien 4 criterios menores de categorías diferentes. Excluimos a todos los pacientes con contraindicaciones para realizar una CRM: filtrado glomerular < 30 ml/min, dispositivos incompatibles con la CRM y claustrofobia. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros participantes en el registro.

ANÁLISIS GENÉTICO. El análisis genético se realizó con el empleo de una secuenciación de nueva generación o una secuenciación directa de los genes candidatos para los que se ha identificado una asociación con la miocar-

^aFondazione Toscana G. Monasterio, Pisa, Italia; ^bCardio-thoraco-vascular Department, University of Trieste, Trieste, Italia; ^cPediatric Cardiology, Hôpital Necker-Enfants Malades, París, Francia; ^dInstitute of Cardiology, "G. d'Annunzio" University, Chieti, Italia; ^eCardiology Department, Policlinico Casilino, Roma, Italia; ^fDipartimento di Fisica, "Enrico Fermi," University of Pisa, Pisa, Italia; ^gInstitute of Clinical Physiology, National Council of Research, Pisa, Italia; y ^hUniversity of Messina, Messina, Italia. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al 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 28 de enero de 2020; original revisado recibido el 3 de abril de 2020, aceptado el 6 de abril de 2020.

TABLA 1. Características de la población total en la situación inicial (N = 140)

Edad, años	42 ± 17
Hombres	97 (69)
Peso, kg	71 ± 14
Altura, cm	172 ± 10
Hipertensión arterial	30 (21)
Diabetes	7 (5)
Dislipidemia	29 (21)
Antecedentes familiares de EC	9 (6)
Criterios principales de la <i>Task Force</i>	
Antecedentes familiares de MAVD/DAVD	32 (23)
Análisis genético positivo, total	54 (39)
<i>PKP2</i>	27 (20)
<i>DSP</i>	14 (10)
<i>JUP</i>	5 (4)
<i>DSG2</i>	8 (5)
<i>DSC2</i>	0 (0)
Análisis genético negativo	41 (29)
Genotipo desconocido	45 (32)
Criterio mayor de repolarización en el ECG	41 (29)
Criterio mayor de despolarización en el ECG	7 (5)
Criterio mayor de arritmias	37 (26)
Criterio mayor ecocardiográfico del TF	56 (40)
Criterio mayor de CRM	40 (29)
Criterio mayor de BEM	14 (10)
Criterios menores de la <i>Task Force</i>	
Criterio menor de antecedentes familiares	32 (23)
Criterio menor de repolarización en el ECG	38 (28)
Criterio menor de despolarización en el ECG	19 (14)
Criterio menor de arritmias	88 (63)
Criterio menor ecocardiográfico de la TF	8 (5)
Criterio menor de CRM	15 (11)
Criterio menor de BEM	6 (4)
Diagnóstico de MAVD/DAVD	
≥ 2 criterios mayores	95 (68)
1 criterio mayor y ≥ 2 criterios menores	43 (31)
≥ 4 criterios menores	2 (1)
Tratamiento	
Betabloqueantes	125 (90)
Inhibidores de la ECA	26 (19)
Fármacos antiarrítmicos	42 (30)
Diuréticos	14 (10)
DAI	51 (36)

Continúa en la columna siguiente.

diopatía arritmogénica, en función de la disponibilidad existente en cada centro. En todos los casos se evaluaron sistemáticamente los genes desmosómicos (es decir, plakofilina-2 [*PKP2*]; desmoplakina [*DSP*]; plakoglobina [*JUP*]; desmogleína-2 [*DSG2*]; y desmocolina-2 [*DSC2*]) según lo establecido en las guías actuales (13), y en todo el artículo se designan como «mutaciones» las variantes patogénicas y/o probablemente patogénicas.

MÉTODOS DE CRM Y POST-PROCESADO. El protocolo de adquisición de la CRM y el post-procesado se presentan en el apéndice del Suplemento. Se consideró que

TABLA 1. Continuación

Resultado de la CRM	
CRM anormal	126 (82)
iVTD del VI, ml/m ²	85 ± 17
FEVI, %	62 ± 8
Índice de masa VI, g/m ²	70 ± 15
FEVI < 50%	10 (7)
iVTD del VD, ml/m ²	84 (71-95)
FEVD (%)	53 ± 13
FEVD < 40%	16 (9)
Dilatación del VD	42 (30)
AMP del VD	97 (70)
RTG del VD	22 (16)
Infiltración adiposa del VD	57 (41)
AMP del VI	30 (21)
RTG del VI	49 (35)
Infiltración adiposa del VI	43 (31)

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75).
AMP = anomalías del movimiento de la pared; BEM = biopsia endomiocárdica; CRM = cardiorresonancia magnética; DAI = desfibrilador automático implantable; EC = enfermedad coronaria; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ECG = electrocardiograma; FE = fracción de eyección; FEVD = fracción de eyección ventricular derecha; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; iVTD = índice de volumen telediastólico; MAVD/DAVD = miocardiopatía/diplotasia arritmogénica del ventrículo derecho; RTG = realce tardío de gadolinio; TF = *Task Force*; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

había una afectación del VD si se daban 1 o varios de los siguientes signos en la CRM, según lo descrito anteriormente (14-16): anomalías regionales del movimiento de la pared (acinesia o discinesia, cociente del volumen telediastólico VD respecto al área de superficie corporal ≥ 110 ml/m² en los hombres o ≥ 100 ml/m² en las mujeres o una FEVD ≤ 45%, infiltración adiposa en el VD (hiperintensidad intramiocárdica en la exploración *fast spin echo* o artefacto de tinta china en la *steady-state free precession*), realce tardío de gadolinio (RTG) en el VD.

Se consideró que había una afectación del VI si se daban 1 o varios de los siguientes criterios: fracción de eyección VI (FEVI) < 50%, anomalías del movimiento de la pared del VI, infiltración adiposa en el VI (hiperintensidad intramiocárdica en la exploración *fast spin echo* o artefacto de tinta china en la *steady-state free precession*), RTG con patrón no isquémico. Se clasificó a los pacientes en función de la afectación del VD y/o el VI como sigue: solamente el VD (afectación aislada del VD), biventricular, predominante del VI (afectación aislada del VI) y CRM negativa (ausencia de signo alguno en la CRM).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MAVD. Recientemente se ha propuesto una puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para calcular la probabilidad a 5 años de arritmias ventriculares malignas en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD (7). Llevamos a cabo un reanálisis *post hoc* con las características de la población en el momento del diagnóstico de la MAVD, con objeto de calcular

el riesgo a 5 años según lo propuesto. Se calculó el modelo de predicción con el empleo de la siguiente fórmula:

$$\text{riesgo a 5 años} = 1 - 0,802^{\exp(A)}$$

en donde A se calcula de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} A = & \text{sexo masculino} \times 0,49 + \text{edad} \times -0,022 \\ & + \text{síncope reciente} \times 0,66 + \text{TVNS} \times 0,81 \\ & + \text{Ln(número de ESV en 24 h)} \times 0,17 \\ & + \text{número de derivaciones con inversión de la onda} \\ & \text{T en el ECG inicial} \times 0,11 + \text{FEVD} \times -0,025 \end{aligned}$$

en donde, ECG = electrocardiograma, TVNS = taquicardia ventricular no sostenida y ESV = extrasístole ventricular.

A los parámetros dicotómicos, como sexo, síncope y TVNS, se les asignaron valores de 1 = positivo, 0 = negativo. La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años se evaluó como variable continua y también con el empleo de 5 categorías de riesgo diferentes: $\leq 5\%$, $> 5\%$, $> 15\%$, $> 25\%$ y $> 50\%$.

SEGUIMIENTO CLÍNICO. El seguimiento se llevó a cabo en todos los pacientes durante una mediana de 5 años (centiles 25 - 75: 2 a 8 años) tras la exploración de CRM. Un médico aplicó un cuestionario clínico durante las visitas ambulatorias periódicas o mediante contacto telefónico. Dicho cuestionario clínico incluía la definición del criterio de valoración combinado formado por la MSC, el paro cardíaco recuperado y la descarga apropiada de un desfibrilador automático implantable (DAI). Las terapias de un DAI se clasificaron como apropiadas si habían sido desencadenadas por arritmias que implicaran un peligro vital: taquicardia ventricular superior al punto de corte programado del DAI (12 intervalos a > 180 latidos/min) o fibrilación ventricular. El médico de referencia realizó una interrogación completa del DAI para confirmar que la descarga hubiera sido apropiada.

Registramos también la taquicardia ventricular de una duración ≥ 30 s a ≥ 100 latidos/min, que se consideró en el estudio de Cadrin-Tourigny *et al.* (7) para generar la puntuación del riesgo de MAVD. Sin embargo, dado que la taquicardia ventricular sostenida sin compromiso hemodinámico no puede considerarse un evento comparable a la MSC, no se incluyó en nuestro criterio de valoración combinado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los valores se presentan en forma de media \pm desviación estándar (DE) o de mediana (cuartiles 25 - 75) para las variables con una distribución normal o no, respectivamente. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. En los valores con una distribución no normal en la prueba de Kolmogorov-Smirnov se aplicó una transformación logarítmica para realizar un análisis

paramétrico. Las comparaciones de las variables cualitativas se analizaron con la prueba de χ^2 o con la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables continuas se compararon con la prueba de t de Student para muestras independientes y con un análisis de la varianza o una prueba no paramétrica de Wilcoxon, según procediera. Se utilizó un análisis de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia de los grupos. Se utilizó la comparación de la curva de características operativas del receptor (ROC) con el método de DeLong para calcular y comparar los parámetros del área bajo la curva (AUC) para la predicción del criterio de valoración combinado. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) exactos binomiales para el AUC. Se utilizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariante y multivariante para explorar la influencia que tenía cada variable significativa en el análisis de predicción de la aparición de un evento de la variable de valoración combinada (muerte cardíaca, descarga apropiada del DAI, paro cardíaco recuperado). En el análisis multivariante, incluimos todas las variables con un valor de p significativo en el análisis univariante.

RESULTADOS

La población final la formaron 140 pacientes (media de edad 42 ± 17 años, 97 hombres). Las características de los pacientes se presentan en la **tabla 1**. Se realizaron pruebas genéticas en un total de 96 pacientes (69% de la cohorte total): se observó un resultado positivo para una mutación genética en 54 pacientes (39%), un resultado negativo en 41 (29%) y un resultado desconocido en 45 (32%). De los 45 pacientes en los que no se realizó una prueba genética, 32 correspondían a formas familiares de MAVD. En total, se estableció un diagnóstico definitivo de MAVD en 95 pacientes en los que se cumplían ≥ 2 criterios mayores del TF, 43 pacientes con 1 criterio mayor y ≥ 2 criterios menores, y 2 pacientes con ≥ 4 criterios menores.

Se calculó la puntuación del riesgo de MAVD en todos los pacientes incluidos, utilizando para ello los parámetros indicados en la **tabla 2**. Doce pacientes (9%) tenían un riesgo a 5 años $\leq 5\%$, mientras que el riesgo era $> 5\%$ y $\leq 15\%$ en 33 pacientes (24%), $> 15\%$ y $\leq 25\%$ en 28 pacientes (20%), $> 25\%$ y $\leq 50\%$ en 50 pacientes (36%) y, por último, $> 50\%$ en 17 pacientes. La mediana de riesgo a 5 años fue de un 21% (12% a 33%). En total, 128 pacientes (91,4%) tenían un riesgo estimado a 5 años $> 5\%$. Se cumplía el criterio mayor de CRM del TF en 40 pacientes (29%) y el criterio menor en 15 (11%).

FENOTIPO DE CRM. La CRM fue completamente negativa en 14 pacientes (10%). Se observó una forma de presentación con afectación aislada del VD en 58 pacientes (41%),

TABLA 2. Puntuación de MAVD

Parámetros de la puntuación	
Edad, años	42 ± 17
Hombres	97 (69)
Síncope cardíaco	19 (14)
TVNS	79 (56)
Número de ESV en 24 horas	3110 (265-7450)
Derivaciones con onda T invertida	1 (1-4)
Fracción de eyección del VD, %	53 (13)
Puntuación de MAVD, %	
Riesgo a 5 años	21 (12-33)
Riesgo a 2 años	10 (6-19)
Riesgo a 1 año	5 (5-14)
Riesgo a 5 años, %	
≤ 5	12 (9)
> 5-≤ 15	33 (24)
> 15-≤ 25	28 (20)
> 25-≤ 50	50 (36)
> 50	17 (12)
Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75).	
ESV = extrasístole ventricular; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TVNS = taquicardia ventricular no sostenida; VD = ventrículo derecho.	

una presentación biventricular en 52 (37%) y una forma de predominio en el VI en 16 pacientes (12%). En total, se observó una afectación del VI en 68 pacientes (49%). En las **tablas 3 y 4** se muestran las características de los pacientes con estas diferentes formas de presentación en la CRM. No se identificaron diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a los factores de riesgo arritmico convencionales, como la TVNS, el síncope y el paro cardíaco recuperado previo, ni las hubo tampoco en la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años. Sin embargo, los pacientes con una afectación aislada del VD y los que tenían una forma de presentación biventricular presentaron un número de ESV en 24 horas superior al de los pacientes con una CRM negativa. Los pacientes con una forma de presentación con predominio del VI mostraron un índice de volumen telediastólico del VD significativamente inferior al de los demás pacientes. La forma de presentación biventricular se asoció a un valor de FEVD inferior al de los pacientes con un predominio de VI o con una CRM negativa, así como a un valor de FEVI inferior al observado en los pacientes con una afectación aislada del VD.

En el examen de los portadores de mutaciones, tiene interés señalar la ausencia de la mutación *PKP2* en los pacientes con un predominio izquierdo. En cambio, los pacientes con mutaciones de *DSG2* tuvieron tan solo formas de presentación biventriculares o de predominio izquierdo (afectación del VI en 8 de 8; $p = 0,014$).

Los pacientes con una mutación en *PKP2* tenían un índice de volumen telediastólico del VD superior al de los demás pacientes ($105 \pm 22 \text{ ml/m}^2$ frente a $92 \pm 25 \text{ ml/m}^2$; $p = 0,02$).

SEGUIMIENTO. Durante una mediana de seguimiento de 5 años (2 a 8 años), se implantó un DAI a 51 pacientes. La indicación para el implante se estableció con el empleo de la declaración de consenso del TF de 2015 (17). Un total de 26 pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca (16%) durante el seguimiento: 13 con una afectación aislada del VD (22%) y 13 con una afectación biventricular (25%). Entre los pacientes con una mutación conocida, los que presentaban mutaciones en *PKP2* tuvieron una prevalencia de insuficiencia cardíaca superior a la de los portadores de mutaciones en otros genes. A un paciente se le practicó un trasplante de corazón.

El criterio de valoración principal combinado formado por la MSC, el paro cardíaco recuperado y la descarga apropiada del DAI se documentó en 48 pacientes (34%): MSC en 3 pacientes, terapia apropiada del DAI en 33 pacientes, y 13 pacientes con un paro cardíaco abortado. En la **tabla 5** se presentan las características de los pacientes con y sin el criterio de valoración principal combinado. Tal como se pone de manifiesto en esa tabla, los pacientes con eventos del criterio de valoración principal combinado tenían con mayor frecuencia antecedentes de síncope cardíaco (*odds ratio* [OR]: 3,1; IC del 95%: 1,6 a 8,2; $p = 0,015$), TVNS (OR: 3,8; IC del 95%: 1,7 a 8,4; $p = 0,0009$), así como un número superior de ESV en la monitorización Holter de 24 horas ($p = 0,03$). La mediana de la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años fue del 25% (17% a 46%) en los pacientes que presentaron eventos y del 18% (10% a 32%) en los que no los presentaron ($p = 0,001$). La mayoría de los pacientes (90%) recibían un tratamiento betabloqueante. Se produjeron eventos en 8 pacientes (50%) sin tratamiento con betabloqueantes y en 40 (32%) con tratamiento con betabloqueantes ($p = 0,17$). No hubo diferencias en la prevalencia de eventos del criterio de valoración principal combinado entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca durante el seguimiento (eventos en 9 pacientes, 35%) y los pacientes que no sufrieron insuficiencia cardíaca (eventos en 39 pacientes [34%]; $p = 0,98$).

No se produjo ningún evento en los pacientes con una CRM completamente negativa. La forma de presentación con afectación aislada del VD fue más frecuente en los pacientes sin eventos mayores en comparación con los demás pacientes (OR: 0,3; IC del 95%: 0,2 a 0,7, $p = 0,03$). En cambio, los pacientes con eventos cardíacos tenían con más frecuencia una forma de presentación con predominio del VI (OR: 4,3; IC del 95%: 1,5 a 12,0; $p = 0,004$) o biventricular (OR: 2,6; IC del 95%: 1,3 a 5,4; $p = 0,04$). En total, se observó una afectación del VI en 36 de 48 pacientes (75%) con eventos y en 32 de 92 pacientes (35%) sin eventos (OR: 5,6; IC del 95%: 2,6 a 12,3; $p < 0,0001$).

En los pacientes con eventos mayores fue más frecuente la presencia de anomalías del movimiento de la pared del VI (OR: 2,2; IC del 95%: 1,1 a 4,9; $p < 0,05$) y de

TABLA 3. Características de los pacientes con diferentes formas de presentación en la CRM					
	Afectación aislada del VD (n = 58)	Biventricular (n = 52)	Predominio de afectación del VI (n = 16)	CRM negativa (n = 14)	Valor de p
Edad, años	40 ± 17	45 ± 17	40 ± 14	37 ± 17	0,29
Hombres	40 (70)	34 (65)	11 (65)	12 (86)	0,54
Hipertensión arterial	10 (18)	16 (31)	2 (12)	2 (14)	0,47
Diabetes	4 (7)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0,27
Dislipidemia	10 (18)	11 (21)	4 (24)	4 (29)	0,67
Antecedentes familiares de EC	4 (7)	2 (4)	1 (6)	1 (7)	0,59
Criterios principales de la Task Force					
Antecedentes familiares de MAVD/DAVD	16 (28)	8 (15)	4 (24)	4 (29)	0,34
Análisis genético positivo, total	17 (30)	23 (44)	7 (41)	8 (57)	0,25
PKP2	11 (19)	11 (21)	0 (0)*	5 (36)†	0,12
DSP	5 (9)	5 (10)	3 (18)	1 (7)	0,65
JUP	1 (2)	1 (2)	1 (6)	2 (14)	0,08
DSG2	0 (0)†‡	5 (10)§	3 (18)§	0 (0)	0,014
Análisis genético negativo	6 (10)	5 (10)	0 (0)	0 (0)	0,32
Genotipo desconocido	33 (58)	26 (50)	9 (53)	7 (50)	0,59
Criterio mayor de repolarización en el ECG	12 (21)	23 (44)	5 (29)	1 (7)	0,11
Criterio mayor de despolarización en el ECG	3 (5)	4 (8)	0 (0)	0 (0)	0,44
Criterio mayor de arritmias	19 (33)	12 (23)	1 (6)	5 (36)	0,31
Criterio mayor ecocardiográfico del TF	18 (32)†	29 (56)†	0 (0)*‡§	6 (43)†	0,02
Criterio mayor de CRM	18 (32)*†	22 (42)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	0,002
Criterio mayor de BEM	4 (7)†	4 (8)†	6 (35)§	0 (0)†	0,76
Criterios menores de la Task Force					
Criterio menor de antecedentes familiares	16 (28)	8 (15)	4 (24)	4 (28)	0,41
Criterio menor de repolarización en el ECG	17 (30)	9 (17)	5 (29)	7 (50)	0,55
Criterio menor de despolarización en el ECG	4 (7)	12 (23)	1 (6)	2 (21)	0,08
Criterio menor de arritmias	32 (56)	33 (63)	13 (77)	10 (71)	0,12
Criterio menor ecocardiográfico de la TF	4 (7)	4 (8)	0 (0)	0 (0)	0,31
Criterio menor de CRM	7 (12)	8 (15)	0 (0)	0 (0)	0,22
Criterio menor de BEM	3 (5)	1 (2)	1 (6)	1 (7)	0,73
Diagnóstico de MAVD/DAVD					
≥ 2 criterios mayores	39 (68)	37 (71)	12 (70)	7 (50)	0,58
1 criterio mayor y ≥ 2 criterios menores	18 (32)	14 (27)	4 (24)	7 (50)	0,13
≥ 4 criterios menores	0 (0)	1 (2)	1 (6)	0 (0)	0,66
Forma de presentación clínica					
Palpitaciones	17 (30)	26 (50)	6 (35)	5 (36)	0,91
Síncope cardíaco	5 (9)	10 (19)	3 (18)	1 (7)	0,36
TVNS	30 (53)	28 (54)	12 (71)	10 (71)	0,47
Número de ESV en 24 horas, n	2300 (1001-3457)*	3843 (1112-5342)*	1844 (850-2580)	600 (212-1156)‡§	0,006
Paro cardíaco abortado	6 (11)	8 (15)	3 (17)	1 (7)	0,13
Puntuación de riesgo de MAVD a 5 años, %	21 (12-33)	19 (12-36)	23 (19-29)	22 (9-33)	0,87
Tratamiento					
Betabloqueantes	47 (82)	47 (90)	16 (94)	14 (100)	0,35
Inhibidores de la ECA	5 (9)‡	18 (34)*§	2 (12)	1 (7)‡	0,005
Fármacos antiarrítmicos	15 (26)	30 (58)	3 (18)	4 (29)	0,52
Diuréticos	2 (4)‡	10 (19)§	1 (6)	1 (7)	0,02
DAI	13 (23)	29 (56)	7 (41)	2 (14)	0,002

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75). * p < 0,05 frente a CRM negativa. † p < 0,05 frente a predominio de afectación del VI. ‡ p < 0,05 frente a afectación biventricular. § p < 0,05 frente a afectación aislada del VD.

FV = fibrilación ventricular; MSC = muerte súbita cardíaca; TF = Task Force; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

infiltración adiposa del VI (OR: 2,1; IC del 95%: 1,02 a 4,50, $p = 0,016$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a las anomalías del movimiento de la pared del VD, la infiltración adiposa del VD y el RTG del miocardio del VD. Sin embargo, en los pacientes con eventos fue más frecuente una FEVD < 40% (OR: 2,7; IC del 95%: 1,02 a 7,60, $p = 0,03$).

Tal como se indica en la **figura 1**, los pacientes con una afectación predominante del VI y los que tenían una forma de presentación biventricular mostraron una supervivencia sin eventos peor que la de los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD (prueba de orden logarítmico [*log rank*] $p < 0,0001$ y $p = 0,004$, respectivamente) y la de los pacientes con una CRM negativa ($p < 0,0001$ y $p < 0,004$, respectivamente). En cambio, no se observó una diferencia significativa en la supervivencia entre los pacientes con una afectación aislada del VD y los que tenían una CRM negativa ($p = 0,07$). En términos generales, tal como se indica en la **figura 2**, los pacientes con una afectación del VI tuvieron un pronóstico peor que el de los pacientes sin ella (prueba de orden logarítmico, $p = 0,0001$). La puntuación del riesgo de MAVD tuvo una sensibilidad del 83% (IC del 95%: 70% a 93%) y una especificidad del 39% (IC del 95%: 29% a 50%), con una exactitud del 55,7% (IC del 95%: 47% a 64%) en la predicción de eventos, tal como se observa en la **tabla 6**; y el mejor umbral fue el de > 15%. Sin embargo, la afectación del VI en la CRM fue el factor con un AUC más alta en comparación con todos los demás parámetros, incluida la puntuación de riesgo, con una sensibilidad del 75% (IC del 95%: 60% a 86%) y una especificidad del 67% (IC del 95%: 55% a 75%), y una exactitud del 69% (IC del 95%: 60% a 76%).

En la **tabla 7** se muestra el análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para la predicción del criterio de valoración principal combinado. En el análisis multivariante, el riesgo de MAVD a 5 años, la forma de presentación con predominio del VI y la afectación del VI fueron factores predictivos de los eventos del criterio de valoración combinado.

AFECTACIÓN DEL VI EN COMPARACIÓN CON LA PUNTUACIÓN DEL RIESGO DE MAVD A 5 AÑOS. El riesgo a 5 años predicho por la puntuación de MAVD no mostró diferencias entre los pacientes con y sin afectación del VI, con valores de mediana del 20% (13% a 36%) y del 24% (10% a 32%), respectivamente ($p = 0,48$). A pesar de ello, el riesgo de eventos del criterio de valoración combinado observado a 5 años fue muy diferente: 55,8 % (IC del 95%: 41% a 70,4%) en los pacientes con afectación del VI y 17% (IC del 95%: 7% a 27%) en los pacientes sin ella ($p = 0,0001$). En los pacientes con afectación del VI, el riesgo observado a 5 años fue un 28% (IC del 95%: 21% a 36%) superior al riesgo calculado. En la **figura 3** se com-

TABLA 4. Parámetros de CRM de diferentes fenotipos

	Afectación aislada del VD (n = 58)	Biventricular (n = 52)	Predominio de afectación del VI (n = 16)	CRM negativa (n = 14)	Valor de p
FE del VD	55 ± 12	48 ± 14*†	59 ± 7‡	60 ± 11‡	0,002
iVTD del VD	103 ± 19*	109 ± 29*	77 ± 19**‡§	92 ± 19‡	0,015
VD dilatado	20 (34)*†	19 (37)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	0,03
FE del VD < 40%	4 (7)	12 (23)	0 (0)	0 (0)	0,005
AMP del VD	50 (86)*†	47 (90)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	< 0,0001
Infiltración adiposa del VD	25 (43)*†	32 (62)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	< 0,0001
RTG del VD	4 (7)	18 (34)*†	0 (0)‡	0 (0)‡	< 0,0001
Anomalías tisulares del VD	27 (47)*†	43 (74)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	< 0,0001
FE del VI	62 ± 8†	56 ± 11 §	57 ± 7	62 ± 9	0,02
iVTD del VI	86 ± 17	87 ± 18	82 ± 17	89 ± 21	0,8
Dilatación del VI	0 (0)	8 (15)	1 (6)	0 (0)	0,37
FE del VI < 50%	0 (0)†	10 (19)*†§	0 (0)†	0 (0)†	0,04
AMP del VI	0 (0)†‡	24 (46)*§	6 (38)*§	0 (0)*‡	< 0,0001
Infiltración adiposa del VI	0 (0)*‡	36 (69)*§	7 (44)*§	0 (0)*‡	< 0,0001
RTG del VI	0 (0)*‡	35 (67)*§	14 (88)*§	0 (0)*‡	< 0,0001
Anomalías tisulares del VI	0 (0)*‡	52 (100)*§	16 (100)*§	0 (0)*‡	< 0,0001

Los valores corresponden a media ± DE o a n (%). * $p < 0,05$ frente a predominio de afectación de VI. † $p < 0,05$ frente a CRM negativa. ‡ $p < 0,05$ frente a afectación biventricular. § $p < 0,05$ frente a afectación aislada del VD. Abreviaturas como en la **tabla 1**.

para el riesgo a 5 años calculado con el empleo de la puntuación del riesgo de MAVD con el riesgo a 5 años observado en los pacientes con afectación aislada del VD y los pacientes con afectación del VI. Se pone claramente de manifiesto que el riesgo observado es mayor que el riesgo calculado en los pacientes con afectación del VI, mientras que no hay una diferencia significativa en los pacientes con una afectación aislada del VD. En promedio, en los pacientes con afectación del VI, el riesgo observado a 5 años fue un 27 ± 8% superior al riesgo calculado. Tiene interés señalar que no se produjo ningún evento en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD y que el riesgo de MAVD a 5 años fue < 15%.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, evaluamos el valor pronóstico de diferentes formas de presentación en la CRM en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD. El principal hallazgo del estudio fue que la afectación del VI se asocia a un pronóstico peor que el de la afectación aislada del VD y que el de la forma de presentación con una CRM negativa. La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es capaz de predecir los eventos en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD, pero infravalora el riesgo en los pacientes con una afecta-

TABLA 5. Características de los pacientes con y sin eventos del criterio de valoración principal

	Criterio de valoración		Valor de p
	Sí (n = 48)	No (n = 92)	
Edad, años	46 ± 15	40 ± 17	0,03
Hombres	32 (71)	65 (68)	0,75
Hipertensión arterial	8 (18)	22 (23)	0,74
Diabetes	1 (2)	6 (6)	0,54
Dislipidemia	9 (20)	20 (21)	0,23
Antecedentes familiares de EC	3 (7)	6 (6)	0,69
Antecedentes familiares de MAVD/DAVD	8 (18)	24 (26)	0,51
Análisis genético positivo, total	16 (36)	38 (40)	0,61
PKP2	7 (16)	20 (21)	0,44
DSP	4 (9)	10 (11)	0,76
JUP	1 (2)	4 (4)	0,55
DSG2	4 (9)	4 (4)	0,27
DSC2	0 (0)	0 (0)	
Criterio mayor de repolarización en el ECG	17 (38)	24 (25)	0,21
Criterio mayor de despolarización en el ECG	2 (5)	5 (6)	0,86
Criterio mayor de arritmias	6 (13)	31 (32)	0,74
Criterio mayor ecocardiográfico del TF	17 (38)	39 (41)	0,53
Criterio mayor de CRM	12 (26)	28 (29)	0,84
Criterio mayor de BEM	5 (11)	9 (9)	0,56
Forma de presentación clínica			
Palpitaciones	16 (36)	38 (39)	0,20
Síncope cardiaco	11 (24)	8 (8)	0,015
TVNS	37 (78)	43 (47)	0,0009
Número de ESV en 24 horas	1232 (1001-4858)	823 (223-1023)	0,001
Puntuación de riesgo de MAVD/DAVD a 5 años	25 (17-46)	18 (10-32)	0,001
Tratamiento			
Betabloqueantes	40 (89)	85 (88)	0,99
Inhibidores de la ECA	12 (27)	14 (15)	0,10
Fármacos antiarrítmicos	20 (44)	22 (23)	0,017
Diuréticos	6 (13)	8 (8)	0,38
DAI	34 (76)	17 (18)	< 0,0001
CRM			
Afectación aislada del VD	12 (27)	46 (47)	0,03
Biventricular	25 (49)	27 (31)	0,04
Predominio de afectación del VI	11 (24)	6 (5)	0,004
CRM negativa	0 (0)	14 (15)	0,005
FE del VD, %	51 ± 12	54 ± 15	0,48
FE del VD < 40%	10 (22)	8 (8)	0,03
iVTD del VD, ml/m ²	104 ± 40	100 ± 32	0,54
AMP del VD	32 (71)	65 (66)	0,61
Infiltración adiposa del VD	21 (47)	36 (38)	0,33
RTG del VD	7 (16)	15 (16)	0,99
FE del VI, %	57 ± 12	60 ± 9	0,21
FE del VI < 50%	7 (16)	11 (12)	0,59
iVTD del VI, ml/m ²	86 ± 17	86 ± 23	0,97
AMP del VI	15 (33)	16 (17)	0,048
Infiltración adiposa del VI	20 (44)	23 (24)	0,016
RTG del VI	21 (47)	28 (30)	0,048
Afectación del VI	36 (73)	32 (37)	< 0,0001
Alguna anomalía en la CRM	48 (100)	78 (84)	0,005

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75). Los criterios de valoración principales son la MSC abortada, la MSC abortada y la activación apropiada del DAI.

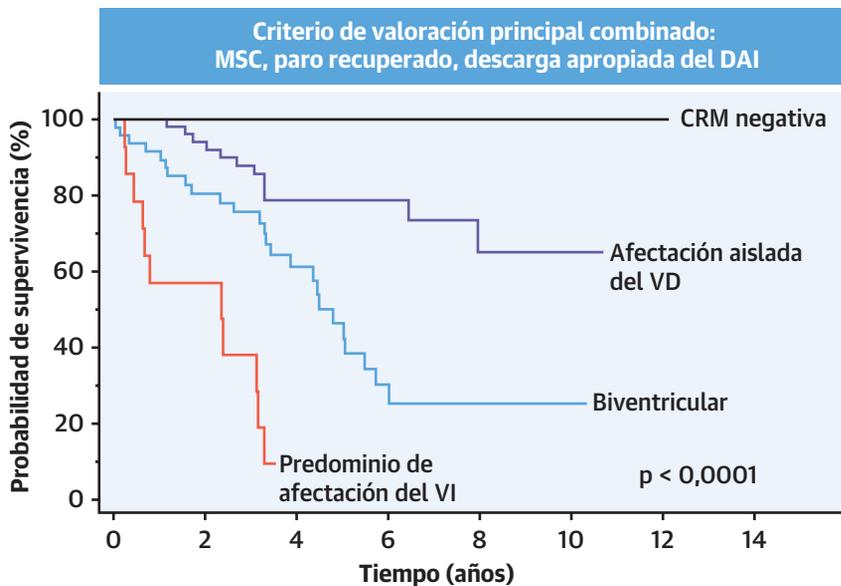
Abreviaturas como en las tablas 1 a 3.

ción del VI (biventricular o de predominio del VI) en la CRM. De hecho, la afectación del VI tuvo un valor pronóstico aditivo respecto al de la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años según indica la reclasificación significativa del riesgo del criterio de valoración principal combinado formado por la MSC, el paro cardiaco recuperado y la descarga apropiada del DAI. En el análisis multivariante, la afectación del VI, la forma de presentación con predominio del VI y la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años fueron factores predictivos de los eventos del criterio de valoración combinado.

En el presente estudio no se produjo ningún evento en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD pero que tenían una CRM completamente negativa, lo cual confirma que la expresión fenotípica es un requisito para la aparición de eventos cardiacos en los pacientes con MAVD. Los criterios de 2010 del TF para el diagnóstico de la MAVD se elaboraron con el objetivo explícito de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de esta miocardiopatía, y de facilitar el diagnóstico clínico en los familiares de primer grado, que a menudo presentan una expresión incompleta de la enfermedad (1). Algunos de los criterios diagnósticos pueden considerarse «basados en el genotipo», como la identificación de una mutación específica, los antecedentes familiares de MAVD y los antecedentes familiares de MSC. Otros criterios están «basados en el fenotipo», como la presencia de anomalías en el electrocardiograma, los episodios de taquicardia ventricular, los signos histológicos de sustitución fibroadiposa en el miocardio y las anomalías estructurales evaluadas mediante ecocardiografía y/o CRM.

Un portador de una mutación o un paciente con un familiar de primer grado al que se ha diagnosticado anteriormente una MAVD pueden tener un diagnóstico definitivo de esta miocardiopatía cumpliendo tan solo 2 criterios «fenotípicos» menores, menos específicos (como por ejemplo, anomalías menores de la onda T, > 500 ESV en la monitorización Holter). Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que, en una situación de este tipo, la presencia de anomalías en la CRM puede tener interés para confirmar una expresión fenotípica de esta miocardiopatía y predecir el pronóstico. Zorzi *et al.* (18) obtuvieron resultados similares y mostraron que, en una población formada por 116 portadores de mutaciones de genes desmosómicos, la inmensa mayoría de los eventos de arritmias malignas se producían en los pacientes con una expresión fenotípica manifiesta de la MAVD. En ese estudio, la prevalencia de los criterios morfológicos mayores y de una disfunción VD moderada-grave fue significativamente mayor en los pacientes con eventos cardiacos en comparación con los demás pacientes, mientras que la prevalencia del síncope inexplicado y de la TVNS no mostró diferencias, lo cual sugiere un valor pronóstico relevante de un fenotipo

FIGURA 1. Supervivencia sin eventos en pacientes con diferentes formas de presentación de la MAVD en la CRM



Número en riesgo:

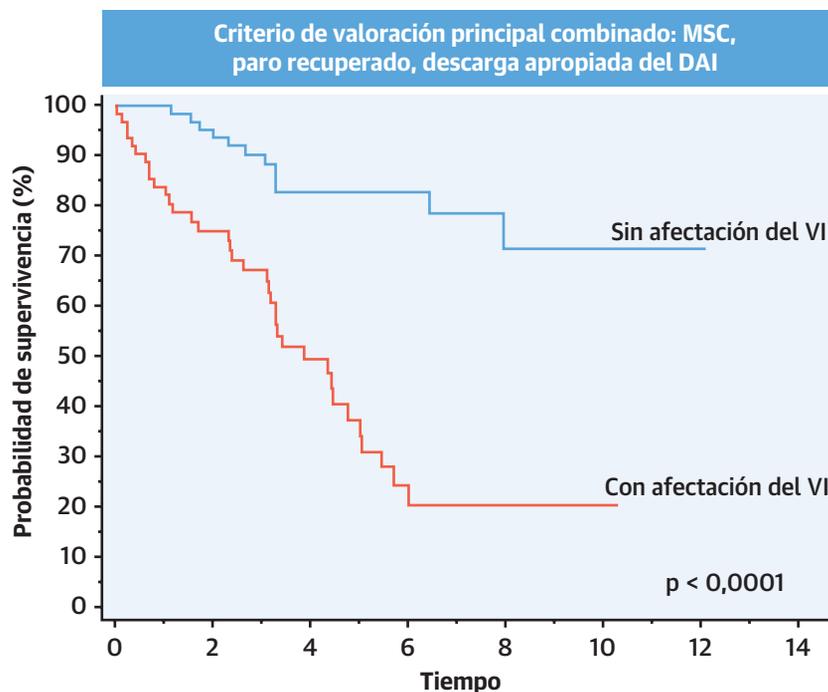
Biventricular	52	34	20	6	4	1	0	0
Predominio de afectación del VI	16	6	0	0	0	0	0	0
Afectación aislada del VD	58	47	28	15	8	2	0	0
CRM negativa	14	11	7	4	1	1	1	0

Los pacientes con formas de presentación de la MAVD en la CRM de predominio en el VI y biventriculares tuvieron un pronóstico peor que el de los pacientes con una afectación aislada del VD o una CRM negativa. El predominio de afectación del VI tuvo un pronóstico peor que el de la afectación aislada del VD ($p < 0,0001$) y el de la afectación biventricular ($p = 0,0001$). La afectación biventricular tuvo un pronóstico peor que el de la afectación aislada del VD ($p = 0,0007$). CRM = cardiorresonancia magnética; DAI = desfibrilador automático implantable; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MSC = muerte súbita cardíaca; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

morfofuncional. Observamos una diferencia pronóstica significativa entre las 4 formas de presentación distintas de la MAVD en la CRM: CRM negativa, afectación aislada del VD, biventricular y predominio de afectación del VI. En general, cuando estaba afectado el VI, como en las formas de presentación con predominio del VI o biventricular, el pronóstico era peor (19). En nuestra población, los pacientes con una MAVD con afectación aislada del VD o biventricular tenían un volumen VD superior y una FEVI y FEVD inferiores a lo observado en los pacientes con una forma de presentación con predominio del VI. Esto puede sugerir que en la MAVD con predominio del VI, el riesgo de eventos mayores podría tener trascendencia también en ausencia de un deterioro funcional o estructural manifiesto. Esto tiene importancia clínica e incrementa el valor diagnóstico y pronóstico de la CRM, ya que en estos pacientes la ecocardiografía podría ser normal.

Se observó una relación interesante entre estas formas de presentación fenotípicas en la CRM y el genotipo

específico: las mutaciones del *DSG2* se asociaban de manera prevalente con una afectación del VI, las mutaciones del *DSP* tenían una afectación del VI en casi el 60% de los casos, mientras que las mutaciones del *PKP2* se asociaban a una presentación con afectación aislada del VD o de tipo biventricular y estaban ausentes en la forma de presentación con predominio del VI. Estas observaciones son coherentes con los resultados presentados por Syrris *et al.* (20), que demostraron que la mutación del *DSG2* se asocia de manera predominante a la afectación del VI. De forma análoga, se ha descrito también una afectación frecuente del VI en el estudio de Bauce *et al.* (21) en pacientes con mutaciones del *DSP*. En cambio, la mutación del *PKP2*, que se observó en alrededor de la mitad de nuestros pacientes con un genotipo positivo, se asoció con más frecuencia a una afectación del VD y a unos valores del índice de volumen telediastólico del VD superiores a los observados en las demás mutaciones. Estas observaciones fueron cohe-

FIGURA 2. Supervivencia sin eventos en pacientes con o sin afectación del VI

Número en riesgo:

Sin VI	72	58	35	19	9	3	1	0
Con VI	68	40	20	6	4	1	0	0

Los pacientes con afectación del VI tuvieron un pronóstico peor que el de los pacientes sin esa afectación. Abreviaturas como en la figura 1.

TABLA 6. AUC, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la predicción de los eventos cardiacos mayores

	AUC	Sensibilidad, %	Especificidad, %	VPP, %	VPN, %
Riesgo de MAVD a 5 años > 5%	0,55 (0,46-0,64)*	98 (89-100)	13 (7-22)	37 (35-39)	92,3 (62-99)
Riesgo de MAVD a 5 años > 15%	0,61 (0,53-0,69)	83 (70-93)	39 (29-50)	42 (37-47)	82 (69-90)
Riesgo de MAVD a 5 años > 25%	0,54 (0,45-0,62)*	52 (37-67)	55 (45-66)	37,8 (30-46)	69 (61-76)
Riesgo de MAVD a 5 años > 50%	0,58 (0,50-0,67)*	23 (12-37)	94 (86-98)	65 (42-82)	70 (66-73)
TVNS	0,65 (0,57-0,73)	77 (63-88)	53 (43-64)	46 (40-53)	81,7 (72-89)
Síncope cardiaco	0,60 (0,51-0,68)	27 (15-42)	93 (86-97)	68 (66-84)	69 (66-74)
FE del VD < 40%	0,55 (0,48-0,65)*	21 (9-36)	90 (82-96)	50 (29-71)	74 (70-77)
AMP del VD	0,48 (0,39-0,57)	63 (47-77)	33 (24-43)	29 (24-35)	67 (55-76)
Infiltración adiposa del VD	0,52 (0,44-0,61)	44 (29-59)	61 (50-71)	37 (28-48)	67 (60-74)
RTG del VD	0,49 (0,41-0,58)	15 (6-28)	84 (74-91)	32 (17-52)	65 (62-69)
AMP del VI	0,59 (0,49-0,67)*	33 (20-48)	85 (76-91)	53,3 (37-68)	71 (66-75)
Infiltración adiposa del VI	0,63 (0,51-0,71)	48 (33-63)	78 (68-86)	53,4 (41-65)	74,3 (68-79)
RTG del VI	0,60 (0,50-0,67)	48 (33-63)	72 (61-81)	46,7 (35-58)	73 (65-76)
Alguna anomalía en la CRM	0,58 (0,49-0,66)	100 (93-100)	15 (9-24)	38 (36-41)	100 (98-100)
Afectación aislada del VD	0,38 (0,26-0,43)*	25 (14-40)	50 (39-61)	21 (13-31)	56 (50-62)
Biventricular	0,61 (0,53-0,70)	52 (37-67)	71 (60-80)	48 (38-58)	74 (67-80)
Predominio de afectación del VI	0,59 (0,50-0,67)	23 (12-37)	95 (88-98)	68 (44-86)	70 (67-73)
Afectación del VI	0,70 (0,62-0,78)	75 (60-86)	67 (55-75)	52 (45-61)	83,3 (75-89)

Los valores corresponden a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). * Diferencia significativa en comparación con el AUC de la afectación del VI.

AUC = área bajo la curva; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

rentes con las de la evidencia previa (22). En un modelo de ratones *knockout* para el *PKP2*, Cerrone et al. (23) demostraron que el fenotipo cardiaco de esta mutación empezaba con un corazón normal que daba paso a una miocardiopatía VD prevalente con dilatación y disfunción, y finalmente a una afectación biventricular e insuficiencia cardiaca. La asociación entre la mutación del *PKP2* y la insuficiencia cardiaca fue demostrada también en el ser humano por Visser et al. (24), que observaron la presencia de esa mutación en el 62,5% de los pacientes con MAVD e insuficiencia cardiaca. Nuestros resultados confirmaron estas observaciones al indicar que la insuficiencia cardiaca se produjo con más frecuencia en los pacientes con mutaciones del *PKP2* que en los que tenían otras mutaciones, y fue más común en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD o biventricular que en los que tenían una presentación con predominio de VI. En cambio, el predominio del VI se asoció con más frecuencia a los eventos arrítmicos ventriculares como la MSC, la descarga apropiada del DAI y el paro cardiaco recuperado. Podríamos plantear la hipótesis de que el mayor riesgo de eventos asociado a la afectación del VI podría ser determinado en la MAVD biventricular por el hecho de que puede considerarse que ésta constituye una evolución o un estadio más avanzado que la forma de presentación con afectación aislada del VD, y en la MAVD con predominio de VI por el hecho de que puede considerarse una enfermedad completamente diferente, con un genotipo subyacente, un fenotipo en las exploraciones de imagen y un perfil de riesgo con mayor carácter arritmogénico pero con un menor deterioro funcional. Dada esta diferencia en el perfil de riesgo de las distintas formas de MAVD, es probable que sea necesario un tratamiento diferente. La puntuación del riesgo de MAVD fue propuesta recientemente por Cadrin-Tourigny et al. (7) para la predicción del riesgo de arritmias ventriculares malignas a 5 años. Sin embargo, de los 340 pacientes con mutaciones evaluados en el estudio de Cadrin-Tourigny et al. (7), 258 pacientes (76%) tenían una mutación del *PKP2*, mientras que el *DSP* estaba afectado en un 7% y el *DSG2* en un 5% de los pacientes. Esta distribución asimétrica de los genes mutados podría explicar la ausencia de todas las anomalías del VI incluidas en el modelo de riesgo de MAVD a 5 años. De hecho, los resultados del presente estudio indicaron que el riesgo a 5 años calculado con la puntuación de MAVD mostraba una buena correspondencia con el riesgo observado en la forma de presentación con afectación aislada del VD, y esto se confirma también por la evidencia de que no se produjo ningún evento en los pacientes con una afectación aislada del VD con una puntuación del riesgo de MAVD a 5 años < 15%, que fue el valor de corte de esta puntuación para la predicción de los eventos. En cambio, tal como

TABLA 7. Análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para la predicción del criterio de valoración combinado

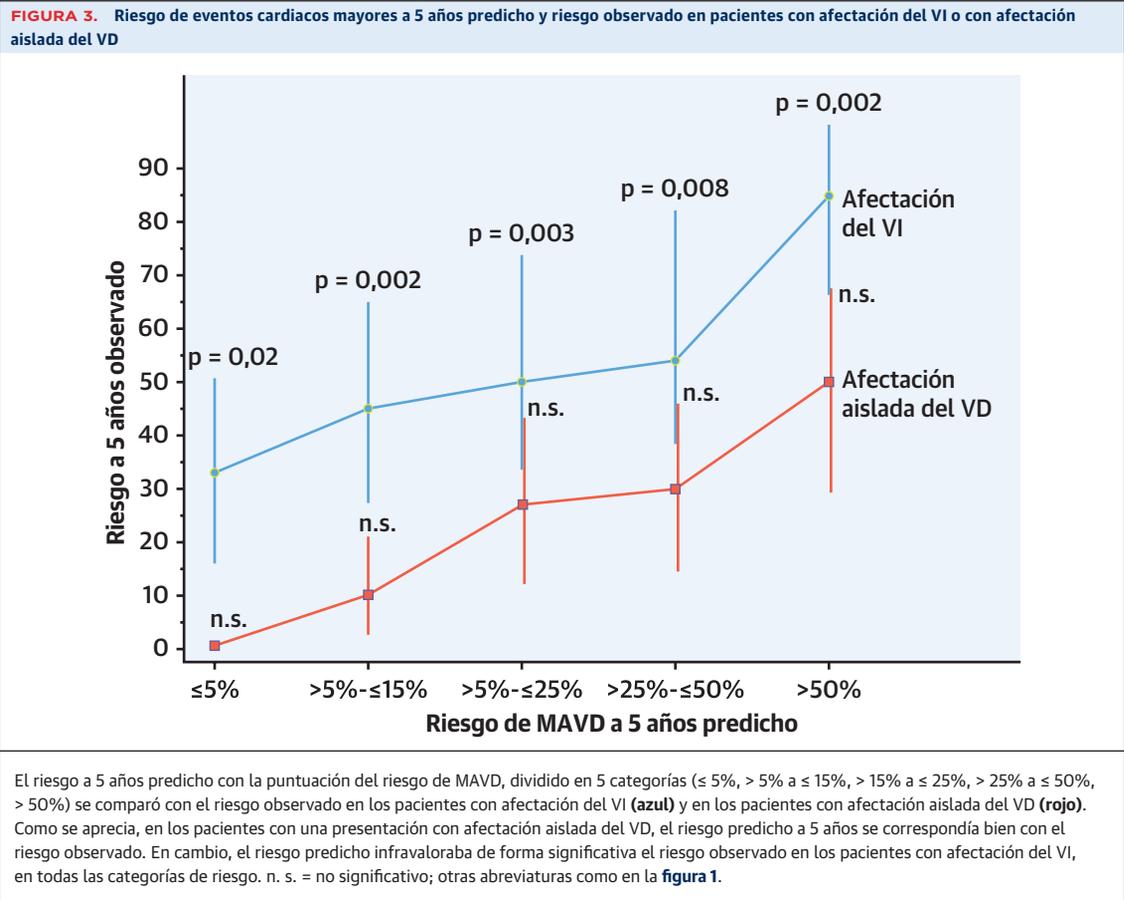
	Univariante			Multivariante*		
	HR	IC del 95%	Valor de p	HR	IC del 95%	Valor de p
Edad	1,03	1,01-1,04	0,0018			
Sexo	1,2	0,7-2,3	0,54			
Número de ESV en 24 horas	2,9	0,9-7,2	0,08			
FE del VD	2,2	1,1-4,9	0,044			
Inversión de la onda T, n	1,2	1,1-1,5	0,032			
TVNS	2,5	1,3-5,1	0,01			
Síncope	2,1	1,05-4,1	0,036			
Riesgo de MAVD a 5 años	1,02	1,1-1,1	0,0034	1,02	1,01-1,04	0,03
Mutación genética, <i>DSG2</i>	4,6	1,6-13,5	0,005			
Resultado de la CRM						
iVTD del VD	3,0	0,9-9,7	0,07			
AMP del VD	0,9	0,5-1,8	0,83			
Infiltración adiposa del VD	1,2	0,6-2,1	0,62			
RTG del VD	1,6	0,6-4,2	0,36			
FE del VI	1,9	0,7-5,2	0,20			
iVTD del VI	0,8	0,3-1,9	0,62			
AMP del VI	2,1	1,0-4,3	0,057			
Infiltración adiposa del VI	2,1	1,15-3,73	0,015			
RTG del VI	2,0	1,1-3,6	0,02			
Anomalías tisulares totales	0,3	0,2-0,7	0,007			
Forma de presentación de la MAVD, predominio izquierdo	15	6,3-36,5	< 0,0001	3,4	1,6-7,3	0,0014
Afectación del VI	4,9	2,5-9,5	< 0,0001	4,2	2,1-8,4	0,0001

El criterio de valoración combinado está formado por la MSC, el paro cardiaco recuperado y la descarga apropiada del DAI. * En el análisis multivariante se incluyeron tan solo las variables con un valor de p significativo en el análisis univariante.

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

muestra claramente la **figura 3**, la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años infravaloraba de manera significativa el riesgo de los pacientes con afectación del VI. Estos resultados sugieren que la puntuación del riesgo de MAVD puede ser válida tan solo para la forma de presentación con afectación aislada del VD, pero no cuando hay una afectación del VI.

Además, la FEVI y la FEVD fueron los únicos parámetros de exploraciones de imagen analizados para generar la puntuación del riesgo de MAVD. La inclusión de las anomalías tisulares y las anomalías del movimiento de la pared, así como del volumen del VD y el VI, podría haber modificado la puntuación final. En nuestro estudio, las anomalías del movimiento de la pared del VD y las anomalías tisulares no se asociaron a los eventos del criterio de valoración principal, mientras que sí se observó una asociación significativa con las anomalías del movimiento de la pared, la infiltración adiposa y el RTG del VI. Tiene interés señalar que ninguna de estas anomalías del VI, considerada de forma aislada, era suficiente para predecir los eventos mayores, pero su combinación, es decir,



la afectación del VI, fue el mejor predictor independiente para el criterio de valoración principal combinado. La afectación del VI permitió realizar una reclasificación del riesgo de eventos a 5 años en comparación con la puntuación de la MAVD, y ello condujo a una reclasificación significativa del riesgo de los pacientes. Por último, en el estudio de Cadrin-Tourigny *et al.* (7), se incluyeron en el criterio de valoración combinado los episodios de taquicardia ventricular con una duración de ≥ 30 s a ≥ 100 latidos/min y sin compromiso hemodinámico, que no pueden considerarse un indicador sustitutivo de la MSC. Para superar esta limitación, nosotros evaluamos la puntuación de riesgo a 5 años con el empleo de la muerte súbita o su indicador sustitutivo.

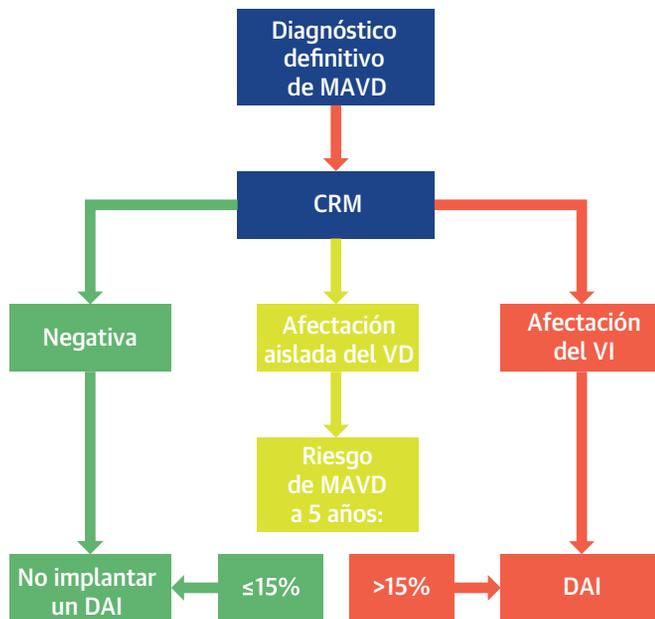
Proponemos el algoritmo que se muestra en la **ilustración central**, según el cual la decisión de implantar un DAI en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD se basa en el fenotipo observado en la CRM. En caso de afectación del VI, el riesgo medio era siempre $> 15\%$, por lo que debe recomendarse el implante. En caso de afectación aislada del VD, debe usarse la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para evaluar el riesgo y se sugiere el implante cuando el riesgo es $> 15\%$. Por últi-

mo, no debe realizarse el implante de un DAI en los pacientes con una CRM completamente negativa. Con el empleo de este algoritmo, en nuestra población, se habrían predicho 48 de 48 eventos cardíacos y se hubiera implantado un DAI en 106 pacientes. Sin embargo, teniendo en cuenta el número sustancial de pacientes con afectación del VI y sin ningún evento, serán necesarios nuevos estudios para evaluar los factores predictivos de los eventos cardíacos mayores en los pacientes con afectación del VI.

El tratamiento con betabloqueantes está indicado para la prevención de los eventos arrítmicos en la MAVD. En nuestro estudio, en el que el 90% de los pacientes estaban siendo tratados con fármacos betabloqueantes en el momento de la inclusión, la prevalencia de eventos fue mayor en los pacientes no tratados con estos fármacos (50% frente a 32%), pero esta diferencia no era significativa, debido probablemente al bajo número de pacientes sin tratamiento con betabloqueantes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la población evaluada. Sin embargo, teniendo en cuenta la prevalencia

ILUSTRACIÓN CENTRAL Algoritmo propuesto para el implante de un desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica en función de las diferentes formas de presentación en la cardiorresonancia magnética



Aquaro, G.D. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2753-65.

Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto una diferencia de pronóstico con las distintas formas de presentación de la MAVD en la CRM. En los pacientes con una CRM negativa, el pronóstico fue bueno, y no podía recomendarse el uso de un DAI. En los pacientes con una afectación aislada del VD, la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es válida, y el valor de corte de > 15% fue el que predijo con mayor exactitud los eventos del criterio de valoración. En el caso de la afectación del VI, el riesgo a 5 años observado fue siempre > 15%, por lo que se recomienda el empleo de un DAI. CRM = cardiorresonancia magnética; DAI = desfibrilador automático implantable; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

de esta miocardiopatía en la población general, este es el estudio más amplio realizado con CRM en la MAVD.

En el momento de la inclusión, tan solo en la mitad de los pacientes se había realizado una evaluación genética. Sin embargo, la prevalencia de mutaciones en esta población es coherente con la experiencia previa existente (2).

Por último, un estudio reciente ha puesto de manifiesto un aumento de T1 nativa en el miocardio del VI en los pacientes con MAVD (25). En nuestro estudio no realizamos un mapeo de T1 en nuestros pacientes, ya que en el momento de la inclusión no se disponía de esta técnica en todos los laboratorios de CRM. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico del mapeo de T1 en la MAVD.

independencia de la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años. La afectación del VI se asoció a un pronóstico peor que el de la forma de presentación con afectación aislada del VD, y junto con el patrón de predominio del VI y la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años constituye un factor predictivo independiente para el criterio principal de valoración (muerte súbita, descarga apropiada del DAI o paro cardíaco recuperado). La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es válida para predecir el riesgo en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD, pero infravalora el riesgo en caso de afectación del VI. Sin embargo, los resultados de este análisis exploratorio deberán confirmarse en futuros estudios.

CONCLUSIONES

La evaluación del fenotipo de CRM en la MAVD tiene interés clínico y pronóstico. Los pacientes con una CRM completamente negativa tienen un buen pronóstico, con

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Giovanni Donato Aquaro, Fondazione Toscana G. Monasterio, Via Giuseppe Moruzzi, 1, 56124 Pisa, Italia. Correo electrónico: aquaro@ftgm.it. Twitter: [@gdaqua](https://twitter.com/gdaqua).

PERSPECTIVAS

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

Las imágenes de CRM permiten diferenciar la MAVD que afecta solamente al ventrículo derecho de las de la MAVD con afectación predominante del VI y las de los pacientes con una afectación biventricular. Cada una de ellas se caracteriza por unas mutaciones desmosómicas y un

pronóstico diferente, y la afectación del VI se asocia a un pronóstico peor que el de la enfermedad con afectación aislada del VD.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Deberán realizarse nuevas investigaciones para identificar factores predictivos de arritmias malignas en los pacientes con MAVD y afectación del VI.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:61-72.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175-87.
- Bennett RG, Haqqani HM, Berrueto A, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or both? *Heart Lung Circ* 2019;28:164-77.
- Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1945-8.
- Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2068-82.
- Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850-8.
- Miani D, Pinamonti B, Bussani R, Silvestri F, Sinagra G, Camerini F. Right ventricular dysplasia: a clinical and pathological study of two families with left ventricular involvement. *Br Heart J* 1993;69:151-7.
- Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992;123:711-24.
- Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-15.
- Te Riele AS, James CA, Philips B, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1311-20.
- Aquaro GD, Pingitore A, Di Bella G, et al. Prognostic role of cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2018;122:1745-53.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
- Todiè G, Neglia D, Ghione S, et al. Right ventricular remodelling in systemic hypertension: a cardiac MRI study. *Heart* 2011;97:1257-61.
- Aquaro GD, Camastra G, Monti L, et al. Reference values of cardiac volumes, dimensions, and new functional parameters by MR: a multicenter, multivendor study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1055-67.
- Aquaro GD, Barison A, Todiè G, et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:1730-6.
- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation* 2015;132:441-53.
- Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, et al. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016;18:1086-94.
- Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32:1105-13.
- Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J* 2007 Mar;28:581-8.
- Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J* 2005;26:1666-75.
- Jacob KA, Noorman M, Cox MG, Groeneweg JA, Hauer RN, van der Heyden MA. Geographical distribution of plakophilin-2 mutation prevalence in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2012;20:234-9.
- Cerrone M, Montnach J, Lin X, et al. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun* 2017;8:106.
- Vischer AS, Castelletti S, Syrris P, McKenna WJ, Pantazis A. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: genetic characteristics. *Int J Cardiol* 2019;286:99-103.
- Bourfiss M, Prakken NHJ, van der Heijden JF, et al. Diagnostic value of native T1 mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12 Pt 1:1580-2.

PALABRAS CLAVE miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, puntuación del riesgo de MAVD, cardiorresonancia magnética, afectación izquierda, pronóstico

APÉNDICE Consúltese el apartado de Métodos ampliado en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

RMN cardíaca y estratificación de riesgo en la miocardiopatía arritmogénica:

Una pieza útil para resolver el rompecabezas

Pablo
García-PavíaFernando Domínguez, MD, PHD ^{a,b}; Pablo García-Pavía, MD, PHD ^{a,b,c}

La miocardiopatía arritmogénica (MA) de ventrículo derecho fue descrita por primera vez en los años 80 del siglo XX por Frank I. Marcus (1). No obstante, es probable que 250 años antes Lancisi ya hiciera referencia a esta patología en su obra *Motu Cordis et Aneurysmaticus* al describir una familia con historia de muerte súbita en cuatro generaciones, ventrículo derecho patológico e insuficiencia cardíaca (2). Con el paso del tiempo, se ha observado que esta entidad no afecta exclusivamente al ventrículo derecho, sino que existen formas biventriculares o incluso de predominio izquierdo (3). Sin embargo, a día de hoy, el diagnóstico de la miocardiopatía arritmogénica se sigue realizando en base a los criterios del Task Force Criteria de 2010 (4) que sólo tienen en cuenta las formas derechas de la enfermedad. Asimismo, no incluyen las nuevas técnicas de caracterización tisular de la resonancia magnética (RMN) cardíaca.

La MA es una causa importante de muerte súbita (MS) en la población joven y deportista, y este evento fatal puede ser la primera manifestación de la enfermedad (5, 6). Por tanto, el diagnóstico precoz y la estratificación de riesgo para valorar qué pacientes son subsidiarios de implante de desfibrilador automático implantable (DAI) son especialmente relevantes. La decisión sobre el implante de DAI en prevención secundaria es clara en casos de MS recuperada, arritmias ventriculares (AV) sostenidas o síncope con evidencia de AV. En el caso de la prevención primaria la estratificación de riesgo se hace en base a datos clínicos como AV, síncope o disfunción ventricular (7). La identificación del paciente de alto riesgo y la toma de decisiones con respecto al DAI sigue siendo un desafío, a lo que contribuía la ausencia de un algoritmo

de riesgo establecido a diferencia de otras miocardiopatías.

En 2019, Cadrin-Tourigny y colaboradores publicaron un estudio de cohortes con 528 pacientes diagnosticados de MA sin historia previa de arritmias ventriculares sostenidas en 6 países europeos y de América del Norte. Se evidenció un 5.6% de eventos arrítmicos anuales, con un seguimiento medio de 4.8 años. Utilizando esta cohorte, desarrollaron un modelo de predicción de riesgo para AV y MS que incluía el sexo, edad, síncope cardiogénico reciente (<6 meses), taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), recuento de extrasistolia en 24 horas, extensión de ondas T negativas en el ECG y fracción de eyección del ventrículo derecho por RM (8). Este predictor de riesgo parece identificar con mayor precisión a los pacientes con alto riesgo de AV sostenidas, protegiendo al mismo número de pacientes pero con un 20.6% menos de DAI implantados con respecto a las recomendaciones previas (7). Este nuevo score tiene un valor muy relevante para todos los médicos que tratan pacientes con MA pero sin embargo dejaba algunas cuestiones sin resolver. Así, no parecía que la disfunción del ventrículo izquierdo jugase un papel predictivo de MS y se desconocía si la presencia de realce tardío de gadolinio o infiltración grasa en el ventrículo izquierdo mejoraba la predicción de eventos dado que esta información no se incluyó en el estudio. Por tanto, aun quedaba por determinar cuál es el pronóstico de la MA con afectación de ventrículo izquierdo y la utilidad del *score* en este contexto.

En el presente trabajo publicado en JACC por Aquaro y cols. (9), se realizó un análisis detallado de 140 pacientes con diagnóstico de MA en 6 hospitales italianos. El objetivo del trabajo era determinar si los parámetros cardíacos

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España; ^bCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España; ^cUniversidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, España.

determinados por RM mejorarían la predicción de riesgo con respecto al *score* publicado por Cadrin-Tourigny y cols. en 2019 (8). Para ello se realizó un estudio detallado con RM cardíaca que incluía alteraciones en la contractilidad segmentaria, tamaño de cavidades y caracterización tisular con detección de grasa y patrón de realce tardío con gadolinio. Tras este análisis se describieron tres fenotipos diferenciados de MA: afectación exclusiva de ventrículo derecho (n = 58, 41%); afectación exclusiva de ventrículo izquierdo (n = 16, 12%) o enfermedad biventricular (n = 52, 37%). El 10% restante no presentaba enfermedad estructural aparente (n = 14, 10%) aunque tenían un diagnóstico definitivo de MA en base a historia familiar/hallazgos genéticos y anomalías eléctricas menores.

Los resultados del estudio revelan que la afectación del VI es determinante en el pronóstico de los pacientes con MA, y que el *score de riesgo* previamente publicado sería válido en MA con afectación de ventrículo derecho, pero infraestimaría el riesgo de los pacientes con MA en caso de afectación del ventrículo izquierdo. Encontraron que los individuos con afectación de VI presentaban 4.2 veces más riesgo de AV (2.1 a 8.4 IC95%; p<0.001), mientras que la puntuación derivada del *score* mostraba un *hazard ratio* del 1.02 (1.01-1.04 IC95%; p:0.03). Estos hallazgos ponen de manifiesto la relevancia de la RM cardíaca en el diagnóstico de la MA y vienen a confirmar la importancia pronóstica del ventrículo izquierdo en esta entidad, que ya se había observado en trabajos previos (10, 11).

Es importante destacar algunas diferencias entre la población del estudio y la estudiada por Codrin-Tourigny y cols. al para entender estos resultados. En el estudio de Codrin-Tourigny y cols. para el 64% de los pacientes presentaban variantes en *PKP2* que se asocia a afectación preferente del ventrículo derecho mientras que esta cohorte contaba con una proporción importante de portadores de mutaciones *DSG2* y *DSP*. Esto explica la afectación del VI en más de la mitad de los casos sobre todo a expensas de realce tardío de gadolinio o infiltración grasa, ya que la FEVI media era normal (56%). Por otro lado, en el presente estudio se incluyeron un 13% de pacientes que habían presentado MS recuperada, lo que evidentemente acarrea un perfil de riesgo superior y a

los que no sería apropiado aplicar el *score* de riesgo de Codrin-Tourigny y cols., puesto que sólo se desarrolló para pacientes en prevención primaria.

Pese a estas discordancias que pueden influir en los resultados alcanzados, los autores deben ser felicitados por haber alcanzado una serie tan numerosa de pacientes con una enfermedad infrecuente y por confirmar el papel pronóstico de la afectación del VI en la MA.

Sin embargo, existen también algunas consideraciones a valorar. Más de la mitad de los sujetos incluidos no presentaba estudio genético, lo que plantea posibles diagnósticos diferenciales. Especialmente en las formas predominantemente izquierdas, el patrón de realce tardío de gadolinio en la RM cardíaca es inespecífico y se puede confundir con otras entidades clínicas como sarcoidosis o miocarditis donde la extensión del realce tardío de gadolinio es también un factor pronóstico(12, 13).

Otro aspecto a destacar es la recomendación que realizan sobre el implante de DAI en prevención primaria en todos los pacientes con cualquier afectación de VI por RM. Tal como los propios autores señalan, un número relevante de pacientes con afectación izquierda no desarrollan eventos en el seguimiento y, en nuestra opinión, son necesarios estudios adicionales o quizás desarrollar o refinar *scores* antes de establecer una recomendación tan taxativa.

Como conclusión, es indudable la importancia del presente trabajo al confirmar la relevancia de la afectación del VI en el pronóstico de la MA y confirmar la utilidad del *ARVC risk score* en las formas predominantemente derechas. El estudio pone de manifiesto nuevamente que la estratificación del riesgo en MA es compleja y que no debe basarse en exclusiva en una sola herramienta ya sea con un *score* o con una RMN cardíaca, sino que debe tener en consideración factores clínicos, genéticos y de pruebas de imagen.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Pablo García-Pavía, MD, PhD. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. Manuel de Falla, 2; 28222 Madrid, España. e-mail: pablogpavia@yahoo.es twitter: [@dr_pavia](https://twitter.com/dr_pavia)

BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-398.
- Lancisi GM. De motu cordis et aneurysmatibus. *Opus osthumum*. Palearini; 1745.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:2175-2187.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-1541.
- Ruwald AC, Marcus F, Estes 3rd NA, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Hear. J* 2015;36:1735-1743.

6. Jarcho JA, Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:61-72.
7. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. *Circulation* 2015;132:441-453.
8. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2019;40:1850-1858.
9. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:2753-2765.
10. Casella M, Gasperetti A, Gaetano F, et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes—a real-world assessment of a novel prediction model: Does the subtype really matter. *Europace* 2020;20:797-805.
11. Aquaro GD, Pingitore A, Di Bella G, et al. Prognostic Role of Cardiac Magnetic Resonance in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2018;122:1745-1753.
12. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2017;10:411-420.
13. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70:1964-1976.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Registro de base poblacional de pacientes con cardiopatías hereditarias y paro cardíaco reanimado



Cynthia Rucinski, MD,^{a,b,c} Annika Winbo, MBBS, PHD,^{a,c,d} Luciana Marcondes, MB CHB,^{a,c} Nikki Earle, PHD,^{a,c} Martin Stiles, MB CHB, PHD,^{c,e} Rachael Stiles, PGDIPNURSE, RN,^{c,e} Darren Hooks, MB CHB, PHD,^{c,f} Kate Neas, MB CHB,^{c,g} Ian Hayes, MB CHB,^{c,g} Jackie Crawford, NZCS,^{a,c} Andrew Martin, MB CHB,^{c,h} Jonathan R. Skinner, MB CHB, MD^{a,c,i}

RESUMEN

ANTECEDENTES No se conoce la proporción relativa de casos en los que se produce un paro cardíaco súbito reanimado (PCSR) en cada una de las cardiopatías hereditarias (CPH)

OBJETIVOS Este estudio describe el perfil de los pacientes con CPH que presentaron un PCSR; los datos de esos pacientes se obtuvieron del registro nacional *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* (CIDRNZ).

MÉTODOS Se recopilaron los datos de los probandos del CIDRNZ que presentaron un PCSR (2002 a 2018).

RESULTADOS Se identificó una CPH en 115 (51%) de los 225 casos de PCSR: síndrome de QT largo (SQTL) (n = 48 [42%]), miocardiopatía hipertrófica (MCH) (n = 28 [24%]), síndrome de Brugada (SBr) (n = 16 [14%]), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) (n = 9 [8%]), miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) (n = 9 [8%]) y miocardiopatía dilatada (n = 5 [4%]). Un total de 71 (62%) de los 115 pacientes eran varones. En el conjunto de los 725 probandos del CIDRNZ con una CPH, la proporción de los que presentaron un PCSR fue la siguiente: TVPC, 9 (53%) de 17; SBr, 16 (33%) de 49; MAVD, 9 (25%) de 36; SQTL, 48 (20%) de 238; miocardiopatía dilatada, 5 (9%) de 58; y MCH, 28 (8%) de 354. La actividad que estaban realizando cuando se produjo el PCSR (actividad incidente) fue la siguiente: actividades cotidianas normales, 44 (40%); ejercicio físico, 33 (30%); enfermedad concurrente, 13 (12%); sueño, 10 (9%); drogas/medicamentos, 9 (8%); y emoción, 2 (2%). El SQTL y la TVPC fueron los trastornos predominantes en los pacientes de edad < 24 años, con 30 (77%) de 39; las miocardiopatías y el SBr predominaron en los pacientes de edad > 24 años, con 49 (64%) de 76. En los pacientes de edad > 40 años, la MCH fue la CPH más frecuente (33%). Se estableció un diagnóstico genético en 48 (49%) de los 98 pacientes con CPH evaluados. La distribución del diagnóstico por franjas de edad fue la siguiente: edad 1 a 14 años, 78%; edad 15 a 24 años, 53%; edad 25 a 39 años, 54%; y edad > 40 años, 26%.

CONCLUSIONES La CPH identificada con más frecuencia después de un PCSR fue el SQTL; la CPH que fue la causa más frecuente de PCSR en los pacientes de edad > 40 años fue la MCH. La TVPC fue la CPH con una mayor probabilidad de tener como forma de presentación un PCSR y la MCH fue la que mostró una menor probabilidad. El rendimiento de las pruebas genéticas disminuye con la edad. Tan solo una tercera parte de los casos de PCSR debidos a una CPH se produjeron mientras el paciente realizaba ejercicio físico. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2698-707)
© 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

^aGreenlane Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children's Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; ^bInstituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; ^cCardiac Inherited Disease Group, Auckland, Nueva Zelanda; ^dDepartment of Physiology, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda;

La muerte súbita cardíaca (MSC) en personas jóvenes se produce la mayor parte de las veces durante el sueño o reposo. Los datos de Australia, Nueva Zelanda y Dinamarca han puesto de manifiesto que en los pacientes de edad < 30 años, la autopsia no identifica ninguna anomalía en la mayoría de los casos, y que un 10% a 30% de ellas se atribuyen a canalopatías iónicas cardíacas como el síndrome de QT largo (SQTL). En los pacientes de edad > 30 años, predomina la enfermedad coronaria (1,2). El conocimiento público del soporte vital básico, el mejor acceso a los desfibriladores externos automáticos y la respuesta rápida de los servicios de emergencias médicas tienen como objetivo reducir la frecuencia de desenlaces fatales, y este conocimiento ha conducido a un número creciente de casos de pacientes que son reanimados de un paro cardíaco y llegan al hospital y sobreviven (3,4).

A lo largo del mismo período de tiempo se han producido avances en las pruebas genéticas que han facilitado la detección de cardiopatías hereditarias (CPH) en los familiares, y este ha sido el fundamento de los registros clínicos y genéticos (5,6). Existen algunas evidencias provisionales derivadas de estudios ambulatorios relativamente pequeños de familias en centros terciarios que indican que el perfil de las CPH en los pacientes que sobreviven a un paro cardíaco difiere del de las víctimas de la muerte súbita (7). Además, la prevalencia de las CPH identificables es mucho más alta (8). Nueva Zelanda es un lugar inusualmente favorable para obtener una perspectiva sobre la prevalencia de estos trastornos desde un punto de vista poblacional, al disponer de un registro de ámbito nacional de los trastornos cardíacos hereditarios combinado con un registro nacional y un servicio clínico para el estudio de la muerte súbita y el paro cardíaco súbito reanimado (PCSR) en pacientes jóvenes (9-11). Nueva Zelanda dispone también de un programa avanzado que tiene como finalidad mejorar el acceso a los desfibriladores externos automáticos (12). Aunque anteriormente hemos presentado el estudio diagnóstico de genética cardíaca de la muerte súbita inexplicada (13), nuestro grupo no ha descrito todavía el perfil del PCSR en nuestra población, excepto en el contexto de la miocardiopatía arritmogénica (14).

El objetivo del presente estudio fue describir el perfil de las CPH identificadas en individuos que sufrieron un primer PCSR y fueron estudiados con el empleo de un enfoque estandarizado a nivel nacional y remitidos al registro genético cardíaco nacional. El objetivo fue estudiar las tendencias en el diagnóstico según la edad y describir la actividad o los desencadenantes existentes en el momento en el que se produjo el PCSR, así como presentar la probabilidad relativa de una forma de presentación en forma de PCSR en cada CPH.

MÉTODOS

Los datos se extrajeron del registro nacional *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* (10). Se realiza una obtención prospectiva de los datos para este registro, que se emplea para prestar un servicio clínico y para facilitar las pruebas de detección en los familiares. El estudio diagnóstico y el tratamiento de los pacientes corre a cargo de servicios regionales de todo el Servicio Nacional de Salud de Nueva Zelanda (15). El diseño del estudio y los principales resultados se resumen en la **ilustración central**. En la **figura 1** se muestra un algoritmo acordado a nivel nacional para el estudio diagnóstico del PCSR (establecido por la *Heart Rhythm New Zealand* y el *Cardiac Inherited Diseases Group*).

Los pacientes son remitidos al registro según el criterio del equipo clínico que les atiende cuando se diagnostica o se sospecha una CPH o cuando no se ha hallado ninguna causa después de un PCSR. El caso es examinado por el equipo multidisciplinario nacional, y se realizan nuevas pruebas de determinación del fenotipo, exámenes de detección en los familiares y pruebas genéticas dirigidas si ello es necesario y apropiado. Cuando un nuevo probando es remitido al registro, se obtiene un consentimiento por escrito para la conservación de los datos y la investigación y publicación anonimizada sobre su trastorno. La aprobación ética nacional incluye la publicación de auditorías clínicas como ésta (Health and Disability Ethics Committees, Wellington, AKX/02/00/107/AM03), y la presente publi-

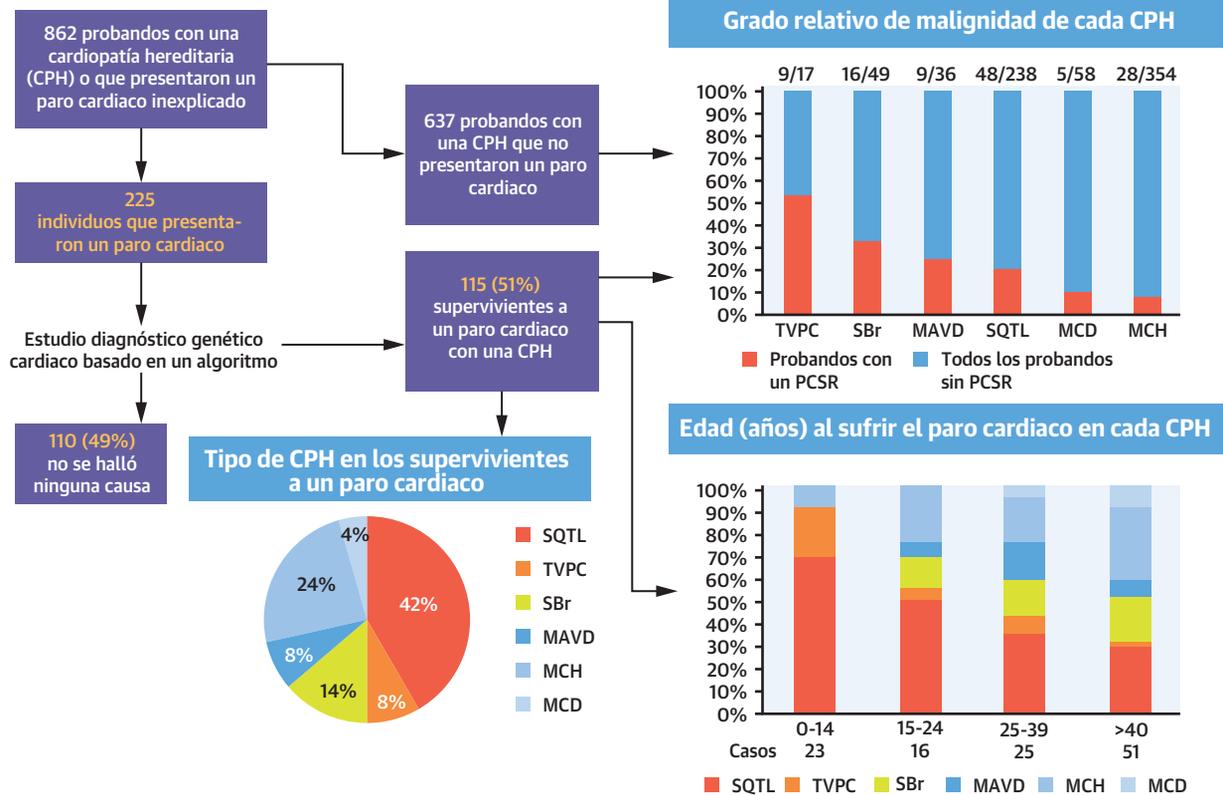
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CPH	= cardiopatía hereditaria
MAVD	= miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
MCD	= miocardiopatía dilatada
MCH	= miocardiopatía hipertrófica
MSC	= muerte súbita cardíaca
PCSR	= paro cardíaco súbito reanimado
RCP	= reanimación cardiopulmonar
SBr	= síndrome de Brugada
SQTL	= síndrome de QT largo
TVPC	= taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

^cDepartment of Cardiology, Waikato Hospital, Hamilton, Nueva Zelanda; ^dDepartment of Cardiology, Wellington Hospital, Wellington, Nueva Zelanda; ^eGenetic Health Service NZ, Nueva Zelanda; ^bGreenlane Cardiovascular Services, Auckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; y ¹Department of Paediatrics Child and Youth Health, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda. El *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* ha recibido financiación de Cure Kids. La Dra. Stiles ha recibido pagos por conferencias de Merit Medical. 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 6 de diciembre de 2019; original revisado recibido el 2 de abril de 2020, aceptado el 2 de abril de 2020.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Resumen de los grupos de pacientes y los principales subanálisis del presente estudioRucinski, C. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(21):2698-707.

El gráfico resume los resultados de este estudio. Los participantes están registrados en el *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand*, y todos ellos son probandos. El estudio se centra en los 225 pacientes evaluados tras sobrevivir a un paro cardíaco. La figura muestra el espectro de las cardiopatías hereditarias (CPH) que se identificaron finalmente en 115 (51% del total) en el gráfico de sectores con el título de **tipo de CPH en los supervivientes a un paro cardíaco**; las miocardiopatías se indican mediante **sombreado en azul** y las canalopatías en color **rojo/naranja/amarillo**. En el **histograma de la parte inferior derecha** se muestra como varía el tipo de enfermedad identificada en función de la edad del paciente en la presentación inicial. El **gráfico de la parte superior derecha** indica el grado relativo de malignidad de cada trastorno comparando los pacientes que presentaron un paro cardíaco con los otros 637 del registro en los que la forma de presentación consistió en síntomas menos graves. MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; SBr = síndrome de Brugada; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; SQTL = síndrome de QT largo; PCSR = paro cardíaco súbito reanimado.

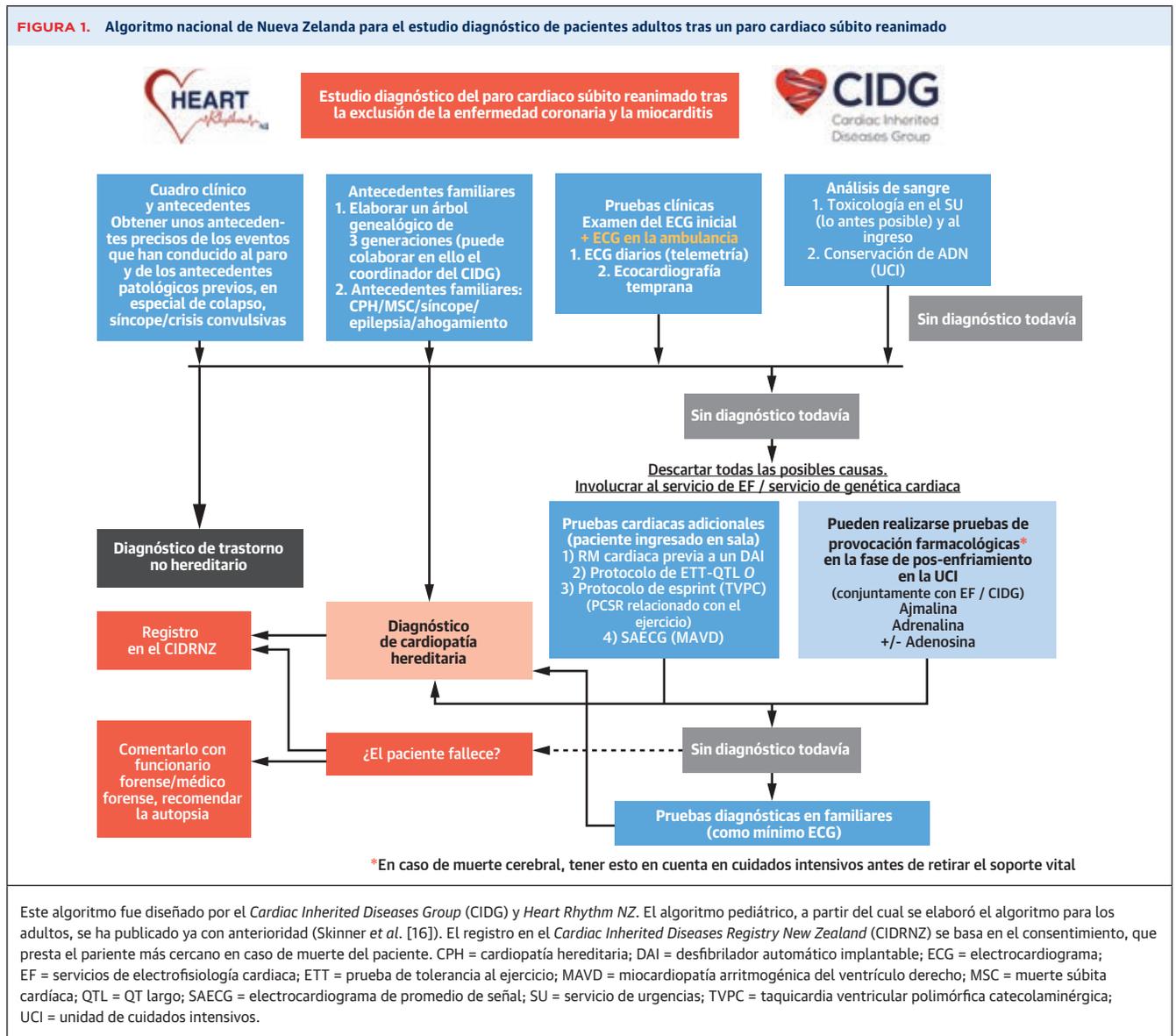
cación ha sido aprobada por la oficina de investigación de los centros que albergan el registro en el Consejo de Salud de Distrito de Auckland. Los datos clínicos y demográficos son introducidos por un coordinador regional y son revisados por el equipo clínico sénior. Tras una revisión multidisciplinaria centralizada, se clasifica el grado de confianza en el diagnóstico clínico de presunción como improbable, posible, probable o definitivo.

Los diagnósticos se establecen siguiendo lo indicado por las guías internacionales sobre cada trastorno que están en vigor en el momento del diagnóstico o cuando se realiza la revisión clínica, tal como hemos descrito en publicaciones anteriores (puede consultarse una información detallada en el apartado de **Métodos del suplemento**) (14-17).

El registro tiene un gran reconocimiento en todo el país para el estudio diagnóstico de estos casos, y está representado en los grandes hospitales regionales del país (18). Dado que las pruebas genéticas se han perfeccionado a lo largo de los años de existencia del registro desde 2002, en paralelo con la experiencia internacional, no se utilizó una lista única de genes en todo este periodo (13). Sin embargo, por ejemplo, en cada uno de los participantes con un SQTL se analizaron como mínimo los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*, y en cada uno de los participantes con una miocardiopatía hipertrófica (MCH) se analizaron como mínimo 8 genes (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TNNI3*, *MYL2*, *MYL3* y *ACTC*).

Se realizó una auditoría de los datos el 1 de noviembre de 2018. Los pacientes fueron considerados aptos para la

FIGURA 1. Algoritmo nacional de Nueva Zelanda para el estudio diagnóstico de pacientes adultos tras un paro cardíaco súbito reanimado



inclusión cuando el evento más grave que habían sufrido era un PCSR, definido por haber requerido reanimación cardiopulmonar (RCP), con o sin cardioversión eléctrica. Para evitar un sesgo producido por las familias amplias, se incluyeron tan solo los probandos, es decir, los pacientes que presentaron en primer lugar un paro cardíaco, y no los familiares identificados a través del *screening* familiar. Las categorías diagnósticas incluidas fueron las siguientes: SQTL, síndrome de Brugada (SBr), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), MCH, miocardiopatía dilatada (MCD) y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD). Se obtuvo la información relativa a la edad, sexo y actividad que se estaba realizando en el momento del PCSR. Dividimos las actividades en 6 categorías: ejercicio físico, actividad lí-

gera, sueño, relación con sustancias (medicamentos o productos psicoactivos), emoción/dolor (incluido el duelo agudo) y estado de enfermedad. Para los fines de esta presentación, se excluyeron trastornos diversos, como el prolapso de la válvula mitral y la sarcoidosis de causa conocida y de carácter no familiar. Los casos en los que había una repolarización precoz, se consideraron inexplicados. Hasta la fecha no se han identificado casos de repolarización precoz familiar, síndrome de QT corto o depresión del segmento ST en Nueva Zelanda.

RESULTADOS

Se identificó un total de 225 casos de PCSR, de los que 123 tenían un diagnóstico de CPH definitivo o probable. Estos

TABLA 1. Todos los probandos con los 6 trastornos indicados en el *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand*, con un estado clínico de afectación definitiva o probable

Trastorno	Nº. de probandos	Edad, años	Franja de edad, años	Sexo femenino	Sexo masculino
SQTL	238	38,8 ± 19,3	0-80	159 (66,8)	79 (33,2)
TVPC	17	35,5 ± 19,9	4-67	12 (70,6)	5 (29,4)
SBr	49	49,9 ± 14,8	16-80	8 (16,3)	41 (83,7)
MAVD	36	53,8 ± 14,6	18-79	7 (19,4)	29 (80,6)
MCH	354	54,0 ± 16,9	0,1-89	131 (37)	223 (63)
MCD	58	48,9 ± 17,2	1-77	20 (34,5)	38 (65,5)
Total	752	48,1 ± 18,9	0-89	337 (44,8)	415 (55,2)

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

MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; SBr = síndrome de Brugada; SQTL = síndrome de QT largo; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

casos fueron examinados de forma detallada por el autor sénior (J.R.S.); en 8 casos se redujo el grado de confianza del diagnóstico tras el seguimiento clínico realizado después de su última clasificación. En consecuencia, quedaron 115 casos (51% del total), que son la base del presente estudio; el 49% de los casos continúan siendo inexplicados.

De los 115 casos no relacionados entre sí, 105 (91%) requirieron cardioversión eléctrica y 10 requirieron tan solo RCP (9%). En el gráfico de sectores de la **ilustración central** se muestra su distribución según la enfermedad. Globalmente, la CPH más frecuente que se manifestó por un PCSR fue el SQTL, que constituyó el 42% del total de pacientes con PCSR en los que en última instancia se diagnosticó una CPH (n = 115). El siguiente trastorno más frecuente fue la MCH (28 de 115 [24%]), seguido del SBr (16 de 115 [14%]). Sin embargo, al expresar los resultados en forma de porcentaje del número total de los 752 probandos incluidos en el registro (**tabla 1**) que debutaron con un PCSR con cada trastorno, la TVPC ocupaba el primer lugar (9 de 17 [53%]) y la MCH el último (28 de 354 [8%]). En la **ilustración central** se presenta una información detallada al respecto.

La incidencia de PCSR observada que eran debidos a una CPH entre los años 2003 y 2015 fue, en promedio, de

5,7 casos por año (**tabla 1 del suplemento**). La población media de Nueva Zelanda en este período fue de 4,3 millones de habitantes (19). En la **figura 1 del suplemento** se muestra la incidencia de cada uno de los trastornos identificados en períodos de 3 años a partir de 2001. Durante los últimos 6 años se han identificado menos casos de SQTL y ha habido un aumento de las miocardiopatías, en especial la MCH.

EDAD Y SEXO. En los diversos trastornos considerados, la edad media en el momento del PCSR fue de 35 años (rango, 1 día a 74 años). En la **tabla 2** se indica la media y el rango de edad en la que se produjo el PCSR en cada uno de los trastornos, y en la **tabla 2 del suplemento** se presenta una comparación en función del sexo. El paciente de menor edad presentó un SQTL y *torsade de pointes* el día 1 de vida, con una variante *de novo* en el gen *KCNH2*. Los 2 pacientes de mayor edad tenían ambos 74 años; uno presentó una MAVD y el otro una MCH. La edad media más baja fue la de la TVPC (19 años) y la más alta la de la MCD (50 años). Globalmente, hubo un predominio del sexo masculino (n = 71 [62%]). Sin embargo, se observaron diferencias notables en cuanto al sexo en función de la enfermedad: hubo un predominio del sexo masculino en las 3 miocardiopatías y en el SBr, mientras que en el SQTL y en la TVPC predominó el sexo femenino.

En la **ilustración central** y en la **figura 2 del suplemento** se describe la forma de presentación con un PCSR en las distintas enfermedades por grupos de edad. El SQTL y la TVPC predominan en el grupo de 0 a 14 años de edad, y las miocardiopatías y el SBr pasan a ser progresivamente más importantes a medida que aumenta la edad. La MCH supera al SQTL como primera causa de PCSR a partir de la edad de 40 años (17 de 51 [33%]), seguida del SQTL (15 de 51 [29%]) y el SBr (10 de 51 [20%]).

En el sexo femenino, las pacientes con un PCSR debido a un SQTL tuvieron una edad significativamente superior a la de los varones (p < 0,01). Su edad media fue de 34 años (rango, 0 a 64 años) frente a 20 años (rango, 0 a 52 años). Hubo una tendencia similar en la TVPC (23 años [4

TABLA 2. Probandos del *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* con los 6 trastornos indicados que habían sufrido un PCSR (participantes en los que se basa este estudio)

Trastorno	Nº. de probandos	Edad, años	Franja de edad, años	Sexo femenino	Sexo masculino	RCP solamente	Cardioversión
SQTL	48	28,6 ± 18,7	0-64	29 (60)	19 (40)	9	39
TVPC	9	19,0 ± 14,6	4-49	6 (67)	3 (33)		9
SBr	16	42,1 ± 15	17-68	1 (6)	15 (94)		16
MAVD	9	41,2 ± 15,6	22-74	0 (0)	9 (100)		9
MCH	28	42,5 ± 18,6	0,1-74	8 (29)	20 (71)	1	27
MCD	5	50,4 ± 11,3	38-63	0 (0)	5 (100)		5
Total	115	35,1 ± 19,1	0-74	44 (38)	71 (62)	10	105

Los valores corresponden a media ± DE, rango o n (%), salvo que se indique lo contrario.

RCP = reanimación cardiopulmonar; PCSR = paro cardiaco súbito reanimado; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

a 49] frente a 10 años [5 a 13]) que no fue estadísticamente significativa ($p = 0,23$), y no hubo tampoco una diferencia significativa en cuanto a edad/sexo en la MCH ($p = 0,78$). No hubo ninguna paciente con un PCSR debido a una MCD o una MAVD y tan solo hubo una de entre 16 pacientes con SBr.

ORIGEN ÉTNICO. Las personas de ascendencia europea fueron 79 (69%) de los casos. Un total de 17 participantes eran de ascendencia maorí (15%), seguidos de los participantes procedentes de islas del Pacífico ($n = 13$ [11%]), Asia ($n = 4$ [3%]) e India ($n = 2$ [2%]). Estas proporciones muestran, a grandes rasgos, una correlación con la composición étnica existente en Nueva Zelanda.

ACTIVIDAD EN EL MOMENTO DEL PCSR. Se dispuso de información sobre la actividad realizada en el momento del PCSR en 111 casos. Un total de 44 (40%) se clasificaron en la categoría de actividad ligera, que incluía las actividades de la vida cotidiana, y 6 de esos casos se produjeron estando despiertos pero en reposo (por ejemplo, en el sofá/en la cama, viendo la televisión, viajando en coche sin conducirlo); otros 21 se encontraban en su domicilio, comiendo, hablando por teléfono o en las actividades de preparación matinales; y 17 estaban realizando actividades regulares fuera del hogar (por ejemplo, conducir un coche, en la escuela, en el trabajo, en un restaurante/bar/centro comercial, haciendo recados).

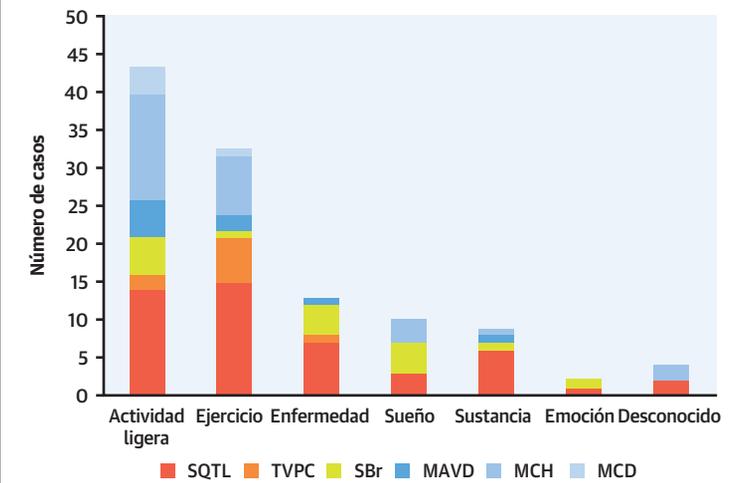
Treinta y tres eventos de PCSR (30%) se produjeron durante el ejercicio físico, 15 de ellos en pacientes con SQTl, 8 en pacientes con MCH, 6 en pacientes con TVPC, 2 en pacientes con MAVD, 1 en un paciente con MCD y 1 en un paciente con SBr (figura 2). Entre ellos había 9 participantes que sufrieron el PCSR mientras nadaban, y todos ellos tenían un SQTl. En 8 de estos pacientes había una variante patogénica del gen *KCNQ1*, y en el otro una variante de significación incierta del gen *SCN5A*.

La tercera categoría más frecuente fue la del estado de enfermedad (13 casos [12%]). En ella se agrupó a las personas con síntomas víricos (ya fueran respiratorios o gastrointestinales), los pacientes con un infarto de miocardio o dolor torácico, una mujer con una sepsis durante el embarazo y otra con fiebre en el puerperio, y 2 pacientes tras una intervención quirúrgica. Siete de los participantes de este grupo tenían un SQTl y 4 tenían un SBr.

Diez individuos sufrieron el PCSR mientras dormían. Cuatro tenían un SBr y 3 tenían una MCH; en ninguno de ellos hubo un diagnóstico genético. Tres tenían un SQTl: 2 niños varones (*KCNH2* y *CACNA1C*) y 1 niña (prueba no informativa), todos ellos de edad < 1 año.

Nueve participantes (6 de ellos con un SQTl) presentaron un PCSR mientras estaban bajo la influencia de drogas o medicamentos: 5 de ellos con medicamentos prescritos (3 mientras estaban bajo anestesia general) y 4 cuando estaban bajo la influencia de drogas ilegales o del alcohol.

FIGURA 2. Actividad (número total) en el momento de sufrir el paro cardíaco súbito reanimado en 115 pacientes supervivientes con una CPH



Los colores corresponden a cada tipo de cardiopatía hereditaria (CPH). Las miocardiopatías se indican con sombras de color azul y las canalopatías iónicas en rojo/naranja/amarillo. Sustancia hace referencia a la toma de drogas, medicamentos o sustancias de abuso. SBr = síndrome de Brugada; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; SQTl = síndrome de QT largo; otras abreviaturas como en la figura 1.

La última categoría fue la del estado emocional. Un paciente con un duelo profundo tenía un SQTl (variante de significación incierta en el gen *KCNQ1*) y otro paciente en una situación embarazosa aguda estando en público tenía un SBr (*SCN5A*).

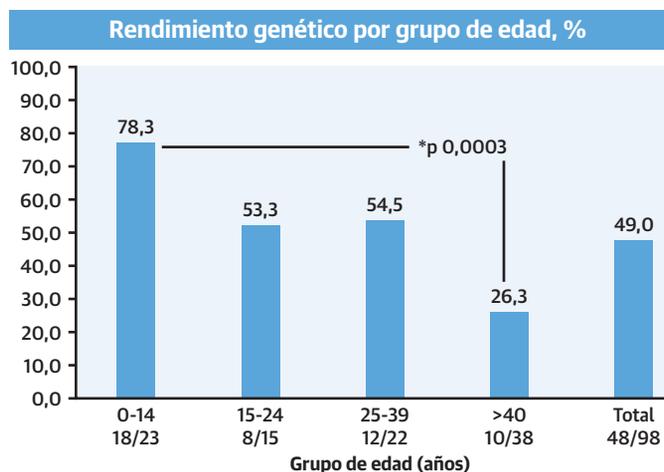
RESULTADOS GENÉTICOS. Se realizó un análisis genético y se dispuso de él en 98 participantes (tabla 3, tabla 3 del suplemento). Se obtuvo un rendimiento del 49% con variantes de clase 4 o 5, según los criterios descritos por el *American College of Medical Genetics* (20). Se notificaron variantes de significación incierta en un 13%, y en el 38% el resultado de la prueba no fue informativo. No se dispuso de resultados genéticos en 17 casos por diversas razones, como que el paciente no aceptara la realización de la prueba o la pérdida de contacto con el paciente.

TABLA 3. Resultados de las pruebas genéticas en 115 probandos del *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* que sufrieron un PCSR

Trastorno	Genotipo positivo*	Prueba no informativa	Variante no clasificada	Desconocido	Total
SQTl	28 (58)	15 (31)	5 (10)	0 (0)	48
TVPC	5 (56)	3 (33)	1 (11)	0 (0)	9
SBr	1 (5)	10 (63)	3 (19)	2 (13)	16
MAVD	4 (44)	1 (11)	0 (0)	4 (44)	9
MCH	9 (32)	6 (21)	4 (14)	9 (32)	28
MCD	1 (20)	2 (40)	0 (0)	2 (40)	5
Total	48 (42)	37 (32)	13 (11)	17 (15)	115

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario. *Variante patogénica (clase V) o probablemente patogénica (clase IV) identificada.

Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

FIGURA 3. Rendimiento de las pruebas genéticas en los pacientes que sobreviven a un paro cardíaco en los que se identifica una cardiopatía hereditaria

En este histograma se indica el rendimiento obtenido en resultados genéticos conducentes a una actuación (patogénicos o probablemente patogénicos) por grupos de edad en 98 pacientes que sobrevivieron a un paro cardíaco súbito reanimado y que tenían una cardiopatía hereditaria. *El valor de p indica una diferencia significativa entre los grupos de edad.

En los 28 pacientes con SQTl que presentaron un PCSR y en los que se obtuvo un resultado positivo para una variante de clase 4 o 5, los genotipos identificados fueron los siguientes: *KCNQ1*, 18 (64%) (12 sexo femenino; media de edad 21 años); *KCNH2*, 5 (18%) (3 sexo femenino; media de edad 27 años); *SCN5A*, 4 (14%) (3 sexo masculino; edad media 27 años); y *CACNA1C*, 1 (4%).

El rendimiento global de las pruebas fue mayor en los participantes de menor edad (78% en la población de hasta 14 años de edad) y se redujo con la edad. En los pacientes de edad > 40 años, el rendimiento fue del 26%. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de 0 a 14 años y de > 40 años ($p = 0,0003$) (figura 3). La prueba estadística utilizada fue un análisis de la varianza, seguida de una prueba de Tukey.

FACTORES QUE PUEDEN LLEVAR A QUE NO SE DETECTE LA PRESENCIA DE UNA CPH DESPUÉS DE UN PCSR.

Hay posibles factores de confusión que pueden alejar a los clínicos de la identificación de una causa hereditaria de un PCSR. De entre los participantes con un SQTl, un varón presentó un PCSR a la edad de 23 años tras una ingesta excesiva de drogas, con un intervalo QTc prolongado a su llegada al hospital. El sagaz equipo médico no dio por supuesto que se tratara tan solo de las drogas; la prolongación del QTc no se resolvió por completo, y se determinó que el paciente era portador de una variante de sentido erróneo patogénica en el gen *KCNQ1*. Un varón de 44 años de edad con antecedentes de enfermedad coronaria presentó un PCSR mientras realizaba actividades de la vida cotidiana; se determinó que tenía

una variante de desplazamiento de marco de lectura patogénica en el gen *MYBPC3*, con unas manifestaciones ecocardiográficas y electrocardiográficas de MCH definitivas, aunque tan solo modestas. Otro paciente varón con un SQTl presentó un episodio a la edad de 48 años, tras una apendicectomía, con apnea del sueño, diabetes tipo 2 y obesidad como comorbilidades; tenía una variante patogénica en el gen *KCNH2*. Una mujer de edad > 50 años presentó su primer síntoma en forma de fibrilación ventricular con un infarto de miocardio. La alteración del QTc no se resolvió. Se identificó una variante patogénica en el gen *KCNQ1* con cosegregación en la familia.

DISCUSIÓN

El *Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand*, y el servicio clínico asociado a él, han estado en funcionamiento durante más de 15 años. Su objetivo principal ha sido facilitar la detección de los trastornos cardíacos hereditarios y ofrecer la realización de pruebas genéticas y de un cribado familiar en cascada. El registro se basa en el consentimiento de las personas incluidas y la remisión al registro se realiza según el criterio de los clínicos.

El estudio diagnóstico del PCSR se ha perfeccionado a lo largo de este tiempo. El empleo de pruebas de provocación ha aumentado (21), y la cardi resonancia magnética ha pasado a ser una exploración de imagen de uso habitual antes de la colocación de un desfibrilador automático implantable, a menos que haya ya un diagnóstico que no plantee ninguna duda. El estudio diagnóstico se basa en un algoritmo acordado a nivel nacional (figura 1) que exige descartar una enfermedad adquirida, en especial la enfermedad coronaria en los adultos y la enfermedad congénita o infecciosa en los niños, antes de la remisión del paciente al registro (22).

VISIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS. Se diagnosticó una CPH en casi la mitad de los casos de PCSR ya fuera antes o después de su remisión al registro. En los pacientes con una CPH, las canalopatías iónicas cardíacas supusieron dos terceras partes del total, y el grupo más amplio fue el del SQTl. Aunque la MCH es la enfermedad que tiene una prevalencia más alta de entre estos trastornos cardíacos hereditarios en la población general, en el registro es la que explica una proporción más baja de los PCSR, con un total de 28 casos en 354 probandos (8%). A pesar de ser el menos maligno de estos 6 trastornos, su elevada prevalencia hace que la MCH sea la CPH más frecuente en manifestarse por un PCSR en las personas de edad > 40 años. No obstante, es preciso tener cierta precaución respecto a esta observación, ya que hemos observado que la MCD no coronaria tiene una menor probabilidad de ser remitida al servicio, y sospechamos que la MCD familiar está infradiagnosticada (23), en es-

pecial en los adultos (18). Además, algunos pacientes con una miocardiopatía arritmogénica que tienen un predominio de afectación del ventrículo izquierdo (por ejemplo, a causa de mutaciones de LMNA o de FLNC), pueden haber escapado a la detección y remisión al registro. El trastorno más maligno fue la TVPC, con la mitad de los pacientes con un PCSR; por fortuna, se trata también del trastorno menos frecuente.

RENDIMIENTO DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS EN LOS PACIENTES CON UNA CPH. En los pacientes de menor edad (es decir, los de < 14 años) fue en los que se obtuvo un mayor rendimiento de las pruebas genéticas (78%). El rendimiento de las pruebas genéticas se reducía notablemente con la edad, coincidiendo con la transición de la canalopatía a la miocardiopatía como CPH predominante. El rendimiento de las pruebas genéticas en los pacientes de edad > 40 años fue del 26%. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio de base poblacional de la muerte súbita en Dinamarca, que sugieren que alrededor de la mitad de los pacientes de entre 1 y 18 años de edad presentan una CPH, y que este porcentaje disminuye bruscamente con el aumento de la edad (24).

Recientemente se ha descrito un rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas de un 17% en los pacientes que sobreviven a un PCSR con un fenotipo negativo y son objeto de una evaluación de exoma completo en el estudio canadiense CASPER (*Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry*) (25). Este resultado no es demasiado diferente del 27% observado en los pacientes que habían fallecido en Australia y Nueva Zelanda (1). Esta cifra del 27% es, casi con certeza, demasiado alta, ya que algunas variantes han sido reclasificadas a una categoría inferior en los 3 años transcurridos tras esta publicación. Sin embargo, la identificación de un fenotipo clínico aumenta el rendimiento de las pruebas genéticas, como se refleja en el rendimiento global del 49% obtenido en el presente estudio.

BAJA PREVALENCIA DE MCH EN LOS CASOS DE PCSR EN PACIENTES JÓVENES. Muchos estudios de la muerte súbita en deportistas (26,27) han conducido erróneamente a la creencia errónea de que la MCH es, globalmente, la causa más frecuente de muerte súbita en los jóvenes. Un estudio más reciente de la muerte súbita en deportistas universitarios de Estados Unidos durante la práctica deportiva ha indicado que la MCH fue, con mucho, la lesión más frecuente, en especial en los varones afroamericanos (28). Otro estudio de la MSC realizado en deportistas de entre 14 y 18 años de Estados Unidos observó que los casos con una autopsia negativa fueron ligeramente más frecuentes que los casos con una MCH (18% frente a 14%) (29).

Esto contrasta claramente con lo indicado por un registro regional del Reino Unido de 357 muertes súbitas en

deportistas, en el que se observó que tan solo un 6% tenían una MCH y que en un 42% la autopsia era negativa (5). Además, en el estudio de base poblacional de la muerte súbita inesperada realizado hasta la fecha se observó que la MCH era una causa rara de MSC en los individuos de edad < 24 años (1). El presente estudio del PCSR confirma que la MCH es, a nivel poblacional, una causa infrecuente de PCSR en las personas de edad < 24 años, pero pasa a ser la CPH más frecuente como causa del PCSR en los individuos de edad > 40 años. Es importante señalar que en Nueva Zelanda hay pocas personas de ascendencia africana, que parecen ser especialmente propensas a la muerte relacionada con una MCH mientras se practica deporte. Por esta razón, es posible que la incidencia del PCSR debido a una CPH sea superior en los Estados Unidos que en Nueva Zelanda. Aproximadamente 6 casos por 1 millón en Nueva Zelanda se traducirían en ~ 2000 casos al año en los Estados Unidos, tan solo por el tamaño de la población.

SÍNDROME DE QT LARGO. Las tendencias en cuanto a edad y sexo en los pacientes con SQTl por lo que respecta al PCSR observadas en este estudio son, a grandes rasgos, paralelas a las observadas en un estudio de la muerte súbita en Nueva Zelanda (13). A lo largo de un periodo de tiempo similar al de ese estudio, y en la misma población, la edad media de la muerte en los pacientes con muerte súbita inexplicada positivos para una variante del SQTl fue de 16 años en el sexo masculino y de 23 en el sexo femenino, en comparación con las cifras de 20 y 34 años, respectivamente, en el caso del PCSR.

En Nueva Zelanda, el SQTl en el sexo femenino está sobrerrepresentado de un modo significativo en el registro (67% frente a un 33% de pacientes varones) (9), con unas proporciones similares en los que presentan un PCSR (60% frente a 40%). Se ha descrito que el SQTl tiene una prevalencia más elevada en las mujeres (16,30), pero también se ha sugerido que esto corresponde a una prolongación del intervalo QT que es consecuencia del propio sexo femenino y no necesariamente un SQTl de por sí (31). Sin embargo, se ha establecido desde hace tiempo que los varones jóvenes y las mujeres adultas se encuentran en los grupos de riesgo generales para el SQTl (32,33), y esto se ha confirmado también en el presente estudio.

Son de destacar las tendencias existentes en cuanto al origen étnico en el SQTl. En un reciente estudio de casos de muerte súbita con autopsia negativa de Nueva Zelanda, ninguno de los 31 sujetos maoríes fue portador de una variante rara del SQTl, en comparación con 21 (33%) de los 64 pacientes de ascendencia europea (13). Sin embargo, de este estudio parece deducirse claramente que los individuos maoríes sufren ciertamente el SQTl, de tal manera que constituyen un 21% de la cohorte de

pacientes con PCSR (10 de 48). Estos datos sugieren que los maoríes pueden tener un perfil clínico y genético del SQTL diferente del de los individuos europeos.

COMPARACIÓN DE LAS CPH HALLADAS EN EL PCSR CON LAS CPH HALLADAS EN LA MUERTE SÚBITA INEXPLICADA. En términos generales, la mayor diferencia entre los pacientes con un PCSR y los pacientes que no sobreviven a una MSC (1) está en que la mayor parte de los pacientes que sobrevivieron a un PCSR sufrieron el evento generalmente durante el día mientras estaban realizando algún tipo de actividad, mientras que los que fallecieron sufrieron el evento generalmente durante la noche o estando en reposo. La mayor parte de estos últimos fueron eventos no presenciados y sin posibilidad de que se aplicara una RCP. El PCSR debido a una TVPC rara vez, si no nunca, aparece durante el sueño. El registro de la TVPC ha puesto también de manifiesto que un 25% de los eventos cardiacos debidos a una TVPC se producen durante una actividad tranquila pero generalmente no se dan durante el sueño (34). La MCH fue más frecuente en los pacientes que sobrevivieron a un PCSR de una edad > 24 años en comparación con lo observado en las víctimas de una muerte súbita, lo cual es coherente con los resultados presentados por un centro de referencia de nivel terciario de los Países Bajos (7).

El paro cardiaco debido a una MCH suele producirse durante la actividad, a menudo es presenciado y por consiguiente es frecuente que el paciente sobreviva, mientras que el paro cardiaco debido al SQTL y al SBr se produce con frecuencia por la noche, durante el sueño o en reposo, y la supervivencia es menos probable.

El hecho de que la mayoría de los PCSR se produjeran durante las actividades de la vida cotidiana refuerza el mensaje de que esos pacientes necesitan protección en todo momento; la no realización de la actividad deportiva no hubiera evitado la mayor parte de los eventos. Sin embargo, una capacitación amplia y una aplicación precoz de la RCP y un aumento de los desfibriladores externos automáticos disponibles en las escuelas y los campos de deporte, tal como promueve el Proyecto Adam en los Estados Unidos (35) continuará salvando vidas (36), al igual que lo harán los dispositivos situados de forma estratégica en lugares de movimiento de la población y de una incidencia elevada de PCSR (12).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La remisión al registro genético cardiaco y a su servicio clínico depende de la decisión de los clínicos de cada región del país y, por consiguiente, es muy diversa. No podemos asegurar con certeza que en este estudio se haya captado la totalidad de la población con un PCSR inexplicado o un PCSR asociado a una CPH. La detección de las CPH en diversos lugares de Nueva Zelanda muestra ciertas variaciones según la región, incluso con este servicio clínico a nivel

realmente nacional, con la aportación de todos los centros y un algoritmo de estudio diagnóstico acordado para todo el país (15). También es probable que haya un sesgo tendente a la remisión de casos en los que es más probable un diagnóstico genético (por ejemplo, SQTL, TVPC, MCH), más que de casos en los que esto es menos probable (por ejemplo, MCD, SBr). Además, el SQTL tiene un importante reconocimiento en Nueva Zelanda debido a la literatura previa publicada. La aparente disminución de la incidencia del PCSR debido al SQTL puede deberse al programa de *screening* en cascada eficaz que ha conducido a la protección de las personas en riesgo (9). El grupo de MCD con PCSR lo forman 5 participantes (de los 58 probandos del registro). Aunque alentamos la remisión de estos pacientes al registro, sospechamos que muchos clínicos no tienen en cuenta todavía el carácter familiar del trastorno de la misma forma que lo hacen en el caso de la MCH o del SQTL. Además, nuestro conocimiento de la base genética de la MCD está mejorando, y en muchos casos hay otras posibles causas adquiridas adicionales que es probable que reduzcan el número de remisiones (37). Sin embargo, para contrarrestar esta tendencia, Nueva Zelanda ha dispuesto de un algoritmo acordado a nivel nacional para el estudio diagnóstico del PCSR desde hace ya algunos años, tal como se ha recomendado recientemente (38).

CONCLUSIONES

La aplicación de un algoritmo protocolizado y multidisciplinario para el estudio diagnóstico del PCSR puede conducir a la detección de una gran parte de los trastornos cardiacos hereditarios. La actividad más frecuente identificada en el momento de sufrir un PCSR en los individuos con una CPH es una actividad cotidiana ligera normal, seguida de la del ejercicio físico. Hay diversas formas de enfermedad o de abuso de sustancias que pueden hacer que se ponga de manifiesto un riesgo proarrítmico hereditario subyacente. En el conjunto del registro, la TVPC fue el trastorno con una mayor probabilidad de manifestarse por un PCSR pero fue también el trastorno menos frecuente, y la MCH fue el trastorno con una menor probabilidad de manifestarse por un PCSR pero fue también el trastorno más común. Las canalopatías iónicas cardiacas predominan como causa de PCSR en los individuos de edad < 24 años, en especial por lo que respecta al SQTL. En los varones, la presentación inicial tiende a ser a una edad más temprana que en el sexo femenino. Con el avance de la edad, las miocardiopatías pasan a ser más frecuentes; a partir de los 40 años, la MCH es el trastorno hereditario más frecuente identificado tras un PCSR. El rendimiento de las pruebas genéticas es muy alto y disminuye a medida que aumenta la edad.

AGRADECIMIENTOS Los autores agradecen el asesoramiento estadístico de la Dra. Joanna Stewart del Departamento de Bioestadística, University of Auckland; y dan las gracias por su ayuda en la preparación del manuscrito a Charlene Nell de Greenlane Cardiovascular Services, Auckland City Hospital.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jonathan R. Skinner, Greenlane Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children's Hospital, Private Bag 92024, Auckland 1142, Nueva Zelanda. Correo electrónico: j Skinner@adhb.govt.nz. Twitter: @TheCIDG.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Cuando se excluye a los pacientes con cardiopatías adquiridas, la evaluación sistemática conduce a un diagnóstico de un trastorno cardíaco hereditario en

aproximadamente la mitad de los pacientes reanimados de un paro cardíaco. Los síndromes de QT largo y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica fueron frecuentes entre las víctimas de menor edad, mientras que la miocardiopatía hipertrófica fue el trastorno subyacente más frecuente en las de edad superior a los 40 años. Dos terceras partes de los pacientes con trastornos cardíacos hereditarios no estaban realizando ejercicio físico en el momento de sufrir el paro cardíaco.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Dado que en la mitad de los pacientes remitidos a la realización de pruebas genéticas tras la reanimación de un paro cardíaco no se alcanza un diagnóstico, serán necesarias nuevas investigaciones para identificar otros trastornos predisponentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016;374:2441-52.
2. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* 2011;32: 983-90.
3. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation* 2014;130:1876-82.
4. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013; 310:1377-84.
5. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-15.
6. Wissenberg M, Hansen CM, Folke F, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in relation to sex: a nationwide registry-based study. *Resuscitation* 2014;85:1212-8.
7. van der Werf C, Hofman N, Tan HL, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm* 2010;7:1383-9.
8. Kumar S, Peters S, Thompson T, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1653-60.
9. Earle N, Crawford J, Smith W, et al. Community detection of long QT syndrome with a clinical registry: an alternative to ECG screening programs? *Heart Rhythm* 2013;10:233-8.
10. Earle NJ, Crawford J, Hayes I, et al. Development of a cardiac inherited disease service and clinical registry: a 15-year perspective. *Am Heart J* 2019;209:126-30.
11. Skinner JR, Crawford J, Smith W, et al. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. *Heart Rhythm* 2011;8: 412-9.
12. Dicker B, Garrett N, Wong S, et al. Relationship between socioeconomic factors, distribution of public access defibrillators and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019; 138:53-8.
13. Marcondes L, Crawford J, Earle N, et al. Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the young (1-40 years old): lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. *PLoS One* 2018;13:e0196078.
14. Martin A, Crawford J, Skinner JR, Smith W. Cardiac Inherited Diseases Group. High arrhythmic burden but low mortality during long-term follow-up in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2016;25:275-81.
15. Earle N, Crawford J, Gibson K, et al. Detection of sudden death syndromes in New Zealand. *N Z Med J* 2016;129:67-74.
16. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ* 2019;28:22-30.
17. Waddell-Smith KE, Skinner JR, members of the CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the diagnosis and management of familial long QT syndrome. *Heart Lung Circ* 2016; 25:769-76.
18. Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016;3:e000329.
19. New Zealand Government. Population: Population statistics give you information about people who live in New Zealand. Wellington, New Zealand: Stats NZ-Tatauranga Aotearoa, 2020. Available at: <https://www.stats.govt.nz/topics/population>. Accessed January 26, 2020.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
21. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278-85.
22. Skinner JR. Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 2013;98:66-71.
23. Herath VC, Gentles TL, Skinner JR. Dilated cardiomyopathy in children: review of all presentations to a children's hospital over a 5-year period and the impact of family cardiac screening. *J Paediatr Child Health* 2015;51:595-9.
24. Risgaard B. Sudden cardiac death: a nationwide cohort study among the young. *Danish Medical J* 2016;63:B5321.
25. Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: from the CASPER (Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001686.

26. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1636-43.
27. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980;62:218-29.
28. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med* 2016;129:1170-7.
29. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1493-502.
30. Ghani A, Maas AH, Delnoy PP, Ramdat Misier AR, Ottervanger JP, Elvan A. Sex-based differences in cardiac arrhythmias, ICD utilisation and cardiac resynchronisation therapy. *Neth Heart J* 2011;19:35-40.
31. Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology* 2017;6.
32. Garg L, Garg J, Krishnamoorthy P, et al. Influence of pregnancy in patients with congenital long QT syndrome. *Cardiol Rev* 2017; 25:197-201.
33. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285:1322-6.
34. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Europace* 2018;20:541-7.
35. Berger S, Whitstone BN, Frisbee SJ, et al. Cost-effectiveness of Project ADAM: a project to prevent sudden cardiac death in high school students. *Pediatr Cardiol* 2004;25: 660-7.
36. Marijon E, Bougouin W, Karam N, et al. Survival from sports-related sudden cardiac arrest: In sports facilities versus outside of sports facilities. *Am Heart J* 2015;170:339-45.e1.
37. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:722-30.
38. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, et al. Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: focus on idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1981-7.

PALABRAS CLAVE miocardiopatías, canalopatías, miocardiopatía hipertrófica, pruebas genéticas, síndrome de QT largo, registro, paro cardíaco súbito reanimado

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

COMENTARIO EDITORIAL

Eduardo
Barge-Caballero

Muerte súbita cardíaca, parada cardíaca abortada y cardiopatías familiares. importancia de un protocolo de estudio sistemático

Eduardo Barge-Caballero^{a,b}, José María Larrañaga-Moreira^a

El manuscrito publicado por Rucinski y cols. en el número actual de *JACC* (1) aporta información relevante acerca de las características de los supervivientes a una parada cardíaca abortada (PCA). En esta editorial, para comprender las implicaciones de su trabajo, revisaremos y discutiremos lo que sabemos hasta la fecha sobre este apasionante tema.

La muerte súbita cardíaca (MSC) es un evento trágico pero afortunadamente infrecuente, cuya incidencia en individuos jóvenes se estima entre 0,7–6,2/10000 casos anuales (2,3). En sujetos mayores de 35 años la causa de MSC identificada con mayor frecuencia es la enfermedad arterial coronaria, mientras que en menores de 35 años predominan las cardiopatías familiares (CF) (4). En el concepto de CF se incluyen diversas patologías del sistema cardiovascular como las miocardiopatías, canalopatías y aortopatías, caracterizadas por tener una presentación familiar, una base genética y la posibilidad de debutar clínicamente en forma de MSC (5). Hasta en el 40% de los casos de MSC en individuos menores de 35 años no es posible identificar una causa concreta del fallecimiento tras la realización de una autopsia completa que incluya un análisis toxicológico; esta entidad se conoce como síndrome de muerte súbita arrítmica (SMSA), y se cree que en muchos de estos casos la razón subyacente es, probablemente, una CF (4,6,7).

A la hora de enfrentar el reto diagnóstico que supone un caso de MSC, existen 2 actuaciones fundamentales; por una parte, se recomienda almacenar una muestra biológica congelada para la posterior realización de un estudio genético (“autopsia molecular”), y, por otra parte, realizar un cuidadoso estudio familiar, que en muchos casos puede llevar a la identificación de la causa de la MSC si se sigue un protocolo de evaluación apropiado (2,7–10). Con este planteamiento es posible identificar

una cardiopatía subyacente, como término medio, en algo más de un tercio de los casos de MSC, pudiendo alcanzar un rendimiento diagnóstico cercano al 80% en poblaciones seleccionadas (11,12).

Existe controversia sobre cuál es la CF que más frecuentemente causa MSC en individuos jóvenes. Los estudios publicados sobre el tema presentan un diseño heterogéneo, incluyendo desde registros de población general o de atletas hasta estudios prospectivos en unidades de referencia, con significativa variabilidad en la edad utilizada para definir individuo “joven”, lo que introduce sesgos y dificulta la generalización de sus resultados. La aparente discrepancia entre los diferentes trabajos es atribuible a varios factores, como la posibilidad de realizar una autopsia completa en un centro con experiencia, la disponibilidad de una muestra biológica para la realización del estudio genético y un protocolo apropiado de evaluación familiar (2,5,7).

Globalmente, el SMSA parece ser la forma de MSC predominante en la población general, si bien algunos estudios iniciales apuntaban a que en atletas con MSC la causa subyacente más frecuente sería la miocardiopatía hipertrófica (MCH) (13–15). Trabajos más recientes que han incluido análisis histopatológico de las muestras de autopsia y estudio familiar protocolizado sugieren que una proporción significativa de los casos de MCH sospechada inicialmente como causa de MSC podrían tratarse en realidad de casos de hipertrofia ventricular izquierda idiopática, que coexistiría en el mismo paciente con otras causas más íntimamente ligadas a la MSC, por ejemplo, una canalopatía (16).

En la mayoría de las series publicadas, el síndrome de QT largo (SQTL) (12,17–19) es la causa subyacente identificada con más frecuencia en pacientes con SMSA. Sin embargo, se ha sugerido que el síndrome de Brugada

^aServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC); ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

(SB) podría ser incluso más prevalente si se sigue un protocolo de estudio familiar riguroso que incluya la realización de test de ajmalina de forma rutinaria (20), aun asumiendo la posibilidad de que existan falsos positivos del test farmacológico (21).

Es preciso establecer una diferencia entre individuos que sufren una MSC e individuos que han sobrevivido a una PCA, dado que los pacientes del segundo grupo constituyen una población seleccionada por el propio hecho de su supervivencia al evento. En estos casos, es importante proceder a un estudio diagnóstico sistemático en el probando, dirigido en primer lugar a descartar la presencia de enfermedad arterial coronaria y cardiopatía estructural. En un segundo paso, se recomienda la realización de test farmacológicos dirigidos a descartar canalopatías, fundamentalmente SQT, SB y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Es fundamental, asimismo, la realización de una historia familiar meticulosa y el estudio de los familiares vivos, que pueden aportar las claves para el diagnóstico.

En conjunto, es posible demostrar una causa subyacente en alrededor del 50% de los casos de PCA (11,22). En los pacientes en los que se identifica un fenotipo causal se recomienda estudio genético dirigido a la sospecha clínica, de forma que éste resultará positivo en alrededor del 60–70% de los casos (12,23,24). En los pacientes con PCA sin causa subyacente identificable, se establece habitualmente el diagnóstico de fibrilación ventricular idiopática; en estos casos, no se recomienda, en general, la realización de un estudio genético de forma rutinaria, dado que la elevada frecuencia de variantes de significado incierto (VSI) dificulta la interpretación de los resultados (25). No obstante, éste es un motivo de controversia, ya que algunos autores han descrito que la realización sistemática de un estudio genético podría llevar al diagnóstico en hasta un 15–20% de estos pacientes (4,12,23,24). Cabe tener en cuenta que el estudio inicial que se realiza en estos casos puede ser incompleto (26) y que en algunas ocasiones, el diagnóstico puede realizarse a posteriori (27), de ahí la importancia de un seguimiento clínico estrecho y un riguroso estudio familiar.

Existen pocos estudios que hayan comparado de forma directa las causas subyacentes identificadas en pacientes con MSC y PCA (12,17,19). La conclusión global de estos trabajos sería que la posibilidad de llegar al diagnóstico es mayor en pacientes con PCA, pero tendería a igualarse entre ambos grupos cuando se realiza un estudio familiar completo. En ambos grupos, la causa subyacente más frecuente en individuos jóvenes es el SQT, aunque la MCH predomina en determinadas subpoblaciones. Asimismo, los pacientes con PCA parecen mostrar sintomatología previa con mayor frecuencia, mientras que la presencia de casos similares en la familia es más frecuente en pacientes con MSC.

El trabajo publicado por Rucinski y cols. (1) tuvo como objetivo describir las características clínicas, circunstancias de presentación y causas subyacentes identificadas en individuos que han sobrevivido a una PCA, tomando como base un registro prospectivo neozelandés que recoge desde el año 2002 pacientes que han sido diagnosticados de una CF o que han presentado una PCA sin causa aparente (*Cardiac Inherited Diseases Registry New Zealand* (CIDRNZ)). Todos los casos incluidos en el registro son revisados por un equipo médico experto, que confirma el diagnóstico y facilita la organización del estudio familiar. Una de las principales fortalezas del estudio es que Nueva Zelanda cuenta con un protocolo nacional para el abordaje diagnóstico sistemático de los casos de PCA, en el que, entre otras medidas, se recomienda la realización de test farmacológicos de manera precoz en las Unidades de Cuidados Intensivos, incluso en casos de muerte encefálica, antes del retirar el soporte vital (1)

El trabajo incluyó un total de 862 probandos, de los cuales 225 habían presentado PCA, en lo que constituye, probablemente, la mayor serie de pacientes con PCA estudiada de forma sistemática hasta la fecha. No se establecieron límites de edad para la inclusión en el registro, siendo la edad media de la población de 35 años (1). En línea con otras series previas, se llegó al diagnóstico de una CF en un 51% de los casos de PCA (12,22).

La CF más frecuentemente diagnosticada en pacientes con PCA fue el SQT, si bien se observaron diferencias en función de la edad (1). Así, el SQT y la TVPC predominaron en pacientes menores de 24 años y en mujeres, mientras que las miocardiopatías y el SB predominaron en pacientes mayores de 24 años y en varones. En pacientes mayores de 40 años la causa más frecuente de PCA identificada fue la MCH. Estos hallazgos se explican por una mayor ocurrencia de eventos arrítmicos en las primeras décadas de la vida en pacientes con SQT y TVPC, mientras que los eventos arrítmicos en pacientes con miocardiopatías y/o SB suelen ser más tardíos, con predominio en varones (28). Otros autores han descrito un patrón similar (12,17,19). Asimismo, aunque en las mujeres predominan el SQT y la TVPC, la PCA tiende a ocurrir a edades más tardías que en los varones; este hallazgo se explicaría porque el riesgo de eventos en el SQT en mujeres persiste en la edad adulta mientras que en hombres disminuye de forma significativa con la edad, probablemente por factores hormonales (28).

Rucinski y cols. realizan asimismo una excelente descripción de las circunstancias en la que ocurren las PCA (1). Como hallazgo relevante, más de dos tercios de los episodios de PCA ocurrieron durante la realización de actividades de la vida diaria y/o ejercicio físico. Esto supone una diferencia significativa con lo observado previamente en pacientes que sufren MSC, relacionada en la mayoría de los casos con situaciones de reposo y/o

descanso nocturno (4). Los trabajos publicados anteriormente no habían podido establecer una clara diferencia entre las circunstancias de aparición de los episodios de PCA y MSC; no obstante, en muchos de los casos éstas eran desconocidas (12,19). Si bien no es posible descartar otros factores que contribuyan a esta aparente disparidad, la mayor probabilidad de atención y, por tanto, de resucitación, parece ser la principal razón que justifica una mayor tendencia a la presentación de los casos de PCA fuera del horario de descanso nocturno.

Los autores presentan, además, un análisis de la frecuencia de PCA para cada una de las principales CF. La frecuencia global de PCA oscilaría desde el 8% para los pacientes con MCH hasta el 53% para los pacientes con TVPC, que, según este análisis, sería la CF con el mayor riesgo individual de PCA entre las estudiadas (1). Estos resultados suponen un riesgo de eventos muy superior al descrito en la literatura previa, y deben ser interpretados con cautela, ya que están condicionados por varias razones que se discuten a continuación.

En primer lugar, cabría apuntar que la mayoría de los estudios han considerado como evento de desenlace la MSC, que no es exactamente equiparable a la PCA, tal y como se ha comentado anteriormente. En segundo lugar, parece existir un sesgo de selección en la población estudiada, ya que, por una parte, únicamente se han incluido probandos, que habitualmente presentan un fenotipo más grave que el resto de familiares afectados (25,29,30). La dificultad para realizar un estudio familiar completo y detectar a todos los sujetos afectados por cada CF, incluyendo también a los casos más leves, es una limitación que comparten la mayoría de los estudios que se han publicado sobre el tema, y que provoca una tendencia a la sobreestimación del riesgo de MSC en pacientes con CF (31). En el caso de los pacientes con canalopatías, por ejemplo, la oportunidad de recibir un diagnóstico es mayor si se trata de pacientes sintomáticos que ya han presentado eventos arrítmicos previos. Por último, cabría destacar que la propia naturaleza del registro, de carácter voluntario y con un protocolo que favorece la inclusión de pacientes que han sobrevivido a una PCA, parece haber contribuido de forma decisiva a la selección de pacientes con CF y una alta probabilidad de eventos.

Las razones expuestas anteriormente parecen haber resultado en una insuficiente representación de todo el espectro de pacientes con CF en el estudio de Rucinski y cols. Este hecho resulta más evidente en el caso de la

miocardiopatía dilatada –sólo se incluyeron 56 probandos en el estudio, que presentaron 5 episodios de PCA– (1). Esta infrarrepresentación de la miocardiopatía dilatada refleja, en cierto modo, la dificultad para establecer dicho diagnóstico en la práctica clínica; pese a que en la actualidad se recomienda la realización sistemática de un estudio familiar en todos los pacientes que presentan esta entidad, acompañado de estudio genético en casos seleccionados (29,32), éste se lleva a cabo de forma correcta en menos de la mitad de los casos (33).

Finalmente, el último punto a discutir del estudio de Rucinski y cols. es la realización de estudio genético en los casos de PCA (1). El protocolo del registro siguió las recomendaciones vigentes (25), de forma que solo se realizó estudio genético en pacientes en los que se identificó un fenotipo causal; con esta estrategia, el rendimiento diagnóstico fue del 49% y, adicionalmente, se identificaron VSI en un 13% de los casos. El rendimiento diagnóstico global parece algo inferior al esperable en la mayoría de las CF (5,32), lo que puede deberse a la heterogeneidad de los estudios genéticos realizados durante el largo periodo temporal que comprendió el estudio, pero quizá también a la inclusión de algunos casos con diagnóstico dudoso –por ejemplo, casos etiquetados como SQTl a expensas de un test de epinefrina aislado (34) o de un intervalo QTc en límite alto, sobre todo en mujeres–. En línea con lo comunicado por otros autores (12,23,24), el rendimiento del estudio genético fue mayor en pacientes más jóvenes, alcanzando el 78% en individuos menores de 14 años.

En resumen, el estudio de Rucinski y cols. sugiere que es posible llegar al diagnóstico de la causa subyacente en algo más del 50% de los casos de PCA, que estos eventos suelen ocurrir fuera del periodo de reposo nocturno y que podría esperarse positividad del estudio genético en aproximadamente la mitad de los pacientes con PCA en los que se identifica un fenotipo causal. Este trabajo pone de manifiesto la utilidad de los registros multicéntricos para profundizar en el conocimiento de las CF y en la optimización de su manejo diagnóstico y terapéutico.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA: Eduardo Barge-Caballero. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. As Xubias, 84, 15005, A Coruña (España). Teléfono: +34981178000. Extensión 291832. Fax: +34981178299. Eduardo.barge.caballero@sergas.es.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rucinski C, Winbo A, Marcondes L, et al. A Population-Based Registry of Patients With Inherited Cardiac Conditions and Resuscitated Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(21):2698-707.

2. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27(12):1763-73.

3. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age:

- A 30-year review. *Circulation* 2012;126(11):1363-72.
4. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2016;374(25):2441-52.
 5. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Española Cardiol* 2016;69(3):300-9.
 6. Risgaard B. Sudden cardiac death: a nationwide cohort study among the young. *Dan Med J* 2016;63(12):1-18.
 7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European. *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-867.
 8. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471(6):691-705.
 9. Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER. Evaluation After Sudden Death in the Young. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2019;12(8).
 10. Hansen BL, Jacobsen EM, Kjerrumgaard A, et al. Diagnostic yield in victims of sudden cardiac death and their relatives. *EP Eur* 2020;1-8.
 11. Jiménez-Jáimez J, Peinado R, Grima EZ, et al. Diagnostic Approach to Unexplained Cardiac Arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol* 2015;116(6):894-9.
 12. Jiménez-Jáimez J, Alcalde Martínez V, Jiménez Fernández M, et al. Diagnóstico clínico y genético de la muerte súbita cardiaca de origen no isquémico. *Rev Española Cardiol* 2017;70(10):808-16.
 13. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med* 2016;129(11):1170-7.
 14. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1636-43.
 15. Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, et al. Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in US Competitive Athletes: A 2-Year Prospective Surveillance Study. *Clin J Sport Med* 2020;30(4):305-14.
 16. Finocchiaro G, Dhutia H, Gray B, et al. Diagnostic yield of hypertrophic cardiomyopathy in first-degree relatives of decedents with idiopathic left ventricular hypertrophy. *Europace* 2020;22(4):632-42.
 17. Van Der Werf C, Hofman N, Tan HL, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: The experience of a tertiary referral center in the Netherlands. *Heart Rhythm* 2010;7(10):1383-9.
 18. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: Familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29(13):1670-80.
 19. Kumar S, Peters S, Thompson T, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: Low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10(11):1653-60.
 20. Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, et al. The Diagnostic Yield of Brugada Syndrome After Sudden Death With Normal Autopsy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(11):1204-14.
 21. Tadros R, Nannenber EA, Lieve KV, et al. Yield and Pitfalls of Ajmaline Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Sudden Unexplained Death: Single-Center Experience With 482 Families. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3(12):1400-8.
 22. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER). *Circulation* 2009;120(4):278-85.
 23. Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest: From the CASPER (Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(3).
 24. Asatryan B, Schaller A, Seiler J, et al. Usefulness of Genetic Testing in Sudden Cardiac Arrest Survivors With or Without Previous Clinical Evidence of Heart Disease. *Am J Cardiol* 2019;123(12):2031-8.
 25. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10(12):1932-63.
 26. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, et al. Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: Focus on idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(21):1981-7.
 27. Herman ARM, Cheung C, Gerull B, et al. Outcome of apparently unexplained cardiac arrest: Results from investigation and follow-up of the prospective cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;9(1).
 28. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Prim* 2020;6(1):58.
 29. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31(22):2715-26.
 30. Ghosh N, Haddad H. Recent progress in the genetics of cardiomyopathy and its role in the clinical evaluation of patients with cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(2):155-64.
 31. Ingles J, Ware JS. What Is the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Inherited Cardiac Conditions? *J Am Coll Cardiol* 2020;75(21):2708-10.
 32. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011;13(8):1077-109.
 33. Heliö T, Elliott P, Koskenvuo JW, et al. ESC EORP Cardiomyopathy Registry: real-life practice of genetic counselling and testing in adult cardiomyopathy patients. *ESC Heart Fail* 2020;ehf2.12925.
 34. Krahn AD, Healey JS, Chauhan VS, et al. Epinephrine Infusion in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Familial Sudden Death. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2012;5(5):933-40.

PRESENTE Y FUTURO

PERSPECTIVAS DEL CONSEJO DE JACC

Resumen de las recomendaciones actualizadas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres



Revisión de actualización de JACC

Leslie Cho, MD,^a Melinda Davis, MD,^b Islam Elgendy, MD,^c Kelly Epps, MD,^d Kathryn J. Lindley, MD,^e Puja K. Mehta, MD,^f Erin D. Michos, MD,^g Margo Minissian, PhD,^h Carl Pepine, MD,ⁱ Viola Vaccarino, MD,^j Annabelle Santos Volgman, MD,^k en nombre de los miembros del Comité de ECV en las Mujeres del ACC

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres de Estados Unidos y de todo el mundo. No ha habido ninguna actualización de las guías del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* dedicada específicamente a la prevención de la ECV en las mujeres desde 2011. Desde entonces, el conjunto de datos específicos para el sexo femenino ha aumentado, y se han actualizado las guías sobre hipertensión, colesterol, diabetes, fibrilación auricular y prevención primaria. El Comité de ECV en las Mujeres del ACC emprendió una revisión de las directrices recientes y los estudios principales para resumir las recomendaciones pertinentes para las mujeres. En esta actualización, los autores abordan temas especiales, sobre todo los relativos a factores de riesgo y tratamientos que han motivado algunas controversias y han causado confusión. Concretamente, se resaltan los factores de riesgo relacionados con el sexo, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la anticoagulación para la fibrilación auricular, el uso de ácido acetilsalicílico, la hormonoterapia perimenopáusica y las cuestiones psicosociales. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2602-18) © 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres de Estados Unidos y de todo el mundo (1). En general, 1 de cada 3 mujeres fallece a causa de una ECV, y un 45% de las mujeres de más de 20 años de edad tienen alguna forma de ECV (1).



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

^aCleveland Clinic Foundation, Heart Vascular Institute, Cleveland, Ohio; ^bUniversity of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^cDivision of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^dInova Heart and Vascular Institute, Falls Church, Virginia; ^eWashington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; ^fEmory Healthcare Network, Atlanta, Georgia; ^gJohns Hopkins University Medical Center, Baltimore, Maryland; ^hCedars Sinai, Los Angeles, California; ⁱUF Health, University of Florida, Gainesville, Florida; ^jEmory University Rollins School of Public Health, Atlanta, Georgia; y ^kRush Medical College, Rush University, Chicago, Illinois. La Dra. Cho ha recibido apoyo para investigación de Novartis; ha recibido apoyo para investigación y ha sido consultora de Esperion y Amgen; y ha sido consultora de AstraZeneca. La Dra. Minissian ha sido consultora de Amgen, Medtelligence y el *North American Center for Continuing Medical Education*; y ha recibido apoyo para investigación de los *National Institutes of Health* y el NIH. El Dr. Pepine ha recibido apoyo del HNI/NHLBI (WISE HFpEF, HL146158), NIH/NCATS (*University of Florida Clinical and Translational Science*, UL1TR001427), el Gatorade Trust a través del Departamento de Medicina de la *University of Florida*, la *McJunkin Family Foundation* y el Departamento de Defensa de los Estados Unidos (WARRIOR, PR161603). La Dra. Vogelmann ha sido consultora de la *American Heart Association*; y ha dictado conferencias para Aptus Health. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes 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 5 de enero de 2020; original revisado recibido el 10 de marzo de 2020, aceptado el 23 de marzo de 2020.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DM = diabetes mellitus

EAE = eventos adversos del embarazo

ECV = enfermedad cardiovascular

ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica

FA = fibrilación auricular

HR = hazard ratio

PA = presión arterial

RCIU = retraso del crecimiento intrauterino

SOPQ = síndrome de ovario poliquístico

TEPT = trastorno por estrés posttraumático

No ha habido ninguna actualización de las guías del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) dedicada específicamente a la prevención de la ECV en las mujeres desde 2011. La última declaración en la que se abordó este tema fue la de la Guía basada en la Efectividad sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en las Mujeres, actualización de 2011, publicada por la AHA (2). Desde entonces, el conjunto de datos específicos para el sexo femenino ha aumentado, y se han actualizado las guías sobre hipertensión en 2017 (3), las guías sobre el colesterol en 2018 (4), y han aparecido una nueva guía sobre la fibrilación auricular (FA) en 2019 (5) y una nueva guía de ACC/AHA sobre prevención primaria de la ECV en 2019 (6). Aunque estas guías proporcionan una revisión excelente de los aspectos científicos y el tratamiento para el conjunto de la población, la salud cardiovascular de las mujeres puede optimizarse prestando especial atención a los aspectos de la asistencia que son propios y específicos del sexo femenino.

El Comité de ECV en las Mujeres del ACC emprendió una revisión de las directrices recientes y los estudios principales para resumir las recomendaciones pertinentes para las mujeres. En esta actualización, abordamos temas especiales, sobre todo los relativos a factores de riesgo y tratamientos que han motivado algunas controversias y han causado confusión. Concretamente, resaltamos los factores de riesgo relacionados con el sexo, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la anticoagulación para la FA, el uso de ácido acetilsalicílico, la hormonoterapia perimenopáusica y las cuestiones psicosociales. En esta actualización no se aborda la nutrición, la dieta, el ejercicio y el abandono del tabaquismo, que son cuestiones cubiertas adecuadamente por la guía de prevención primaria de 2019 (6), ni tampoco la muerte súbita cardíaca, que queda fuera del ámbito de las guías de prevención primaria (**ilustración central**).

FACTORES DE RIESGO DE ECV ESPECÍFICOS DE LAS MUJERES

TRASTORNOS ASOCIADOS AL EMBARAZO QUE AUMENTAN EL RIESGO FUTURO DE ECV.

Se producen eventos adversos del embarazo (EAE) en un 10% a 20% del total de embarazos, y su presencia se asocia a un aumento de entre 1,8 y 4,0 veces el riesgo de una futura ECV (7,8). El riesgo de ECV es mayor en las formas más graves de EAE o cuando ha habido más de 1 embarazo complicado por un EAE (9). Los estudios de anomalías vasculares en las mujeres con un EAE sugieren una disfunción pla-

PUNTOS CLAVE

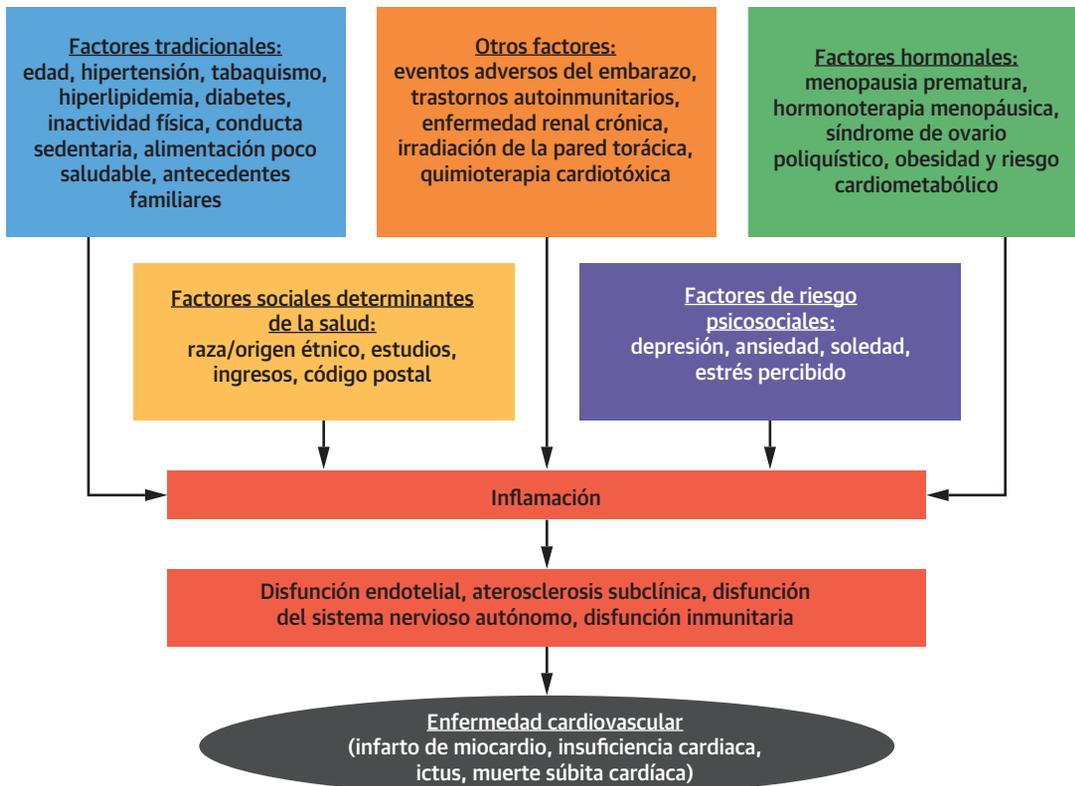
- La ECV continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres.
- Las mujeres tienen factores de riesgo de ECV específicos, como el SOPQ y los trastornos asociados al embarazo, que aumentan su riesgo de ECV.
- Las mujeres tienen también manifestaciones diferentes de la ECV y los estudios realizados han mostrado la existencia de diferencias entre sexos en cuanto a su respuesta a los factores de riesgo y los tratamientos.
- El conocimiento de los factores de riesgo específicos de las mujeres, así como sobre la brecha de tratamiento existente, es crucial para reducir el riesgo cardiovascular en las mujeres.

centaria, y la función endotelial anormal puede ser una vía de acción común y un indicador precoz de un riesgo cardiometabólico posterior (10). El *American College of Obstetrics and Gynecology* recomienda que en las mujeres con EAE y/o factores de riesgo cardiovascular se realice un examen de detección sistemática del riesgo cardiovascular en los 3 meses siguientes al parto (11) (**figura 1, tabla 1**).

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.

Los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian a la aparición de una hipertensión incidente tras el parto y a la ECV en general. En un metanálisis de 3.488.160 mujeres, entre las que había 198.252 con preeclampsia, se observó que al cabo de 10 a 15 años, las mujeres con preeclampsia tenían un riesgo 3,7 veces superior de hipertensión, 2,2 veces superior de cardiopatía isquémica, 1,8 veces superior de ictus y 1,5 veces superior de mortalidad global (8). La preeclampsia se incluyó como factor «potenciador del riesgo» en la actualización de 2018 de la guía sobre el colesterol (4) y en la guía sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de ACC/AHA de 2019 (6). Además, todos los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian a un aumento del riesgo de hipertensión crónica (12,13) ya desde el primer año siguiente al parto (13), así como al doble de riesgo de hospitalizaciones por ECV en un plazo de 3 años tras el parto (14) y a la aparición de otros factores de riesgo clásicos para la ECV, como la diabetes y la hiperlipidemia (15). Un estudio de 2019, el estudio de cohorte *United Kingdom Biobank*, observó que la hipertensión durante el embara-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres



Cho, L. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2602-18.

Los factores de riesgo indicados en color **naranja** se incluyen en la calculadora de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, hay factores que son específicos de un solo sexo, así como factores psicosociales que contribuyen a producir el riesgo de ECV y los eventos adversos.

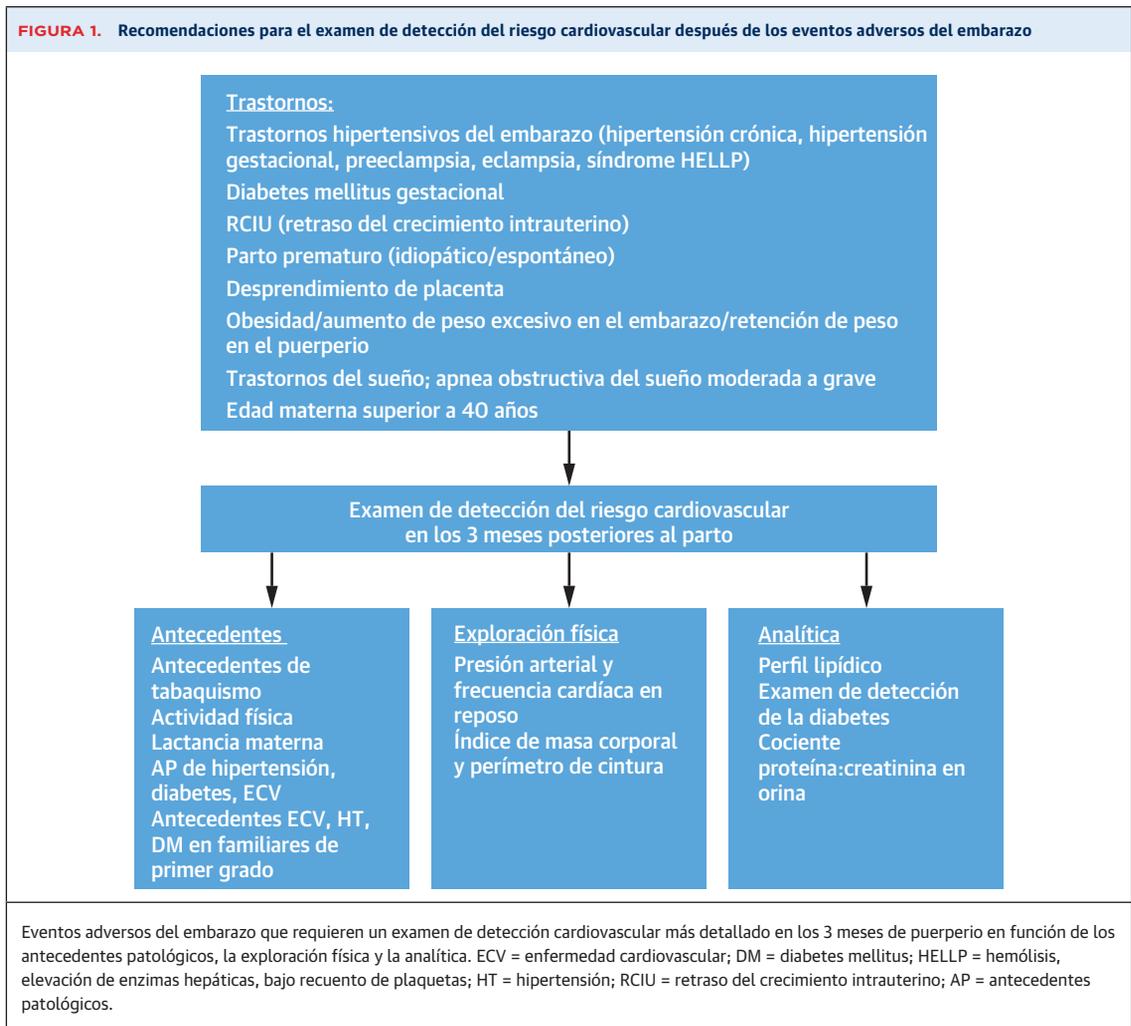
zo se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (*hazard ratio* [HR]: 1,8, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,3 a 2,6; $p < 0,001$) así como a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de valvulopatías (16). El *American College of Obstetrics and Gynecology* recomienda actualmente iniciar la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en las mujeres que tienen como mínimo 1 factor de alto riesgo (antecedentes de preeclampsia, embarazo múltiple, hipertensión crónica, diabetes mellitus I o II, enfermedad renal crónica o trastorno autoinmunitario) o como mínimo 2 factores de riesgo moderado (nuliparidad, obesidad, antecedentes familiares de preeclampsia, factores socioeconómicos, edad > 35 años o factores de antecedentes personales) con objeto de reducir el riesgo de preeclampsia (17).

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL. Las mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional presentan un aumento del riesgo de una ECV futura, incluido un incremento de 1,4 a 20 veces el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, de 2 veces el riesgo de hipertensión, de 2 veces el

riesgo de ictus y de 2,8 veces el riesgo de cardiopatía isquémica (18).

PARTO PREMATURO. El parto prematuro se define como el que se produce antes de las 37 semanas de gestación; el parto prematuro idiopático se asocia a un aumento de 2 veces el riesgo de ECV y de muerte causada por enfermedad coronaria (19), incluso después de introducir un ajuste respecto al estilo de vida previo al embarazo y respecto a los factores de riesgo de ECV (20). El riesgo de ECV es mayor cuando ha habido un mayor número de partos prematuros y en los casos de parto muy prematuro (antes de las 34 semanas).

PÉRDIDA DEL EMBARAZO. Las mujeres en las que ha habido anteriormente una pérdida del embarazo (aborto espontáneo o mortinato) presentan un aumento de aproximadamente 2 veces el riesgo de infarto de miocardio (IM), infarto cerebral e hipertensión vasculorrenal (21). En un metanálisis de 10 estudios, el aborto espontáneo se asoció a un aumento de 1,45 veces el riesgo de ECV, y el hecho

FIGURA 1. Recomendaciones para el examen de detección del riesgo cardiovascular después de los eventos adversos del embarazo

de que se hubiera producido más de 1 aborto espontáneo se asoció a un aumento de 2 veces el riesgo de ECV (22).

RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO. El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) se define como un peso fetal estimado < centil 10 para la edad de gestación, a menudo en relación con una perfusión uteroplacentaria deficiente (23). Hay varios factores maternos que se asocian al retraso del crecimiento fetal, como los trastornos hipertensivos y la diabetes (23). Las mujeres que han tenido embarazos previos con RCIU presentan un aumento del riesgo de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina (24). Además, se han observado alteraciones ecocardiográficas en las mujeres durante embarazos con RCIU normotensos, incluida una mayor prevalencia de disfunción diastólica y una reserva cardiaca inferior a la de las mujeres del grupo control (25). La administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas iniciada en una fase temprana del embarazo puede prevenir el RCIU en ciertas pacientes (26,27).

MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO. Aunque los eventos adversos del embarazo se asocian a un riesgo posterior de ECV, la adición de las complicaciones del embarazo a los modelos estándar de predicción del riesgo cardiovascular no han mejorado de forma significativa sus capacidades predictivas (28,29). Dado que los eventos adversos del embarazo se asocian también con otros factores de riesgo cardiovascular convencionales que están incluidos en los modelos de riesgo estándar, el efecto adicional de las complicaciones del embarazo resulta menos significativo, en especial con el avance de la edad. La mayor utilidad de los antecedentes de eventos adversos del embarazo puede darse en las mujeres más jóvenes, antes de la aparición de los factores de riesgo convencionales, y es importante para el asesoramiento a las mujeres respecto a la prevención del riesgo.

MENOPAUSIA PREMATURA. La menopausia prematura (edad < 40 años) se consideró un factor potenciador del riesgo en la guía sobre el colesterol de 2018 (4). La me-

nopausia aumenta el riesgo de ECV debido a las respuestas fisiológicas a la retirada de los estrógenos, entre las que se encuentran los cambios en la distribución de la grasa corporal, la reducción de la tolerancia a la glucosa, las anomalías lipídicas, la presión arterial (PA) más alta, el aumento del tono simpático, la disfunción endotelial y la inflamación vascular (30). En un análisis agrupado de 15 estudios de observación realizado en 2019 y que incluyó 301.438 mujeres, se observó un aumento del riesgo de ECV no mortal en las mujeres con menopausia prematura (HR: 1,55; IC del 95%: 1,38 a 1,73; $p < 0,0001$), menopausia temprana (edad de 40 a 44 años; HR: 1,30; IC del 95%: 1,22 a 1,39; $p < 0,0001$) y menopausia relativamente temprana (edad de 45 a 49 años; HR: 1,12; IC del 95%: 1,07 a 1,18; $p < 0,0001$) (31). Los datos recientes de la cohorte del *United Kingdom Biobank* han indicado que la menopausia prematura (antes de la edad de 40 años) se asoció a un aumento del riesgo de ECV (HR: 1,36; IC del 95%: 1,19 a 1,56; $p < 0,001$) tras aplicar un ajuste respecto a los factores de riesgo convencionales (32). La interacción entre la ECV y la menopausia es compleja, y es posible que las mujeres con un mayor riesgo de ECV presenten la menopausia a una edad más temprana.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es un trastorno endocrino frecuente que afecta a mujeres jóvenes, y se caracteriza por una disfunción ovulatoria (oligomenorrea o amenorrea), hiperandrogenismo, infertilidad y resistencia a la insulina (33). No está claro si es el propio SOPQ en sí lo que confiere un riesgo elevado de ECV o si las alteraciones cardiometabólicas asociadas al síndrome son la razón de este aumento (34). Las mujeres con un SOPQ tienen un mayor riesgo de presentar las manifestaciones del síndrome metabólico consistentes en obesidad abdominal, diabetes, dislipidemia e hipertensión (35). Estos factores contribuyen a producir la disfunción endotelial, que es un marcador del riesgo de ECV, y varios estudios han indicado la presencia de anomalías de la función endotelial y de aterosclerosis subclínica en el SOPQ (36). Se ha descrito también la existencia de diferencias étnicas en el SOPQ, de tal manera que las mujeres de Asia Oriental con SOPQ son las que presentan la mayor prevalencia del síndrome metabólico, a pesar de tener un índice de masa corporal inferior y de presentar menos manifestaciones de hiperandrogenismo (37). Además del tratamiento de las irregularidades menstruales con anticonceptivos orales, se recomienda el empleo de metformina en las pacientes que presentan manifestaciones cardiometabólicas, como obesidad abdominal y resistencia a la insulina (38). Aunque la guía sobre el colesterol de 2018 no incluyó el SOPQ como factor potenciador del riesgo (4), las guías internacionales sobre el SOPQ recomiendan que en todas las mujeres con SOPQ se realice un examen de detección del

TABLA 1. Complicaciones durante el embarazo que se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular

Eventos adversos del embarazo	Definición
Trastornos hipertensivos del embarazo	Esta categoría incluye la hipertensión gestacional, la hipertensión crónica y la preeclampsia
Hipertensión gestacional	Hipertensión aparecida <i>de novo</i> (PAS \geq 140 mm Hg o PAD \geq 90 mm Hg) tras 20 semanas de gestación
Preeclampsia	Hipertensión aparecida <i>de novo</i> (PAS \geq 140 mm Hg o PAD \geq 90 mm Hg) tras 20 semanas de gestación junto con proteinuria o signos de disfunción de órganos específicos
Hipertensión crónica (preexistente)	Hipertensión presente antes de las 20 semanas de gestación
Diabetes gestacional	Intolerancia a la glucosa con inicio o primera identificación durante el embarazo
Parto prematuro	Parto antes de las 37 semanas de gestación
Parto prematuro temprano	Parto antes de las 34 semanas de gestación
Pérdida del embarazo	Aborto espontáneo o mortinato
Retraso del crecimiento intrauterino	Peso al nacer inferior al esperado para la edad de gestación, \leq centil 10

PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

riesgo de ECV, incluida una supervisión estricta de los cambios de peso cada 6 a 12 meses, y al menos una vez al año una determinación de la PA, un perfil lipídico en ayunas, un examen de detección del control de la glucemia y evaluaciones del tabaquismo y la actividad física (39). Los factores psicológicos, como la ansiedad, la depresión y los trastornos de la conducta alimentaria tienen una prevalencia elevada en el SOPQ, y las guías de práctica clínica recomiendan que los profesionales de la salud tengan en cuenta las distintas sensibilidades culturales y la estigmatización asociada al peso en las mujeres al abordar las intervenciones centradas en el estilo de vida (38).

ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA. En las mujeres es más probable la presencia de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios subyacentes que contribuyen a aumentar el riesgo de ECV, aparte de los factores de riesgo de ECV tradicionales. Trastornos como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR) tienen una prevalencia elevada en las mujeres y se asocian a una aterosclerosis acelerada, así como a una disfunción microvascular coronaria (2,40). El LES tiene una prevalencia superior en las mujeres asiáticas, afroestadounidenses, afrocaribeñas e hispanoestadounidenses, en comparación con las caucásicas. Las mujeres negras tienen una probabilidad de sufrir un LES de 2 a 4 veces superior a la de las mujeres blancas (41). La cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en el LES. En un estudio se indicó que las mujeres jóvenes con LES (de entre 35 y 44 años de edad) tenían una probabilidad de sufrir un IM más de 50 veces superior a la de las mujeres de edad similar del estudio *Framingham Offspring* (42). En la AR hay un aumento del riesgo de mortalidad por ECV del 50% en comparación con el de la población general (43). Además, están apareciendo datos que indi-

can que la duración de las exacerbaciones de la AR se asocia a un aumento del riesgo de eventos de ECV (44). En 1 estudio se ha descrito una paradoja lipídica que puso de manifiesto que los valores elevados de la velocidad de sedimentación globular y las concentraciones bajas de colesterol se asociaban a riesgo de ECV en los pacientes con AR (45). En otros estudios se ha observado que los niveles superiores de inflamación se asocian a eventos adversos importantes, a pesar de que las concentraciones de colesterol sean entre bajas y normales (46,47). El tratamiento con fármacos antiinflamatorios como las estatinas, el antagonista del receptor de interleucina-1 β canakinumab y la colchicina ha mejorado el pronóstico CV en diversas cohortes de pacientes (47-49). La puntuación de riesgo de la ACC/AHA derivada a partir de una ecuación de cohorte agrupada para estimar el riesgo de ECV aterosclerótica no incorpora estos factores de riesgo específicos de las mujeres; sin embargo, en la guía sobre el colesterol de 2018 se enumeran estos factores y se consideran factores potenciadores del riesgo que deben tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de ECV de un paciente (4).

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

HIPERTENSIÓN. La guía de ACC/AHA de 2017 sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la PA elevada proporciona una orientación limitada respecto a los factores específicos del sexo femenino en el tratamiento de la hipertensión y se centra fundamentalmente en la hipertensión durante el embarazo (3), la cual ha sido objeto de una revisión detallada en un artículo en el que se ha analizado la hipertensión a lo largo de todo el período de vida de las mujeres (50). Sin embargo, en las mujeres hay ciertos aspectos peculiares en cuanto a la prevención, epidemiología, evaluación y tratamiento de la hipertensión. Los factores de riesgo frecuentes para la hipertensión en las mujeres son los siguientes: obesidad, inactividad física, consumo elevado de sal, diabetes y consumo de alcohol superior al moderado (es decir, > 1 bebida alcohólica/día). La combinación de estos factores de riesgo se asocia a un riesgo superior de hipertensión, y la obesidad es el elemento que tiene una mayor repercusión en la incidencia de hipertensión en las mujeres (51). Dada la regulación positiva de aumento de los receptores de renina-angiotensina que se produce después de la menopausia, la restricción del consumo de sal es beneficiosa para reducir el riesgo de hipertensión. De hecho, se ha observado que la disminución del consumo de sal reduce la PA sistólica en las mujeres tanto hipertensas como no hipertensas (52). La guía de ACC/AHA de 2017 recomienda que, a poder ser, se limite el consumo de sodio a < 1500 mg/día o que como mínimo se intente

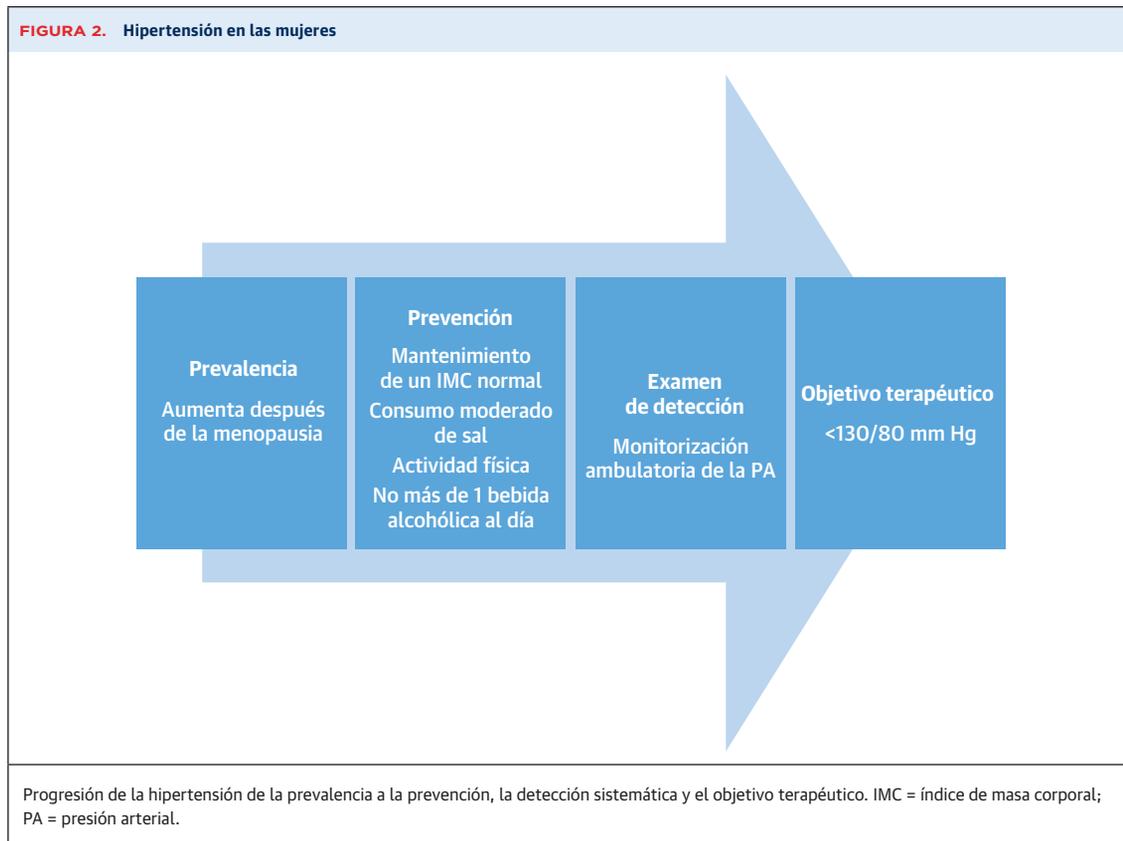
llegar a una reducción de 1000 mg/día, así como que se aumente el consumo de potasio procedente de los alimentos a como mínimo 3500 a 5000 mg/día (3); sin embargo, no hay recomendaciones específicas en función del sexo (**figura 2**).

Debe prestarse atención a la posible presencia de causas secundarias de hipertensión en las mujeres premenopáusicas. Concretamente, las mujeres suponen > 90% de los casos de displasia fibromuscular, un trastorno que afecta a un 3,3% de la población general (53). Los anticonceptivos orales combinados pueden dar lugar también a un aumento de la PA, en especial en las mujeres con un diagnóstico preexistente de hipertensión. En las mujeres premenopáusicas que necesitan tratamiento antihipertensivo es necesario también un asesoramiento sobre la posible teratogenia de la medicación, en especial si toman inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina o antagonistas de receptores de aldosterona (54).

La prevalencia de la hipertensión en las mujeres premenopáusicas tiende a ser inferior a la de los hombres de edad similar; sin embargo, la prevalencia de la hipertensión en las mujeres aumenta después de la menopausia (1).

En un reciente análisis longitudinal de la PA específico para el sexo femenino, con > 32.000 pacientes, se observó que las mujeres presentan aumentos más pronunciados de la PA que los de los hombres, y que estos aumentos se inician ya en la tercera década de la vida y persisten al aumentar la edad, incluso tras aplicar un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiometabólicos. Esto va en contra de la creencia de que las enfermedades vasculares aparecen con un retraso de 10 años o más en las mujeres en comparación con los hombres (55). Dado que la PA es un parámetro de medición sencilla y accesible indicativo del envejecimiento vascular y contribuye de manera importante a producir los futuros eventos cardiovasculares, estas observaciones podrían ayudar a explicar algunas de las diferencias observadas en la forma de presentación de la ECV entre las mujeres y los hombres, como la de la insuficiencia cardíaca diastólica (55,56).

La guía de 2017 de ACC/AHA recomienda la monitorización de la PA fuera de la consulta para confirmar y tratar la hipertensión en ambos sexos (3). Es de destacar que hay estudios que han sugerido que es probable que las mujeres posmenopáusicas presenten un patrón de PA sin *dipping* (descenso) durante la noche (que se define como una reducción de la PA durante la noche < 10%) (57). Este fenómeno explica probablemente la mayor incidencia de eventos cardiovasculares atribuidos a la PA durante la noche que se observa en las mujeres en comparación con los hombres (58), y ello sugiere que en las mujeres se podría obtener un efecto beneficioso superior del control de la PA utilizando una determinación ambulatoria de la PA en vez de la monitorización convencional.



Basándose en los resultados del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), la guía de 2017 de ACC/AHA recomienda un objetivo terapéutico de PA de 130/80 mm Hg para ambos sexos (3,59). A pesar de la mayor prevalencia de la hipertensión en las mujeres, en el estudio SPRINT se incluyó tan solo a un 36% de mujeres (59). Tiene interés señalar que las mujeres participantes en el estudio SPRINT tenían un riesgo cardiovascular inferior al de los hombres (60,61). Se llevaron a cabo dos análisis de las diferencias específicas para cada sexo entre una estrategia de reducción intensiva de la PA y una estrategia de reducción estándar de la PA en el estudio SPRINT (60,61). En uno de ellos se observó que mujeres y hombres obtenían un beneficio similar con una estrategia de reducción intensiva de la PA (60), mientras que el otro análisis indicó que en las mujeres no se obtenía un beneficio con una estrategia intensiva de reducción de la PA tras aplicar un emparejamiento en función de las diferencias iniciales en ambos grupos (61). Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que el objetivo terapéutico de la PA en las mujeres continúa sin estar bien establecido, ni siquiera tras los resultados del ensayo SPRINT (62).

Los datos de un ensayo aleatorizado sugieren que no hay una gran diferencia entre mujeres y hombres en cuanto a los eventos cardiovasculares en función de la

pauta de tratamiento antihipertensivo (63), pero parece que las mujeres podrían presentar más efectos secundarios de la medicación antihipertensiva (63,64). Tal vez los diuréticos tiazídicos sean el único tipo de fármaco claramente beneficioso en las mujeres de edad avanzada, debido a su efecto de reducción de la excreción de calcio y prevención de la osteoporosis (65).

DIABETES. Se calcula que la diabetes mellitus (DM) afecta a más de 26 millones de personas de los Estados Unidos y que 12,8 millones de ellas son mujeres, la inmensa mayoría con una DM de tipo 2 (1). Existen diferencias sorprendentes entre los sexos en cuanto a la prevalencia de la DM tipo 2 a lo largo de la vida, así como diferencias entre los sexos por lo que respecta a los eventos de ECV.

Tiene interés señalar que hay diferencias en la incidencia de la DM de tipo 2 a lo largo de la vida, de tal manera que las niñas tienen unas tasas de DM de tipo 2 en la juventud, mientras que en los varones las tasas son superiores en la parte media de la vida, y la incidencia es similar en hombres y mujeres en etapas más avanzadas de la vida (66). Es posible que el mecanismo que explica la diferencia entre los sexos se deba a diferencias en la resistencia a la insulina durante la adolescencia y la parte media de la vida, de tal manera que en las mujeres haya

una resistencia a la insulina superior durante la fase inicial de la infancia a la pubertad (66). Estas observaciones de un inicio temprano de la DM en el sexo femenino, que se traduce en un tiempo de evolución más prolongado de la enfermedad a lo largo de su vida, deben motivar una seria preocupación, dada la reciente observación del *Swedish Heart Registry* de que la mortalidad por ECV aumenta significativamente en las personas a las que se diagnostica una DM de tipo 2 antes de los 40 años de edad (67).

La diabetes multiplica por 2 el riesgo de sufrir un IM o un ictus (66). En presencia de una DM de tipo 2, la diferencia entre las tasas absolutas de ambos sexos se reduce significativamente, aunque no se elimina por completo (68,69). La cardioprotección que se da en las mujeres premenopáusicas disminuye, pues, de forma significativa con la diabetes. En una reciente revisión sistemática y metanálisis de más de 5 millones de pacientes se observó que, de forma agrupada, el riesgo relativo de mortalidad por ECV en los pacientes con DM era de 2,42 en las mujeres (IC del 95%: 2,10 a 2,78) y de 1,86 (IC del 95%: 1,70 a 2,03) en los hombres (70). También parece haber un mayor exceso de riesgo de mortalidad por ECV en las mujeres con DM en comparación con los hombres (riesgo relativo: 1,30; IC del 95%: 1,13 a 1,49; $p < 0,001$) en los análisis agrupados con ajustes múltiples, aunque había una heterogeneidad significativa entre los estudios (70). Recientemente, en el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities* se ha observado que la DM fue un factor de riesgo para la ECV, así como para la mortalidad por ECV, más potente en las mujeres afroestadounidenses que en los hombres afroestadounidenses (71). Estos resultados son similares a los observados en pacientes blancos de sexo masculino o femenino (71). Además de los eventos ateroscleróticos, el hecho de sufrir una DM aumenta la incidencia de la insuficiencia cardíaca congestiva. En el estudio *United Kingdom Biobank* realizado en 468.941 pacientes con un seguimiento de 9,0 años, las mujeres con DM de tipo 2 presentaron unas tasas de incidencia significativamente superiores de insuficiencia cardíaca (HR: 1,73; IC del 95%: 1,34 a 2,24; $p < 0,0001$) y también de mortalidad por insuficiencia cardíaca (HR: 1,92; IC del 95%: 1,25 a 2,94; $p = 0,003$) en comparación con los hombres (72). Por último, la DM aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer en un 26% en las mujeres (IC del 95%: 1,16 a 1,36) y en un 29% en los hombres (IC del 95%: 1,18 a 1,42) (70). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la asociación entre la diabetes y la mortalidad por cáncer en los pacientes diabéticos (70).

Parece haber algunos efectos de la farmacoterapia de la DM específicos al sexo. Por ejemplo, se ha descrito que los agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón-1 proporcionan un mejor control de la glucemia en los hombres que en las mujeres; sin embargo, en las mu-

jes hubo una mayor reducción del peso (73). Las tiazolidinedionas parecen producir una mejor reducción de la glucemia en las mujeres obesas, mientras que los varones no obesos respondieron mejor a las sulfonilureas (74,75). Resulta tranquilizador que el estudio EMPA-REG (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*), que mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos tratados con el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 empagliflozina, no se observara ninguna diferencia significativa entre los sexos por lo que respecta al beneficio aportado por el fármaco (76).

Dado el aumento del riesgo cardiovascular, en todos los pacientes con DM es necesaria una reducción agresiva de los factores de riesgo. Sin embargo, los estudios realizados han mostrado de manera uniforme un infradiagnóstico e infratratamiento de las mujeres en comparación con los hombres (77,78). Las mujeres con DM tienen un peor control de la PA, los lípidos y la DM en comparación con los hombres (66).

En la **tabla 2** se indican los objetivos de PA, lípidos, hemoglobina A1c y uso de antiagregantes plaquetarios para los pacientes diabéticos sin una ECV establecida. Aunque hay algunas diferencias de objetivos entre las diferentes sociedades (3,4,6,79-81) por lo que se refiere al objetivo de PA, todas coinciden en recomendar un control agresivo de los lípidos en los pacientes diabéticos. No hay diferencias entre los sexos por lo que respecta a las recomendaciones de tratamiento y los objetivos a alcanzar. Todas las sociedades están de acuerdo en que no debe realizarse un examen de detección sistemática de la EC en los pacientes asintomáticos.

TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO EN LAS MUJERES

A pesar de los avances recientes que se han producido en el tratamiento hipocolesterolemizante, en las mujeres es menos probable que en los hombres el empleo de un tratamiento con estatinas según lo recomendado en las guías. Además, en las mujeres es también más probable que el tratamiento inicial se reduzca y menos probable que se continúe prescribiendo un tratamiento con estatinas (82). La guía de 2018 de AHA/ACC sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo y la guía de 2019 de ACC/AHA sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular resaltan la importancia del control de los lípidos para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) e incluyen algunos factores potenciadores del riesgo que son específicos del sexo, para facilitar en mayor medida la identificación de las mujeres con un aumento del riesgo de ECVA (4,6). Además de las intervenciones de estilo de vida en la alimentación, el ejercicio y la reducción del peso, las guías

TABLA 2. Tratamiento del riesgo de DM y objetivos del tratamiento

	ADA (79,80)	ACC/AHA (3,4,6)	ESC (81)
HgA1c	Objetivo < 7,0%	< 7,0%	< 7,0% < 6,5% si es alcanzable sin hipoglucemia Menos estricto en pacientes de edad avanzada
HT	Objetivo de < 140/90 mm Hg Objetivo de < 130/80 mm Hg si hay riesgo alto de ECV	Objetivo de PA de < 130/80 mm Hg Iniciar tratamiento si la PA es > 130/80 mm Hg (recomendaciones específicas para la DM)	Objetivo de PAS de 130 mm Hg < 130 mm Hg si es tolerado pero no < 120 mm Hg En pacientes de edad avanzada (> 65 años) objetivo de PAS de 130-139 mm Hg Objetivo de PAD de < 80 mm Hg pero no < 70 mm Hg
LDL	< 40 años sin factores de riesgo para la ECVA – no usar estatinas < 40 años con factores de riesgo para la ECVA – estatina de alta intensidad ≥ 40 años sin factores de riesgo para la ECVA – estatina de intensidad moderada ≥ 40 años con factores de riesgo para la ECVA – estatina de intensidad alta	> 40 años de edad, estatina de intensidad moderada independientemente del riesgo de ECVA a 10 años En los pacientes con diabetes mellitus y múltiples factores de riesgo para la ECVA, es razonable prescribir un tratamiento con estatinas de alta intensidad con objeto de reducir las concentraciones de C-LDL en un 50% o más En los pacientes de 20 a 39 años de edad con DM en los que hay un tiempo de evolución prolongado (≥ 10 años de diabetes mellitus tipo 2, ≥ 20 años de diabetes mellitus tipo 1), albuminuria (≥ 30 µg de albúmina/mg de creatinina), una filtración glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min/1,73 m ² , retinopatía, neuropatía o un índice tobillo-brazo (< 0,9), puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas	Riesgo muy alto LDL < 55 mg/dl o reducción de las LDL en un 50% Riesgo alto < 70 mg/dl o reducción de las LDL en un 50% Riesgo moderado < 100 mg/dl
Ácido acetilsalicílico	DM con aumento del riesgo de ECV	No hay recomendaciones específicas para la DM	Tan solo en casos de riesgo muy alto/riesgo alto

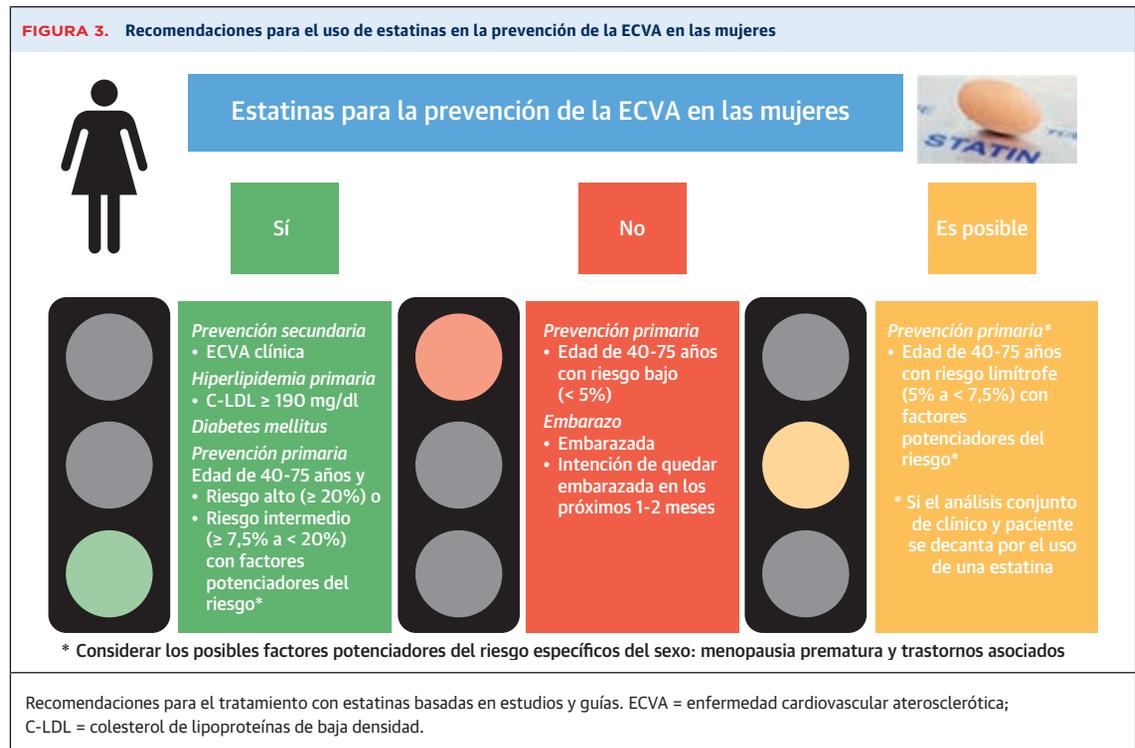
Definición de la ADA: Factores de riesgo para la ECVA – LDL ≥ 100 mg/dl, presión arterial alta, tabaquismo, enfermedad renal crónica, albuminuria y antecedentes familiares de ECVA prematura. *Definición de la ESC:* Riesgo muy alto – lesión de órgano específico o 3 o más factores de riesgo o tiempo de evolución de la DM tipo 2 > 20 años. Riesgo alto – DM de > 10 años de evolución sin lesión de órganos específicos y con cualquier otro factor de riesgo. Riesgo moderado – DM de tipo 1 y edad < 35 años, DM de tipo 2 y < 50 años de edad con DM de < 10 años de evolución sin factores de riesgo.
ACC = American College of Cardiology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; DM = diabetes mellitus; ECV = enfermedad cardiovascular; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ESC = European Society of Cardiology; HgA1c = hemoglobina HgA1c; HT = hipertensión; LDL = lipoproteínas de baja densidad; PA = presión arterial; PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

recomiendan el empleo de un tratamiento con estatinas como elemento terapéutico principal en los 4 grupos siguientes de pacientes:

1. ECVA clínica;
2. Hipercolesterolemia grave (colesterol de lipoproteínas de baja densidad [LDL] ≥ 190 mg/dl);
3. Diabetes mellitus en adultos (de entre 40 y 75 años de edad);
4. Prevención primaria en adultos de entre 40 y 75 años de edad y de alto riesgo (≥ 20%) y en algunos adultos de riesgo intermedio (≥ 7,5% a < 20%) o riesgo limítrofe (5% a < 7,5%) en función de la presencia de potenciadores del riesgo, la presencia de una puntuación de calcio arterial coronario elevada si se ha determinado, y el examen conjunto del riesgo por parte del clínico y el paciente.

El beneficio aportado por el tratamiento con estatinas ha sido ampliamente aceptado por lo que respecta a la reducción de los eventos de ECV para la prevención secundaria en ambos sexos; sin embargo, el papel del tratamiento con estatinas en la prevención primaria en las mujeres ha sido objeto de controversia a lo largo de la última década. El debate se debió en parte a una falta

de datos sólidos sobre la eficacia de las estatinas en la prevención primaria en las mujeres, debido a que estas estaban infrarrepresentadas en los ensayos controlados y aleatorizados, y ello hacía que estos estudios tuvieran una potencia estadística insuficiente para analizar adecuadamente los resultados en función del sexo. Además, los metanálisis iniciales del tratamiento con estatinas para la prevención primaria mostraron resultados contradictorios, de tal manera que algunos estudios no mostraban una reducción significativa de la mortalidad o de los eventos cardiovasculares en las mujeres (83). Después de la publicación de la guía basada en la efectividad para la prevención de la enfermedad cardiovascular en las mujeres, actualización de 2011 (2), 2 metanálisis más grandes, con la inclusión de más de 40.000 mujeres, han demostrado un beneficio del tratamiento con estatinas similar en las mujeres y en los hombres, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria, y este beneficio se observó en ambos sexos en todos los niveles de riesgo en los estudios de prevención primaria (84,85). Aunque no se identificó ninguna diferencia significativa entre los sexos por lo que respecta a los efectos adversos en estos metanálisis, son pocos los ensayos clínicos de estatinas en los que se han descrito las reacciones adversas a medica-



mentos por separado para los dos sexos. A pesar de la escasez de datos de ensayos aleatorizados, las declaraciones de consensos internacionales han aceptado que el sexo femenino es un factor de riesgo para los síntomas musculares asociados a las estatinas (86,87). En los pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas, debe realizarse un examen cuidadoso de las medicaciones concomitantes y una anamnesis detallada para identificar los factores que puedan contribuir a producir los efectos secundarios de las estatinas (86,87). Puede optarse por un cambio de estatina (hidrófila frente a lipófila), así como por una posología intermitente de estos fármacos para superar algunos de los síntomas musculares asociados a las estatinas (88).

En la actualidad no hay ninguna guía específica según el sexo para el tratamiento del colesterol en sangre mediante el empleo de estatinas. Las estatinas reducen los eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa, en ambos sexos, y debe contemplarse su empleo a las dosis recomendadas en las mujeres que cumplen los criterios de 1 de las 4 poblaciones de pacientes para las que se recomiendan en las guías (figura 3).

Será preciso investigar con mayor detalle las razones de las diferencias entre los sexos en cuanto a los parámetros de calidad a nivel del paciente y del médico, para garantizar una prevención primaria y secundaria óptima en las mujeres, dado que continúan existiendo diferencias

entre los sexos en los patrones de prescripción de estatinas y la adherencia a este tratamiento.

MUJERES CON DISLIPIDEMIA Y EMBARAZO

Las guías recomiendan que en las mujeres premenopáusicas tratadas con estatinas se suspenda la estatina de 1 a 2 meses antes de intentar quedarse embarazadas (4). Si el embarazo no ha sido planificado, debe suspenderse la administración de la estatina en cuanto se tenga noticia de él (4). Debe comentarse primero el tratamiento óptimo del colesterol mediante los hábitos saludables de estilo de vida en las mujeres embarazadas con dislipidemias (4). Se ha aprobado el empleo de secuestradores de ácidos biliares para el uso durante el embarazo.

PERSPECTIVAS FUTURAS, ESTATINAS Y EMBARAZO

Se ha venido estudiando la seguridad de la pravastatina para la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas de alto riesgo (89). Se sabe que las estatinas tienen efectos pleiotrópicos, que pueden reducir la inflamación y el estrés oxidativo, aumentar la angiogénesis, inhibir la cascada de la coagulación y proteger el endotelio (90). En la actualidad se están realizando ensayos clínicos en el ser humano para determinar si puede usar-

se una estatina hidrófila para prevenir la preeclampsia en las mujeres de alto riesgo.

TRATAMIENTOS DISTINTOS DE LAS ESTATINAS EN LAS MUJERES

La ezetimiba reduce la absorción del colesterol en el intestino delgado y es un fármaco hipolipemiante modesto pero eficaz, tanto en los hombres como en las mujeres. Concretamente, en las mujeres que presentan mialgias inducidas por las estatinas, la ezetimiba es una medicación alternativa, que no forma parte de la clase de las estatinas, para las pacientes que se considera que no toleran estos fármacos (lo cual se define por el hecho de no tolerar 2 o más estatinas y que no haya dado resultado un cambio de posología) o que requieren una reducción adicional de las LDL, además de una estatina a la dosis máxima tolerada. La ezetimiba en monoterapia proporcionará una reducción adicional de las LDL de un 18%, y su empleo como tratamiento añadido aporta una reducción de un 25% (4). El ensayo IMPROVE IT (*Ezetimibe added to Statin after Acute Coronary Syndrome*), que validó la efectividad de la ezetimiba en combinación con simvastatina, se llevó a cabo en un contexto de prevención secundaria en pacientes post-síndrome coronario agudo, de una edad media superior a 60 años y predominantemente varones. En consecuencia, la efectividad de la ezetimiba en mujeres (en especial, mujeres de mediana edad) y en un contexto de prevención primaria no se conoce tan bien (91).

Los inhibidores de la proproteína convertasa subilisinina/kexina tipo 9 (PCSK9) son anticuerpos monoclonales, y en la actualidad se comercializan en los Estados Unidos 2 preparados inyectables autorizados por la *Food and Drug Administration*. Los estudios de los eventos cardiovasculares de los inhibidores de PCSK9, con el empleo de alirocumab (ODYSSEY Outcomes [*Alirocumab and Cardiovascular Outcome after Acute Coronary Syndrome*]) y de evolocumab (FOURIER [*Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*]), demostraron que la inhibición de PCSK9 añadida a una estatina a las dosis máximas toleradas redujo de forma significativa las concentraciones de colesterol de LDL y la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (92,93). En ambos estudios hubo un menor número de mujeres que participación en los ensayos clínicos; sin embargo, en el análisis por subgrupo no se observó ninguna heterogeneidad del tratamiento en función del sexo (92,93). En el estudio OSLER-1 (*Open Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C Trial*) se evaluaron los efectos a más largo plazo del evolocumab durante el tratamiento de la hipercolesterolemia con un diseño abierto, en un período de hasta 5 años en más de 1000 pacientes que toleraron el evolocumab durante un período

de hasta 4 años (94). Las mujeres constituyeron el 53% de la cohorte y mostraron una tolerabilidad excelente del evolocumab con una tasa de abandonos anual del tratamiento del 1,4%. Aunque no se ha realizado un ensayo de prevención primaria con los inhibidores de PCSK9, estos fármacos parecen ser bien tolerados y eficaces para reducir las LDL tanto en los hombres como en las mujeres.

TRATAMIENTO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. En las mujeres con una ECVA establecida, el papel del ácido acetilsalicílico está claramente establecido; el ácido acetilsalicílico reduce los eventos vasculares posteriores alrededor un 25% (95). El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de aterotrombosis al inhibir de manera irreversible la función de las plaquetas, pero este mismo mecanismo tiene como contrapartida un aumento del riesgo de hemorragia, en especial en el tubo digestivo. En prevención primaria, el papel del ácido acetilsalicílico ha sido controvertido y el beneficio neto es menos claro para la mayor parte de las mujeres sanas. Esto se debe a que, en prevención primaria, el riesgo absoluto de eventos vasculares es inferior al que se da en prevención secundaria, pero las tasas de complicaciones (hemorragias) son comparables.

El estudio WHS (*Women's Health Study*) de 2005, que es el ensayo de prevención primaria con ácido acetilsalicílico más grande realizado, evaluó el empleo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg a días alternos) en comparación con un placebo en casi 40.000 mujeres de edad ≥ 45 años que no presentaban ECVA en la situación inicial. El estudio WHS observó que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas redujo el riesgo de ictus a lo largo de un período de seguimiento de 10 años, sin reducir en cambio el riesgo de IM; sin embargo, en las mujeres de edad ≥ 65 años, el ácido acetilsalicílico redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluido tanto el ictus isquémico como el IM (96). Un seguimiento más prolongado (de 15 años) sugirió que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas era ineficaz o nocivo en la mayor parte de las mujeres sanas, aunque es posible que aporte un beneficio en las mujeres de más de 65 años si se considera tanto el cáncer colorrectal como los eventos de ECVA (97).

Sin embargo, 3 ensayos clínicos aleatorizados más recientes, el estudio ASCEND (*Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus*), el estudio ARRIVE (*Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate risk of Cardiovascular Disease*) y el estudio ASPREE (*Effect of Aspirin of All-Cause Mortality in the Healthy Elderly*), publicados en 2018, observaron una ausencia de beneficio neto, lo cual sugirió que no debía usarse ácido acetilsalicílico de forma profiláctica en la prevención primaria ordinaria de la ECVA

(98-100). En el ensayo ASCEND se evaluó el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en comparación con el de un placebo en más de 15.000 adultos que presentaban diabetes pero no una ECVA, y se observó que el beneficio absoluto en cuanto a reducción de los eventos vasculares graves que proporcionaba el ácido acetilsalicílico se veía contrarrestado en gran parte por el aumento del riesgo de hemorragia (98). En el ensayo ARRIVE, en el que se evaluó a más de 12.000 adultos con un riesgo estimado de ECVA intermedio, no se observó ningún efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico para reducir los eventos vasculares, pero hubo un aumento del riesgo de hemorragia digestiva (99). Por último, el ensayo ASPREE realizado en más de 19.000 adultos de edad > 65 años (con un 56% de mujeres) no observó reducción alguna de los eventos cardiovasculares con el ácido acetilsalicílico, pero sí hubo un aumento del riesgo de hemorragia y del riesgo de muerte (100,101). Finalmente, en un metanálisis actualizado de 2019 se observó que el número necesario a tratar para causar una hemorragia mayor era inferior que el número necesario a tratar para prevenir un evento de ECVA (210 frente a 265), lo cual sugería que el efecto perjudicial era superior al beneficio aportado (102).

Estos resultados fueron los que guiaron la actualización de las recomendaciones sobre el uso de ácido acetilsalicílico en la guía de 2019 de ACC/AHA sobre la prevención primaria de la ECV (6). La guía de 2019 afirma que la mayor parte de personas sanas no necesitan tomar ácido acetilsalicílico, y no incluyó ninguna recomendación específica para un determinado sexo. Estas recomendaciones difieren de las de la guía previa de la AHA, que había recomendado que podía considerarse la posible conveniencia de utilizar ácido acetilsalicílico en los pacientes con un riesgo de ECVA a 10 años \geq 10%. Es posible que continúe habiendo algunos pacientes seleccionados de entre 40 y 70 años de edad con un riesgo elevado de ECVA en los que pueda aportar un beneficio el empleo de ácido acetilsalicílico si tienen un riesgo bajo de hemorragia. Cabría considerar el posible uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 a 100 mg/día) en los fumadores activos, los individuos con antecedentes familiares importantes de ECVA prematura, los que presentan un colesterol muy alto insuficientemente controlado con el tratamiento de estatinas, los que sufren una aterosclerosis subclínica con una puntuación de calcio arterial coronario (CAC) \geq 100, y en otros pacientes seleccionados con un riesgo alto de ECVA. Sin embargo, es necesario tomar estas decisiones en el contexto de un análisis del riesgo realizado conjuntamente por el clínico y el paciente. Los clínicos deben evaluar cualitativamente el riesgo de hemorragia y evitar el empleo de ácido acetilsalicílico en los pacientes de prevención primaria con antecedentes previos de sangrado digestivo, un trastorno hemorrágico conocido, hepatopatía grave, trombocitopenia, uso

concomitante de anticoagulación o de un AINE, o hipertensión no controlada.

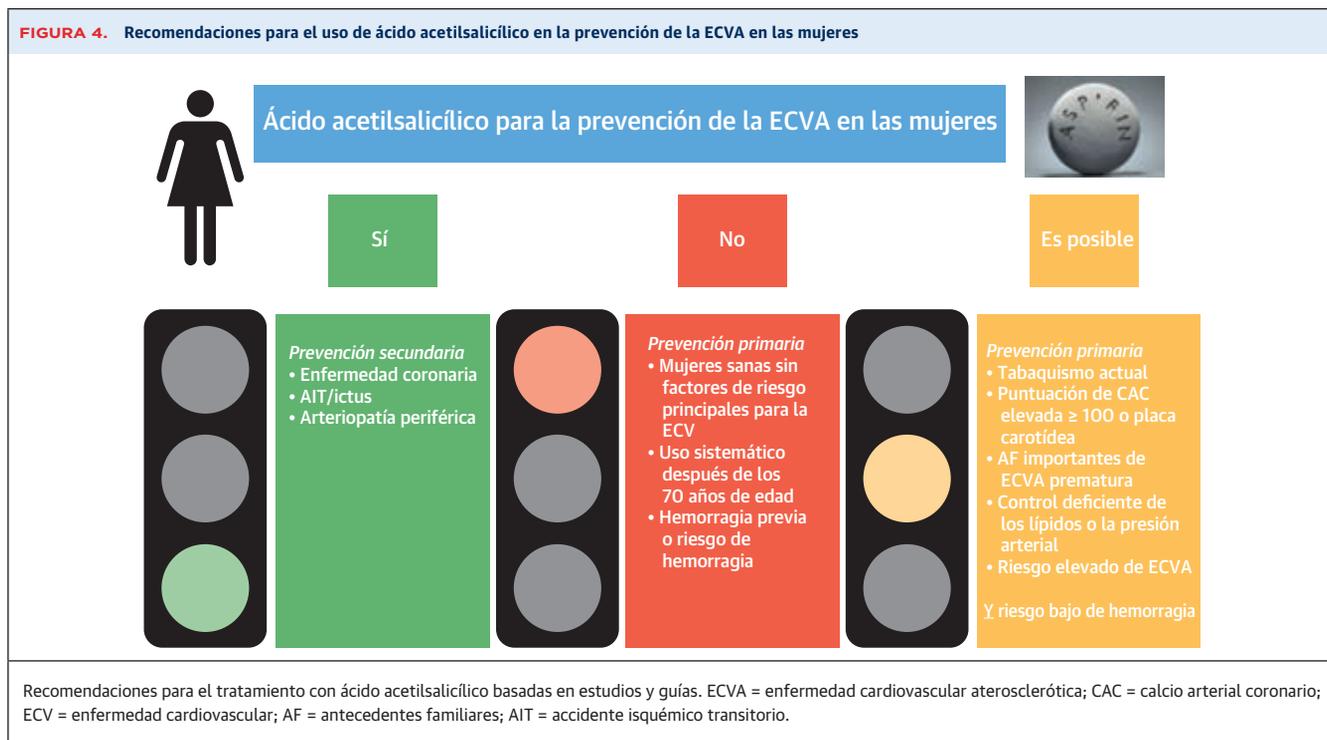
Los ensayos clínicos más recientes difieren de los anteriores, ya que en la época moderna las tasas de tabaquismo son inferiores y actualmente hay más tratamientos preventivos, incluida una mayor prevalencia del uso de estatinas y del control de la PA. El porcentaje de pacientes tratados con estatinas en los ensayos ASPREE, ARRIVE y ASCEND fue del 34%, 43% y 75%, respectivamente (98-100). La modelización en poblaciones específicas podría facilitar la identificación de aquellas en las que cabe prever obtener un beneficio neto con el empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria pero en la mayor parte de los pacientes de prevención primaria, la obtención de un beneficio es improbable (**figura 4**) (103).

PREVENCIÓN DEL ICTUS RELACIONADO CON LA FA.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto que las mujeres tienen un riesgo de ictus relacionado con la FA superior al que se da en los hombres. La razón de este mayor riesgo no está clara. Incluso tras un ajuste respecto a las diferencias en los factores de riesgo de ictus y en el tratamiento de prevención del ictus con anticoagulantes orales, las mujeres tienen un riesgo de ictus alrededor de un 20% a un 30% superior al de los varones en presencia de una FA (104,105). Como consecuencia de este mayor riesgo, el sexo femenino se incluyó en el algoritmo comúnmente utilizado de la puntuación CHA₂DS₂-VASc para la predicción del riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular (106,107).

En 2018 se publicó una declaración de consenso respecto a las diferencias entre los sexos en las arritmias elaborada por la *European Heart Rhythm Association* y respaldada por la *Heart Rhythm Society* y la *Asia Pacific Heart Rhythm Society* (108). En esa declaración se resaltaba el riesgo residual de ictus en las mujeres en comparación con los hombres con el empleo de antagonistas de la vitamina K y se recomendaba el empleo de los nuevos anticoagulantes como medicación de primera elección (109,110). En comparación con los hombres con FA, las mujeres con FA tenían una mayor gravedad del ictus y una mayor discapacidad permanente después de sufrirlo (111). La declaración resaltaba también el menor riesgo de hemorragia observado en las mujeres en comparación con los hombres con el empleo de los nuevos anticoagulantes (108). Se señalaba que, puesto que un metanálisis de los 4 nuevos anticoagulantes no mostró ninguna diferencia significativa respecto a su seguridad y eficacia en las mujeres en comparación con el uso de warfarina en dosis ajustadas, los nuevos anticoagulantes podían usarse de manera intercambiable en las mujeres en función de sus necesidades personalizadas (112).

La actualización de 2019 de la guía sobre FA de AHA/ACC/*Heart Rhythm Society* cambió la recomendación de



clase I para la anticoagulación, aumentando la puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de ≥ 2 a ≥ 3 en las mujeres y no modificó la recomendación en los hombres (puntuaciones $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de ≥ 2) (5). En la **tabla 3** se presenta una comparación de las recomendaciones de la guía estadounidense y la europea, así como de las recomendaciones europeas actualizadas (5,113). En la **tabla 4** se indican los puntos clave respecto a la fibrilación auricular en las mujeres.

No hay recomendaciones específicas para un sexo en lo relativo al uso de dispositivos de cierre o la oclusión quirúrgica del orificio de la orejuela auricular izquierda. Sin embargo, en un análisis de los datos a nivel de pacientes agrupados de los estudios PROTECT-AF (*WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation*) y PREVAIL (*Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy*), en las mujeres, el cierre de la OAI redujo significativamente la hemorragia en comparación con las pacientes tratadas con warfarina (HR: 0,17; IC del 95%: 0,074 a 0,369; $p < 0,001$) (114).

HORMONOTERAPIA MENOPÁUSICA. En este momento, la hormonoterapia menopáusica (HTM) no desempeña ningún papel en la prevención de la ECV. Esta recomendación es coherente con la declaración del *American College of Obstetrics and Gynecology* publicada en 2013 y ratificada en 2018 (115). Después de la publicación del ensayo HERS (*Heart and Estrogen/progestin Re-*

placement Study) (116) de prevención secundaria con HTM y del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) (117), un ensayo de prevención primaria de la ECV con HTM, no se recomienda el uso a largo plazo de HTM para la prevención de la ECV, ya que ninguno de los dos ensayos demostró un beneficio cardiovascular y ambos sugirieron un posible efecto nocivo.

Sin embargo, ha habido un amplio debate respecto a la «hipótesis de la cronología» para la HTM. En un análisis combinado de los 2 ensayos WHI, con estrógenos + progesterona y con estrógenos solos sin oposición, las mujeres que iniciaron una HTM en una fecha más próxima al inicio de la menopausia parecieron tener un menor riesgo de sufrir una aterosclerosis subclínica (118,119) y también un menor riesgo de desarrollar una ECV (118). Sin embargo, estos resultados no se han observado de manera uniforme en otros ensayos (120,121).

El metanálisis más reciente, de 2017, en el que se combinaron estudios similares de la HTM a largo plazo, puso de manifiesto que el aumento del riesgo que comporta la HTM es superior a todo posible beneficio por lo que respecta a la prevención de la ECV (122). Se ha mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso con la hormonoterapia para todas las formas de esta, excepto la de estrógenos transdérmicos (122). Por consiguiente, es imprescindible que, incluso las pacientes de menor edad en las que se considera la posible conveniencia del empleo de HTM para el tratamiento de los síntomas vasomo-

TABLA 3. Comparación y resumen de las recomendaciones para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular

Recomendaciones para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular			
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	ACC/AHA/HRS (5)	ESC (113)	EHRA/HRS/AP HRS (108)
0	No usar anticoagulantes	No usar antiagregantes	No usar antiagregantes
1	ACO o AAS o no usar antiagregantes (IIb)	ACO en los hombres (IIa)	ACO en los hombres (IIa)
2	ACO en los hombres (I)	ACO en los hombres (I)	ACO en los hombres (I)
≥ 3	ACO en los hombres y las mujeres (I)	ACO en los hombres y las mujeres (I)	ACO en los hombres y las mujeres (I)

AAS = ácido acetilsalicílico; ACO = anticoagulante oral; AP HRS = Asia Pacific Heart Rhythm Society; FA = fibrilación auricular; EHRA = European Heart Rhythm Association, HRS = Heart Rhythm Society; otras abreviaturas como en la tabla 2.

tores posmenopáusicos, se realice una evaluación del riesgo personal y familiar de tromboembolismo venoso.

DEPRESIÓN Y PROBLEMAS PSICOLÓGICOS EN LAS MUJERES

Hay un amplio conjunto de observaciones epidemiológicas, experimentales y clínicas que han relacionado desde hace tiempo el estrés emocional agudo y crónico y las alteraciones psicológicas, como la depresión, con perturbaciones fisiológicas del sistema cardiovascular y con el riesgo de ECV (123,124). El estrés psicosocial tiende a ser un factor de riesgo para las enfermedades cardiometabólicas más importante en las mujeres que en los hombres, no solo porque las mujeres tienen en general una mayor exposición al estrés psicosocial y a la adversidad que la de los hombres, sino también porque pueden ser más vulnerables a los efectos de estas exposiciones (125). Concretamente, la depresión, las adversidades en la fase inicial de la vida, las privaciones socioeconómicas y el trastorno por estrés postraumático (TEPT) tienen una mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres y tienden a mostrar asociaciones más sólidas con el riesgo cardiometabólico en las mujeres que en los hombres, sobre todo en las poblaciones de menor edad o con una exposición temprana (125).

La depresión afecta a aproximadamente un 7% de la población cada año, y es alrededor de 2 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (126). La depresión es un factor de riesgo reconocido para el IM incidente y la muerte de causa cardíaca (127). En las mujeres, un diagnóstico de depresión se asocia a un aumento al doble del riesgo de ECV, incluso a lo largo de un período de décadas (128,129). Aunque son pocos los estudios en los que se han examinado las diferencias en relación con el sexo del paciente, los datos existentes sugieren que la depresión puede ser un factor de riesgo especialmente potente para la ECV de inicio temprano en las mujeres (130,131).

En comparación con los hombres, las mujeres tienen una mayor exposición a las adversidades graves en la infancia, como los abusos físicos y sexuales y la falta de atención infantil, a los que se está atribuyendo de manera creciente un papel como factores de riesgo para la ECV (132). De manera similar a lo que ocurre con la depresión, la exposición a la adversidad en la fase inicial de la vida parece ser un predictor de la ECV más potente en las mujeres que en los hombres (133). Estas exposiciones tempranas son también factores predisponentes para la depresión y el TEPT, así como factores con una intensa correlación con las conductas de estilo de vida adversas.

Aunque los síntomas generales de ansiedad, medidos con diversas escalas, se han asociado a la aparición de una ECV incidente en diversos estudios, los resultados de cada uno de ellos son heterogéneos y, en general, la magnitud del efecto ha sido modesta (134). En cambio, los síntomas del TEPT, un trastorno que anteriormente se clasificaba en el grupo de los trastornos de ansiedad, se han relacionado de manera uniforme con un aumento del riesgo de ECV (135). En los Estados Unidos, el TEPT afecta a un 9,7% de las mujeres (prevalencia en el año anterior) en comparación con un 3,6% de los hombres (136). En un estudio prospectivo de mujeres, las que tenían ≥ 5 síntomas de TEPT presentaron un riesgo de cardiopatía isquémica más de 3 veces superior al de las que no tenían síntomas de TEPT, con independencia de los factores de riesgo para la ECV y de la depresión (137). En el estudio

TABLA 4. Puntos clave respecto a la FA en las mujeres

Prevención del ictus en la FA en las mujeres	(Referencia nº)	Primer autor (año)
El sexo femenino es un modificador del riesgo y la adición del sexo femenino a la puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc tiene importancia para la edad > 65 años o en presencia de ≥ 2 factores de riesgo de ictus no relacionados con el sexo.	(107)	Nielsen et al. (2018)
Las mujeres con FA tienen una mayor gravedad del ictus y una peor evolución a largo plazo por lo que respecta a la discapacidad permanente en comparación con los hombres con FA.	(108,111)	Linde et al. (2018); Martin et al. (2017)
Las mujeres con FA tienen un riesgo residual de ictus superior, incluso con el empleo de AVK bien controlados, lo cual no se observó en los ensayos controlados y aleatorizados de los nuevos anticoagulantes.	(109,110)	Sullivan et al. (2012); Pancholy et al. (2014)
Las mujeres tratadas con los nuevos anticoagulantes presentan unas tasas de hemorragia mayor inferiores a las de los hombres.	(108)	Linde et al. (2018)
No hubo diferencias significativas entre los diversos nuevos fármacos anticoagulantes por lo que respecta a la seguridad y eficacia en las mujeres.	(112)	Moseley et al. (2017)

AVK = antagonista de vitamina K; FA = fibrilación auricular.

Nurses' Health Study II, las mujeres que manifestaron sufrir ≥ 4 síntomas de TEPT tuvieron un riesgo de ECV un 60% superior; las que tenían antecedentes de un trauma pero sin síntomas de TEPT presentaron también un riesgo elevado de ECV (un 45% superior) (138).

Hay múltiples posibles mecanismos que relacionan la depresión, el TEPT, el estrés psicológico y los traumas con la ECV. Todos estos trastornos y exposiciones se asocian a conductas poco saludables, como el tabaquismo, los malos hábitos alimentarios y la inactividad física. Las alteraciones de las vías neurobiológicas de respuesta al estrés pueden desempeñar también un papel, al dar lugar a un aumento de la inflamación, disregulación crónica del sistema nervioso autónomo, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad (122). En consecuencia, la identificación y tratamiento de los factores de estrés psicosociales deben ser útiles para fomentar un estilo de vida saludable y prevenir el riesgo cardiometabólico. En la actualidad no hay guías nacionales ni recomendaciones respecto a la evaluación de estos factores en la asistencia cardiológica preventiva. Aunque el conocimiento existente sobre si las intervenciones para abordar alteraciones psicosociales y emocionales previene o no la progresión a las enfermedades cardiometabólicas es ac-

tualmente limitada, la identificación y control de estos factores deberá ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con estos trastornos, muchos de los cuales son mujeres.

CONCLUSIONES

Las mujeres tienen manifestaciones diferentes de la ECV y los estudios realizados han mostrado la existencia de diferencias entre los sexos en cuanto a su respuesta a los factores de riesgo y los tratamientos. Además, hay aspectos específicos de las mujeres, como los trastornos asociados al embarazo que aumentan el riesgo futuro, el SOPQ y las cuestiones relativas al tratamiento propias de las mujeres, que es preciso tener en cuenta al tratarlas. El conocimiento de las recomendaciones de las guías actualizadas es crucial para la toma de decisiones compartida para el tratamiento de las mujeres y los hombres, con objeto de mejorar los resultados en la ECV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Leslie Cho, 9500 Euclid Avenue JB-1, Cleveland, Ohio 44195. Correo electrónico: chol@ccf.org. Twitter: [@clevelandclinic](https://twitter.com/clevelandclinic).

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Muntner, Alonso A, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics -2019 update; a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-528.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404-23.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2199-269.
4. Grundy SM, Stone JN, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
5. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular 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;74:1376-414.
7. Minissian MB, Kilpatrick S, Eastwood J-A, et al. Association of spontaneous preterm delivery and future maternal cardiovascular disease. *Circulation* 2018;137:865-71.
8. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
9. Haas DM, Parker CB, Marsh DJ, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with hypertension 2 to 7 years postpartum. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013092.
10. Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, et al. Long-term cardiovascular risks associated with adverse pregnancy outcomes: JACC Review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2106-16.
11. ACOG practice bulletin no. 212: pregnancy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2019;133:e320-56.
12. Tooher J, Thornton C, Makris A, et al. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension* 2017;70:798-803.
13. Black MH, Zhou H, Sacks DA, et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;34:728-35.
14. Jarvie JL, Metz TD, Davis MB, et al. Short-term risk of cardiovascular readmission following a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart* 2018;104:1187-94.
15. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. *Ann Intern Med* 2018;169:224.
16. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2743-54.
17. ACOG committee opinion no. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44-52.
18. Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLOS Medicine* 2018;15:e1002488.
19. Wu P, Gulati M, Kwok CS, et al. Preterm delivery and future risk of maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007809.
20. Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, et al. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women: clinical perspective. *Circulation* 2017;135:578-89.

21. Ranthe MF, Andersen EAW, Wohlfahrt J, et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation* 2013;127:1775-82.
22. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GCS, et al. Miscarriages and future maternal CVD: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013; 99:1636-44.
23. ACOG practice bulletin no. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2019;133:e97-109.
24. Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:39-50.
25. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, et al. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension* 2012;60:437-43.
26. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395: 285-93.
27. Loussert L, Vidal F, Parant O, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2020;40:519-27.
28. Markovitz AR, Stuart JJ, Horn J, et al. Does pregnancy complication history improve cardiovascular disease risk prediction? Findings from the HUNT study in Norway. *Eur Heart J* 2019;40: 1113-20.
29. Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 1252-63.
30. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, et al. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10 Suppl 1:19-24.
31. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;11: e553-64.
32. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18 [E-pub ahead of print].
33. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;110:364-79.
34. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med* 2019 Sept 4 [E-pub ahead of print].
35. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014;102: 1444-51. e1443.
36. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119:356. e351-6.
37. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013;78:755-60.
38. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33:1602-18.
39. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:251-68.
40. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J* 2016;37: 1799-806.
41. Feldman CH, Hiraki L, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Art and Rheum* 2013;65:753-63.
42. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:227-41.
43. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59: 1690-7.
44. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016;75: 560-5.
45. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70:482-7.
46. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
47. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
48. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J* 2018;39: 3499-507.
49. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
50. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1797-813.
51. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009;302:401-11.
52. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al., for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
53. Brinza EK, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia: advances in understanding and management. *Cleve Clin J Med* 2016;83:S45-51.
54. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:407-23.
55. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020;5:19-26.
56. Wenger NK. Adverse cardiovascular outcomes for women—biology, bias, or both? *JAMA Cardiol* 2020 Jan 15 [E-pub ahead of print].
57. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Stress, menopausal status and nocturnal blood pressure dipping patterns among hypertensive women. *Can J Cardiol* 2009;25:e157-63.
58. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57:397-405.
59. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16.
60. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2018;36:904-15.
61. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, et al. Sex differences of patients with systemic hypertension (from the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]). *Am J Cardiol* 2018;122:985-93.
62. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, et al. Women, hypertension, and the systolic blood pressure intervention trial. *Am J Med* 2016;129: 1030-6.
63. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
64. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008;51:1103-8.
65. Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fracture risk in older adults: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:67-76.
66. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, et al. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 2019;62:1761-72.
67. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risk: Findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circ* 2019;139:2228-37.
68. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohort, including 775, 385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.

69. Prospective Studies Collaboration, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980,793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:538-46.
70. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med* 2019;17:136.
71. George KM, Selvin E, Pankow JS, et al. Sex differences in the associations of diabetes with cardiovascular disease outcomes among African-American and white participants in the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Am J Epidemiol* 2018;187:403-10.
72. Sillars A, Ho FK, Pell GP, et al. Sex differences in the association of risk factors for heart failure incidence and mortality. *Heart* 2020;106:203-12.
73. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:123-9.
74. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, et al. MAS-TERMIND Consortium Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care* 2018;41: 1844-53.
75. Today Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.
76. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease—an analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetologia* 2018;61:1522-7.
77. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatments, and control in the United States, 2001-2016. *Circulation* 2019;139:1025-35.
78. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes: a population-based cohort study assessing sex disparities. *Circulation* 2019;139: 2742-53.
79. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41 Suppl 1:S55-64.
80. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41: S86-104.
81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al., for the ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD: The Task Force for Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Disease of the ESC and EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
82. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12: e005562.
83. Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. *Prev Cardiol* 2010;13:84-90.
84. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, et al. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572-82.
85. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
86. Stroes E, Thompson P, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36: 1012-22.
87. Mancini GB, Baker S, Bergeron J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol* 2016; 32 Suppl 7:S35-65.
88. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic Experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.
89. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214. 720.e1-17.
90. Liao JK, Lauf U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
91. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
92. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
93. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376: 1713-22.
94. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2017;2:598-607.
95. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308: 81-106.
96. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
97. Van Kruijsdijk RC, Visseren FL, Ridker PM, et al. Individualised prediction of alternate-day aspirin treatment effects on the combined risk of cancer, cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding in healthy women. *Heart* 2015;101: 369-76.
98. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379: 1529-39.
99. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392: 1036-46.
100. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379: 1509-18.
101. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
102. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-87.
103. Selak V, Jackson R, Poppe K, et al. Predicting bleeding risk to guide aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease: a cohort study. *Ann Int Med* 2019;170:357-68.
104. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;269:182-91.
105. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28, 628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.
106. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. 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.
107. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: Should we use a CHAD2DS2-VA score rather than CHAD2DS2-VASc? *Circulation* 2018;137:832-40.
108. Linde C, Bongiorno MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20. 1565- 1565ao.
109. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, et al. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol* 2012;110:1799-802.
110. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, et al. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;113:485-90.
111. Martin RC, Burgin WS, Schabath MB, et al. Gender-specific differences for risk of disability and death in atrial fibrillation-related stroke. *Am J Cardiol* 2017;119:256-61.
112. Moseley A, Doukky R, Williams KA, et al. Indirect comparison of novel oral anticoagulants in

- women with nonvalvular atrial fibrillation. *J Women's Health* 2017;26:214-21.
- 113.** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Euro Heart J* 2016;37:2893-962.
- 114.** Price MJ, Reddy VY, Valderrabano M, et al. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1925-32.
- 115.** Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 565: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2013;121:1407-10.
- 116.** Hulley S, Grady D, Bush T, et al., for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 117.** Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al., for the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- 118.** Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- 119.** Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al., for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
- 120.** Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249-60.
- 121.** Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al., for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31.
- 122.** Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CDOO4143.
- 123.** Vaccarino V, Bremner JD. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease—A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2019: 1879-89.
- 124.** Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215-29.
- 125.** Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:297-309.
- 126.** Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50). 2015. Available at: <http://www.samhsa.gov/data/>. Accessed December 1, 2019.
- 127.** Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14: 145-55.
- 128.** O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: an 18-year longitudinal study. *J Affect Disord* 2016;196:117-24.
- 129.** Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 950-8.
- 130.** Wyman L, Crum RM, Celentano D. Depressed mood and cause-specific mortality: a 40-year general community assessment. *Ann Epidemiol* 2012;22:638-43.
- 131.** Suglia SF, Demmer RT, Wahi R, Keyes KM, Koenen KC. Depressive symptoms during adolescence and young adulthood and the development of type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2016;183:269-76.
- 132.** Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, et al. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e15-28.
- 133.** Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K, et al. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart* 2010;96:298-303.
- 134.** Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:38-46.
- 135.** Edmondson D, von Kanel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry* 2017;4:320-9.
- 136.** Kessler RC, Berglund PA, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCSR). *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- 137.** Kubzansky LD, Koenen KC, Jones C, et al. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women. *Health Psychol* 2009;28:125-30.
- 138.** Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women. *Circulation* 2015;132:251-9.

PALABRAS CLAVE eventos adversos del embarazo, ácido acetilsalicílico, fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular, diabetes gestacional

COMENTARIO EDITORIAL

Riesgo cardiovascular en la mujer: rompiendo paradigmas



Clara Saldarriaga

Clara Saldarriaga^a, MD; Lucrecia María Burgos^b, MD; Ana Laura Sauce^c, MD

Identificar las poblaciones en riesgo de presentar un evento catastrófico como la enfermedad cardiovascular (ECV) se ha convertido en una de las metas de la medicina actual. Por esta razón se han implementado múltiples guías de prevención, donde la detección y control de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y la modificación de los hábitos de vida han sido los protagonistas. A pesar de todo este gran esfuerzo, la ECV continúa siendo la causa principal de morbimortalidad, con un grupo preferido de víctimas: las mujeres (1). Las estadísticas de la organización Panamericana de la salud muestran que la ECV es la principal causa de muerte en las mujeres en América Latina, con diferencias en la prevalencia del infarto agudo de miocardio, la hipertensión arterial y el accidente cerebrovascular en las regiones del continente (2).

Esta información tan preocupante genera grandes interrogantes: ¿es correcto aplicar las mismas recomendaciones que usamos para prevenir la enfermedad en los hombres? ¿o son necesarias recomendaciones específicas por sexo, donde se considere a la mujer desde una perspectiva integral, incluyendo los factores psicosociales, con una mirada transversal a través del ciclo vital? Como respuesta a estos interrogantes, el artículo de Cho y colaboradores "Resumen de las recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer", brinda una mirada diferente sobre el riesgo cardiovascular (CV), con recomendaciones novedosas, donde se involucra la importancia de identificar las enfermedades inflamatorias, las alteraciones hormonales y los trastornos de la gestación como un elemento nuevo, al igual que los ya conocidos y bien identificados factores de riesgo tradicionales (3).

Los factores de riesgo para ECV en la mujer se pueden dividir en dos grandes grupos: aquellos que son únicos en la mujer, y los factores de riesgo tradicionales (3,4).

En el primer grupo se describen los resultados adversos del embarazo (desordenes hipertensivos del embara-

zo, diabetes mellitus gestacional, parto pretérmino, pérdida del embarazo, retraso del crecimiento intrauterino), los factores hormonales (menopausia prematura, síndrome de ovario poliquístico, terapia hormonal en la menopausia) y la enfermedad autoinmune (3-5).

Un apartado muy importante en la revisión de Cho y colaboradores (3) es la depresión y problemas psicológicos en las mujeres como factor de riesgo para ECV. La depresión se asocia con un aumento de la mortalidad después de un infarto de miocardio. Similar a la depresión, la exposición a la adversidad al principio de la vida parece ser un predictor más fuerte de ECV en mujeres que en los hombres. Debido a esto por es importante reconocer y tratar la depresión y los problemas psicológicos con el fin de ayudar a mejorar la calidad de vida de las pacientes en estas condiciones (3,4).

Estas recomendaciones replantean el paradigma de la evaluación del riesgo en la mujer, porque la investigación de ECV se ha centrado principalmente en los hombres, lo que ha llevado a una subestimación de las diferencias sexuales desde una perspectiva etiológica, diagnóstica, pronóstica y terapéutica. La información específica sobre el sexo centrado en las ECV ha aumentado considerablemente, existiendo en los últimos años un creciente interés en avanzar en el conocimiento sobre la ECV en la mujer.

La conciencia de la ECV como la principal causa de mortalidad en las mujeres ha aumentado lentamente. En 1997, solo el 30% de las mujeres estadounidenses encuestadas sabían que la ECV era la principal causa de muerte en las mujeres; Esto aumentó a 54% en 2009, manteniéndose estable en la encuesta del 2012 (6).

Las iniciativas como las campañas "Go Red for Women" de la Asociación americana del corazón (AHA), "Women at Heart" de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y "Mujeres en Rojo" en Latino América ayudan a concientizar y educar a la comunidad sobre las ECV en las mujeres. La formación de comisiones o grupos de trabajo específicos de ECV en la mujer en dife-

^aPrograma de insuficiencia cardíaca Clínica CardioVID, Universidad Pontificia Bolivariana, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia; ^bServicio de Insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y trasplante cardíaco. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Argentina; ^cDivisión de Cardiología. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

rentes sociedades científicas internacionales ayuda a generar nuevo conocimiento, foros de discusión de expertos, siendo fuente de recomendaciones y actualizaciones específicas.

A pesar de la concienciación en la comunidad, y el aumento de la información específica sobre ECV en mujeres, éstas no se traducen de forma rutinaria en la práctica y las mujeres continúan recibiendo una atención médica diferencial (7). En comparación a los hombres con similar riesgo CV global, las mujeres son menos propensas a recibir tratamiento preventivo, como el tratamiento hipolipemiante, aspirina o cambios en el estilo de vida (8). Cuando se prescriben esos medicamentos, es menos probable que el tratamiento sea agresivo o que logren las metas deseadas (9-11).

La mayoría de las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre la prevención primaria de ECV no tienen género, lo que refleja las bases de datos científicas de las que derivaron, teniendo en cuenta que las mujeres fueron infrarrepresentadas en la mayoría de los estudios (12).

Las primeras recomendaciones de prevención CV específicas para la mujer se publicaron en 1999 (13), y existía una necesidad insatisfecha de una revisión actualizada sobre recomendaciones en prevención de ECV en mujeres.

En conclusión, el artículo que comentamos expone una amplia revisión a partir de guías de práctica clínica recientes y de los principales estudios para realizar recomendaciones específicas para las mujeres respecto a prevención primaria CV. En esta actualización, se abordaron los factores de riesgo y los tratamientos que han generado controversias en los últimos años. Además, afrontaron un desafío mayor; el de explorar un panorama más diverso de disciplinas psicosociales y su relación con las ECV.

Esta nueva información es relevante para la práctica clínica. El mayor reconocimiento de la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, así como los factores de riesgo que son únicos a las mujeres, y como impactan diferencialmente a las mujeres a corto y largo plazo. Siendo imperativo que se detecten y traten estos factores de riesgo, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad futuras por ECV.

El cuidado de la salud CV de las mujeres se puede optimizar al centrar la atención en los aspectos únicos del cuidado específicos del sexo. Esperamos y alentamos un nuevo futuro en la redacción de guías de práctica clínica donde se incluyan recomendaciones específicas por género, basadas a partir de estudios con adecuado poder estadístico para poder realizar un análisis específico del sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson A et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.
- <http://www.paho.org/data/index.php/en/indicators-mortality>. Acceso Agosto 9 de 2020.
- Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(20), 2602-18.
- McKibben RA, Al Rifai M, Mathews LM, Michos ED. Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Women. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016;10:1.
- Grundy SM, Stone JN, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- Mosca, G, Hammond, H, Mochari-Greenberger, A, Towfighi, M.A. Albert. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women: Results of a 2012 American Heart Association National Survey. *Circulation*, 127 (2013), 1254-1263.
- García M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016;118(8):1273-1293. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307547
- Abuful A, Gidron Y, Henkin Y. Physicians' attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: is there a gender bias? *Clin Cardiol*. 2005 Aug; 28(8):389-93
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1; 111(4):499-510
- Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among us adults with hypertension: Data from the national health and nutrition examination survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21:789-798.
- Bird CE, Fremont AM, Bierman AS, Wickstrom S, Shah M, Rector T, Horstman T, Escarce JJ. Does quality of care for cardiovascular disease and diabetes differ by gender for enrollees in managed care plans? *Womens Health Issues*. 2007;17:131-138.
- Chou AF, Scholle SH, Weisman CS, Bierman AS, Correa-de-Araujo R, Mosca L. Gender disparities in the quality of cardiovascular disease care in private managed care plans. *Womens Health Issues*. 2007;17:120-130.
- Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology in women. *Circulation*, 99 (1999), pp. 2480-4.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Variación de la presión arterial y enfermedad cerebral subclínica



Yuan Ma, MD, PhD,^{a,b,*} Pinar Yilmaz, MD,^{b,c,*} Daniel Bos, MD, PhD,^{b,c} Deborah Blacker, MD, ScD,^{a,d}
Anand Viswanathan, MD, PhD,^e M. Arfan Ikram, MD, PhD,^b Albert Hofman, MD, PhD,^{a,b}
Meike W. Vernooij, MD, PhD,^{b,c,†} M. Kamran Ikram, MD, PhD^{b,f,†}

RESUMEN

ANTECEDENTES Una variabilidad elevada de la presión arterial (PA) puede contribuir a la aparición del ictus y la demencia, pero los mecanismos que subyacen en este efecto son en gran parte desconocidos.

OBJETIVOS En este estudio se investigó la asociación entre la variación de la PA (evaluando su magnitud y su sentido) y la presencia y progresión de la enfermedad cerebral subclínica en la población general.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a un total de 2348 participantes de edad ≥ 55 años procedentes de un estudio de cohorte prospectivo. Se determinó la PA en cada visita realizada a intervalos de 3 a 4 años a partir de 1990. Se realizaron exploraciones de resonancia magnética (RM) cerebral en todas las visitas a partir de 2005. Los autores evaluaron como parámetro principal la variación mediante la diferencia absoluta de la PA dividida por la media en 2 visitas secuenciales, tanto para la PA sistólica (PAS) como para la PA diastólica (PAD), y evaluaron también el sentido en el que se producía la variación. Se analizaron las asociaciones con ajuste multivariante entre la variación de la PA y las posteriores mediciones de los marcadores de la microangiopatía cerebral (enfermedad de vasos pequeños cerebrales), los volúmenes tisulares encefálicos y la integridad microestructural de la sustancia blanca en la RM. Se evaluaron también los cambios longitudinales de esos marcadores.

RESULTADOS Una variación grande de la PAS (tercil superior frente a tercil inferior), medida en un promedio de 7 años antes de la RM cerebral, se asoció a una mayor probabilidad de presentar hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) severas (*odds ratio* [OR]: 1,32, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,21 a 1,43), infartos lacunares (OR: 1,25; IC del 95%: 1,04 a 1,48) y microhemorragias (OR: 1,16; IC del 95%: 1,03 a 1,31). De forma análoga, esta variación se asoció a un volumen encefálico total menor y a una peor integridad microestructural de la sustancia blanca ($p < 0,001$ en todos los casos). Una variación grande de la PAS se asoció también a la progresión de las HSB (riesgo relativo [RR]: 1,14; IC del 95%: 1,02 a 1,27). Se observó una carga superior de estos marcadores de la exploración de neuroimagen tanto con los aumentos como con las disminuciones grandes de la PAS. Se observaron resultados similares para la variación de la PAD.

CONCLUSIONES Una mayor variación de la PA se asoció a una amplia gama de alteraciones estructurales cerebrales subclínicas, incluidos los marcadores de RM de microangiopatía cerebral, volúmenes tisulares encefálicos más pequeños y peor integridad microestructural de la sustancia blanca. Estas alteraciones cerebrales subclínicas podrían ser el mecanismo subyacente de la asociación entre la PA y la demencia y el ictus. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2387-99)

© 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

^aDepartment of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bDepartment of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; ^cDepartment of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; ^dDepartment of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^eDepartment of Neurology, Massachusetts General Hospital Stroke Research Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y ^fDepartment of Neurology, Erasmus MC University

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AF** = anisotropía fraccional**DM** = difusividad media**DTI** = imágenes de tensor de difusión**HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca**IC** = intervalo de confianza**MAPC** = microangiopatía cerebral (enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso)**OR** = *odds ratio***PA** = presión arterial**PAD** = presión arterial diastólica**PAS** = presión arterial sistólica**RM** = resonancia magnética**RR** = riesgo relativo

En las personas ancianas hay una elevada prevalencia de enfermedad vascular cerebral subclínica, como la microangiopatía cerebral (enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso) (1). Concretamente, la microangiopatía cerebral, que se manifiesta en diversas formas, como hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), infartos lacunares y microhemorragias en la resonancia magnética (RM), contribuye de forma importante a la aparición del ictus, el deterioro cognitivo y la demencia (2). Se ha sugerido también que la reducción de la integridad microestructural de la sustancia blanca puede ser un marcador más sensible en las exploraciones de diagnóstico por la imagen, y que puede manifestarse antes que las alteraciones macroestructurales

como las de las HSB (3). El rápido desarrollo de las técnicas de neuroimagen nos ha permitido detectar estas alteraciones cerebrovasculares *in vivo* en una fase inicial. En consecuencia, la identificación de factores de riesgo modificables asociados a estos cambios subclínicos facilitará la aplicación de intervenciones precoces para prevenir el ictus y la demencia (4).

La presión arterial (PA) alta desempeña un papel clave en la aparición del ictus, la demencia y la enfermedad cerebral subclínica (5). Sin embargo, las asociaciones positivas existentes entre el nivel de PA y el riesgo de ictus, demencia y enfermedad cerebral subclínica parecen atenuarse o invertirse en cierto modo en una fase avanzada de la vida (6-8). Nuevas evidencias sugieren que la variación de la PA a lo largo de períodos de horas, días o años puede aumentar el riesgo de ictus y demencia, más allá del efecto que tiene el nivel de la PA (9,10). La relación entre la variación de la PA y la enfermedad vascular cerebral subclínica no se ha identificado tan claramente, y los estudios previos se han visto limitados en gran parte por un tamaño muestral pequeño y por la observación de asociaciones transversales con resultados poco uniformes (11). Continúa sin estar clara la asociación

entre la variación de la PA a lo largo de un período de años y la posterior progresión de la enfermedad cerebral subclínica. Tampoco sabemos si esta presunta asociación difiere en función de que el cambio de la PA sea un aumento o una disminución. Por consiguiente, en este estudio investigamos la asociación entre la variación de la PA y la presencia y progresión de la enfermedad cerebral subclínica medidas con el empleo de marcadores estructurales en las exploraciones de neuroimagen. Evaluamos la variación de la PA entre visitas secuenciales realizadas a intervalos de un promedio de 4 años, y analizamos tanto el sentido como la magnitud de los cambios.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. El estudio forma parte del *Rotterdam Study*, un estudio de cohorte prospectivo que se inició en 1990 en Rotterdam (Países Bajos). Se ha presentado una descripción detallada de dicho estudio en otra publicación (12). De forma resumida, se reclutó a un total de 7983 participantes de edad ≥ 55 en 1990, y se añadieron otros 3011 participantes de edad ≥ 55 años en el 2000. Se llevan a cabo visitas de seguimiento cada 3 a 4 años y en todas ellas se realizan determinaciones de la PA. La RM cerebral se ha incluido en el protocolo básico del *Rotterdam Study* desde 2005, y se ha invitado a los participantes a repetir la RM durante las visitas de seguimiento cada 3 a 4 años (13). Hasta septiembre de 2015, en un total de 2680 participantes (77,3% de los 3465 individuos aptos para el estudio que fueron invitados a participar) se realizó ≥ 1 exploración de RM cerebral. En el presente estudio se incluye a todos los participantes que cumplían la totalidad de los siguientes criterios de inclusión: 1) realización de ≥ 2 visitas en las que se hubiera determinado la PA; 2) ausencia de demencia y de ictus en el momento de realizar la determinación de la PA; y 3) obtención de ≥ 1 exploración de RM cerebral después de la determinación de la PA repetida en 2 visitas. Finalmente, hubo 2348 participantes aptos para

Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. *Los Drs. Ma y Yilmaz han sido primeros autores conjuntamente. †Los Drs. Vernooij y M.K. Ikram han sido autores sénior conjuntamente. El *Rotterdam Study* es financiado por el Erasmus Medical Center and Erasmus University, Rotterdam; Netherlands Organization for the Health Research and Development (ZonMw); Research Institute for Diseases in the Elderly (RIDE); Ministerio de Educación, Cultura y Ciencia; Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes; Comisión Europea (DG XII); y la Municipalidad de Rotterdam. Este trabajo fue financiado en parte por una subvención no condicionada del Janssen Prevention Center. Los organismos financiadores no participaron en el diseño y la realización del estudio; la obtención, gestión, análisis e interpretación de los datos; la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y la decisión de presentar el manuscrito a publicación. Todos los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al 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 9 de diciembre de 2019; original revisado recibido el 3 de febrero de 2020, aceptado el 10 de marzo de 2020.

la inclusión en el presente estudio. Se evaluaron un total de 4127 exploraciones de RM de todos los participantes y la mediana del intervalo de tiempo transcurrido entre las exploraciones sucesivas fue de 3,4 años (rango intercuartílico: 2,6 a 4,4 años). Se evaluaron los cambios de los marcadores de la RM cerebral en 2 exploraciones secuenciales en 1109 participantes en los que se obtuvieron ≥ 2 exploraciones de RM (figura 1 del Suplemento).

El *Rotterdam Study* ha sido aprobado por el Comité de Ética Médica del Erasmus MC y por el Ministerio de Salud, Bienestar y Deporte de los Países Bajos (Ley de exámenes de screening WBO). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

VARIACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL. En cada visita en el centro de investigación se obtuvieron 2 lecturas de la PA en el brazo derecho, después de 5 minutos de reposo en sedestación. Se utilizó la media de las 2 determinaciones para esa visita. En cada participante hubo una mediana de 2 visitas (rango: 2 a 5 visitas) con determinaciones válidas de la PA. Se evaluó la variación de la PA en 2 visitas secuenciales cuando se realizó la última de esas 2 visitas, con el empleo de los 2 parámetros siguientes: 1) variación de la PA (véase más adelante) como parámetro de valoración principal; y 2) aumento o disminución de la PA como parámetro de valoración secundario para diferenciar el sentido en el que se producía la variación de la PA. En otra publicación se ha descrito la asociación de esta variación con el riesgo de demencia (10). Concretamente, la variación de la PA se calculó mediante la diferencia absoluta de PA dividida por la media de PA en 2 visitas secuenciales ($|diferencia|/media$). El aumento o disminución de la PA se definió como la diferencia de PA entre las 2 visitas dividida por la media ($[posterior-anterior]/media$). Con objeto de tener en cuenta las diferencias existentes en los intervalos entre las visitas, se estandarizaron ambos parámetros mediante un escalado a un porcentaje anual, partiendo del supuesto de una tasa de cambio constante entre las 2 visitas. Los dos parámetros se evaluaron como medidas repetidas, primero con una evaluación en la segunda visita utilizando la PA de las 2 primeras visitas, y luego con una actualización en la tercera visita, utilizando la PA de la segunda y tercera visitas, y así sucesivamente. Se obtuvo un total de 4410 determinaciones repetidas de la variación de la PA en 2348 participantes. Evaluamos de la misma forma la variación de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD). Dado que la variación observada en la PAS y la identificada en la PAD mostraban una alta correlación ($r = 0,60$, $p < 0,001$) y puesto que los resultados principales fueron similares, presentamos principalmente los resultados obtenidos para la variación de la PAS, tanto como variable continua como por categorías. Para la variación de la PAS por categorías, se

efectuó una división en terciles que reflejaban una variación pequeña ($< 1,4\%/año$), moderada ($1,4\%$ a $3,3\%/año$) o grande ($> 3,3\%/año$). Por lo que respecta al sentido de la variación de la PA, una disminución grande de la PAS se definió como la situada en el 20% inferior ($< -1,5\%$ al año) y un aumento grande se definió como el situado en el 20% superior ($> 3,5\%$ al año) del total de determinaciones.

PARÁMETROS DE MEDICIÓN DE LA ESTRUCTURA Y MICROESTRUCTURA CEREBRALES.

Se realizaron RM cerebrales con el empleo de un único escáner de RM de 1,5 T (GE Healthcare) aplicando un protocolo estandarizado (13) según criterios ampliamente aceptados (14). Se obtuvieron cuatro secuencias axiales de alta resolución, incluida una secuencia con ponderación T1 (*T1-weighted sequence*), una secuencia con ponderación de densidad protónica (*proton density-weighted sequence*), una secuencia de recuperación de inversión con atenuación de líquido (*fluid-attenuated inversion recovery sequence*) y una secuencia de eco con recuerdo de gradiente con ponderación T2* (*T2*-weighted gradient-recalled echo sequence*). No se utilizó ningún medio de contraste. Los volúmenes tisulares encefálicos supratentoriales, incluidos los de sustancia gris, la sustancia blanca y las HSB, se cuantificaron mediante segmentación automática del tejido encefálico y se examinaron visualmente para aplicar una corrección manual en caso necesario (13,15). El volumen de tejido encefálico total se definió como la suma del volumen de la sustancia gris, la sustancia blanca de aspecto normal y las HSB. Como marcador importante de la enfermedad de Alzheimer (16), se obtuvo también el volumen total del hipocampo (definido como la suma del hipocampo izquierdo y el derecho) mediante el procesamiento de imágenes de RM con ponderación T1 utilizando el programa FreeSurfer versión 6.0 (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, Massachusetts, Estados Unidos) (17). Por lo que respecta a los parámetros volumétricos, se excluyeron 405 (10%) de las 4127 exploraciones de RM en las que había infartos corticales supratentoriales y una segmentación deficiente. Los marcadores focales de la microangiopatía cerebral fueron valorados visualmente por médicos investigadores con la capacitación adecuada para ello (13). Concretamente, los infartos lacunares se definieron como lesiones subcorticales de ≥ 3 mm y < 15 mm con la misma intensidad de señal que la del líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias y con un borde hiperintenso en la secuencia de recuperación de inversión con atenuación para el líquido (*fluid-attenuated inversion recovery sequence*) en la región supratentorial. Las microhemorragias se definieron como áreas focales redondas u ovoidales de < 10 mm de intensidad de señal baja en las imágenes con ponderación T2*. A partir de marzo de 2006, se incluyeron en el protocolo las

TABLA 1. Características de los participantes en la situación inicial*

	Análisis de la presencia† (n = 2348)	Análisis de la progresión‡ (n = 1109)
Edad, años	61,8 ± 5,0	60,9 ± 4,4
Mujeres	55,9	52,2
Genotipo de APOE		
ε3/ε3	58,0	58,4
ε2/ε2 o ε2/ε3	14,1	14,9
ε2/ε4 o ε3/ε4	23,3	22,3
ε4/ε4	1,7	1,9
No disponible	2,9	2,5
Tabaquismo		
Nunca ha fumado	24,4	25,2
Exfumador	47,9	48,8
Fumador actual	26,3	24,7
No disponible	1,4	1,4
Peso‡		
Peso normal	36,5	37,8
Sobrepeso	47,6	46,3
Obesidad	13,5	13,6
No disponible	2,4	2,3
Antecedentes de diabetes	8,3	6,5
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	5,2	3,9
Hipertensión en la situación inicial	45,1	43,4
Tratamiento antihipertensivo en la situación inicial	19,0	17,8
PAS, mm Hg	134 ± 20	133 ± 20
PAD, mm Hg	76 ± 11	76 ± 11
Magnitud de la variación de la PAS, %/año	2,2 (1,0 a 4,0)	2,1 (1,0 a 3,8)
Aumento o disminución de la PAS, %/año	1,1 (-0,9 a 3,0)	1,1 (-0,8 a 2,9)

Los valores corresponden a media ± DE, % o mediana (rango intercuartílico). *Características en la primera visita tras la inclusión en la cohorte. † Los análisis de presencia examinan la relación entre la variación de la presión arterial (PA) y la presencia de marcadores cerebrovasculares en una visita posterior con resonancia magnética (RM), mientras que los análisis de progresión examinan la relación entre la PA y el cambio en los marcadores de la RM entre visitas sucesivas (véase el texto y la figura 2 del suplemento). ‡ El peso se evaluó según el índice de masa corporal (IMC), de tal manera que el sobrepeso se definió como un 25 ≤ IMC < 30 kg/m² y la obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m².

PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

exploraciones de imagen de tensor de difusión (DTI). Los datos se preprocesaron con el empleo de un protocolo estandarizado (18). Se evaluó la anisotropía fraccional (AF) global y la difusividad media (DM) en la sustancia blanca de aspecto normal (19). La AF mide la direccionalidad de la difusión, mientras que la DM mide la magnitud total de la difusión de agua. Un valor inferior de AF y un valor superior de DM indican una menor integridad microestructural de la sustancia blanca.

Evaluamos como parámetro principal la presencia de marcadores bien establecidos de la microangiopatía cerebral en una sola exploración de RM, y su progresión en 2 exploraciones secuenciales con un intervalo medio entre ellas de 3,4 años. La presencia de marcadores de microangiopatía cerebral incluye lo siguiente: 1) carga elevada de HSB, definida como un volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca situado dentro del cuartil superior; 2) la presencia de (≥ 1) infartos lacunares; y 3) la presen-

TABLA 2. Descripción de las exploraciones de RM y los perfiles de marcadores en ellas

Perfiles de RM	Total
Participantes	2348
Número total de exploraciones de RM	4127
Promedio de intervalo entre las exploraciones de RM, años	3,4 (2,6-4,4)
Edad en el momento de la RM, años	74 ± 7
VIC total, ml	1136 ± 112
Volúmenes tisulares encefálicos, % del VIC	
Tejido encefálico total	79,9 ± 3,8
Sustancia gris	45,6 ± 2,9
Sustancia blanca	34,3 ± 3,5
Hipocampo	0,57 ± 0,06
Marcadores de microangiopatía cerebral	
Hiperintensidades de sustancia blanca, % del VIC	0,5 (0,3-1,0)
Presencia de infartos lacunares	313 (11,8)
Presencia de microhemorragias cerebrales	750 (28,4)
Medidas de la integridad microestructural de la sustancia blanca	
Anisotropía fraccional	0,34 ± 0,02
Difusividad media, 10 ⁻³ mm ² /s	0,77 ± 0,03
Cambio en los volúmenes tisulares encefálicos, % del VIC al año	
Tejido encefálico total	-0,32 ± 0,5
Sustancia gris	-0,10 ± 0,9
Sustancia blanca	-0,23 ± 0,8
Hipocampo	-0,003 ± 0,006
Progresión de marcadores de microangiopatía cerebral	
Hiperintensidades de sustancia blanca, % del VIC al año	0,02 (0,003-0,06)
Infartos lacunares	100 (5,1)
Microhemorragias cerebrales	189 (9,6)
Cambio en la integridad microestructural de la sustancia blanca	
Cambio en la anisotropía fraccional, 10 ⁻⁶ al año	-1,3 ± 4,1
Cambio en la difusividad media (10 ⁻⁶ mm ² /s al año)	3,8 ± 6,4

Los valores corresponden a n, mediana (RIC), media ± DE o n (%), salvo que se indique lo contrario.

RM = resonancia magnética; VIC = volumen intracraneal.

cia de (≥ 1) microhemorragias. Evaluamos estos marcadores tanto con cada uno de ellos de forma individual como mediante una variable de valoración combinada (20); esta última se definió como la presencia de cualquiera de los 3 marcadores antes citados. De manera coherente con ello, se evaluó la progresión de la microangiopatía cerebral en 2 exploraciones secuenciales en los participantes en los que se realizaron 2 o más exploraciones de RM. La progresión incluye lo siguiente: 1) tasa de cambio del volumen de las HSB (es decir, los cambios volumétricos divididos por los intervalos de tiempo transcurridos entre las exploraciones sucesivas) situadas en el cuartil superior; 2) ≥ 1 infartos lacunares nuevos aparecidos en la segunda exploración; y 3) ≥ 1 microhemorragias nuevas aparecidas en la segunda exploración. De igual modo, la progresión de

estos marcadores se evaluó tanto con cada uno de ellos de forma individual como mediante una variable de valoración combinada (que se definió como la progresión en cualquiera de los 3 marcadores). Examinamos también las mediciones de la microangiopatía cerebral mediante variables continuas, como el volumen de HSB, el número de infartos lacunares y el número de microhemorragias.

Determinamos asimismo los volúmenes tisulares encefálicos, incluido el tejido encefálico total, la sustancia gris, la sustancia blanca normal y el volumen total del hipocampo. Con objeto de introducir una corrección respecto al tamaño de la cabeza, todos esos parámetros volumétricos se expresaron en forma de porcentaje del volumen intracraneal total (es decir, la suma de los volúmenes de la sustancia gris y la sustancia blanca y del líquido cefalorraquídeo). Evaluamos también la tasa de cambio de los volúmenes tisulares encefálicos (calculada mediante los cambios volumétricos divididos por los intervalos de tiempo entre las exploraciones).

Para evaluar los cambios de la sustancia blanca cerebral en la fase inicial, examinamos parámetros indicativos de la integridad microestructural de la sustancia blanca (AF global y DM) y su tasa de cambio en 2 visitas secuenciales, utilizando métodos coherentes con los empleados para los volúmenes tisulares encefálicos que se han descrito anteriormente.

OTROS PARÁMETROS. Se obtuvo información sobre las características demográficas en la primera visita. En cada visita se evaluó el tabaquismo, el índice de masa corporal, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y el uso de medicación, con el empleo de protocolos estandarizados. La hipertensión se definió como una PA en reposo superior a 140/90 mm Hg o un uso de medicación reductora de la PA. La diabetes mellitus se definió como una glucemia en ayunas de $\geq 7,0$ mmol/l o uso de medicación antidiabética. La enfermedad cardiovascular, incluido el ictus, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, se evaluó mediante entrevistas y se verificó mediante el examen de la historia clínica (12,21). Se realizó también un examen de detección de la demencia y el ictus en la situación inicial y en todas las visitas de seguimiento mediante la aplicación de protocolos estandarizados. Además, se realizó una vigilancia continuada de todos los participantes para detectar la demencia y el ictus mediante un vínculo electrónico con las historias clínicas de su práctica clínica habitual (22,23).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para examinar la asociación entre la variación de la PA y los marcadores de la RM, realizamos 2 series de análisis a los que denominaremos en adelante «análisis de presencia» y «análisis de progresión» (figura 2 del suplemento). Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada (GEE) con una matriz de correlación con autorregresión de primer orden y una va-

rianza robusta (empírica) para tener en cuenta la correlación intraindividual de las observaciones repetidas (24). El uso de valores de error estándar empíricos proporciona unas estimaciones que son robustas frente a la especificación errónea de la varianza intraindividual (25). Los modelos de GEE se aplicaron con el empleo del procedimiento GENMOD en el programa SAS. Concretamente, en los análisis de presencia se examinó la relación entre la variación de la PA y la presencia de los marcadores de RM en una visita posterior, mientras que en los análisis de progresión se examinó la relación entre la variación de la PA y la progresión (o el cambio) de los marcadores de RM entre visitas sucesivas. En ambos tipos de análisis, incluimos tan solo la variación de la PA medida en las visitas antes de la evaluación de los resultados de la RM con objeto de esclarecer el orden temporal de las asociaciones. Para el análisis de presencia se dispuso finalmente de datos de 2348 participantes con un total de 8037 pares de mediciones sucesivas y la mediana del intervalo de tiempo transcurrido entre la medición de la variación de la PA y la exploración de RM fue de 7,0 años (RIC: 5,2 a 12,5 años); para el análisis de progresión, se dispuso de datos de 1109 participantes con un total de 5585 pares de determinaciones repetidas y la mediana del intervalo de tiempo transcurrido entre la variación de la PA y la progresión de los marcadores de RM en 2 visitas secuenciales (la primera de las 2 visitas) fue de 5,0 años (RIC: 1,2 a 10,9 años). Se utilizaron funciones de asociación diferentes en los modelos de GEE según procediera: se usó una regresión logística para estimar los valores de *odds ratio* (OR) para la presencia de los marcadores de RM; se utilizó una regresión de Poisson para calcular el riesgo relativo (RR) de progresión de los marcadores de RM; se aplicó una regresión lineal para los parámetros volumétricos encefálicos en forma de puntuaciones Z.

Con objeto de introducir un control respecto a posibles factores de confusión, en los modelos finales aplicamos un ajuste para las variables de edad, sexo, genotipo de APOE, tabaquismo, peso (evaluado según el índice de masa corporal) y antecedentes de diabetes. Estas covariables se actualizaron simultáneamente con las mediciones de la variación de la PA. Para los parámetros de RM relativos a la integridad microestructural de la sustancia blanca, llevamos a cabo también otro análisis con un ajuste adicional respecto a los volúmenes de la sustancia blanca de aspecto normal y de las HSB, con objeto de evaluar la asociación independiente de los cambios macroestructurales encefálicos. Todas las covariables, excepto la edad, fueron cualitativas: para los datos no disponibles (< 10%) se añadió una categoría adicional de falta de datos. Para los parámetros expresados en categorías de variación de la PA, se tomó como grupo de referencia la categoría en la que había la variación más baja de la PA. Se realizaron pruebas de tendencia lineal mediante la inclusión de un

TABLA 3. Variación de la PAS y microangiopatía cerebral

Marcadores de la RM	Variación de la PAS (en terciles)			Valor de p para la tendencia	Variación de la PAS (como variable continua)	
	Pequeña (< 1,4%/año)	Moderada (1,4%-3,3%/año)	Grande (> 3,3%/año)		Por DE	Valor de p
Valores de <i>odds ratio</i> para la presencia de microangiopatía cerebral*						
HSB	1,00 (ref)	1,09 (1,01-1,19)	1,32 (1,21-1,43)	< 0,001	1,15 (1,11-1,20)	< 0,001
Microhemorragias	1,00 (ref)	1,09 (0,97-1,23)	1,16 (1,03-1,31)	0,017	1,07 (1,02-1,13)	0,012
Infartos lacunares	1,00 (ref)	1,06 (0,89-1,27)	1,25 (1,04-1,48)	0,017	1,07 (1,00-1,15)	0,057
Variable de valoración combinada†	1,00 (ref)	1,13 (1,02-1,25)	1,30 (1,18-1,45)	< 0,001	1,13 (1,08-1,19)	< 0,001
Valores de riesgo relativo para la progresión de la microangiopatía cerebral*						
HSB	1,00 (ref)	1,03 (0,93-1,15)	1,14 (1,02-1,27)	0,023	1,04 (1,00-1,09)	0,081
Microhemorragias	1,00 (ref)	1,11 (0,94-1,32)	1,09 (0,91-1,30)	0,339	1,05 (0,98-1,13)	0,176
Infartos lacunares	1,00 (ref)	0,91 (0,66-1,26)	1,00 (0,73-1,37)	0,970	1,08 (0,92-1,27)	0,338
Variable de valoración combinada‡	1,00 (ref)	1,04 (0,95-1,14)	1,14 (1,03-1,25)	0,008	1,04 (1,00-1,08)	0,054

Los valores corresponden a *odds ratio* o riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%). *Los análisis de presencia examinan la relación entre la variación de la PA y la presencia de marcadores cerebrovasculares en una visita posterior con RM, mientras que los análisis de progresión examinan la relación entre la PA y el cambio en los marcadores de la RM entre visitas sucesivas (véase el texto y la [figura 2 del suplemento](#)). Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. † Definido como la presencia de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), microhemorragias e infartos lacunares. ‡ Definido como la progresión de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: HSB, microhemorragias e infartos lacunares. Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

solo término ordinal en los modelos. En el caso de que hubiera una tendencia no lineal, se evaluó la curvatura con el empleo de *splines* cúbicos restringidos (26).

En nuestros análisis secundarios, para examinar la repercusión de la medicación antihipertensiva en las asociaciones observadas, estratificamos el análisis según el uso de medicación antihipertensiva durante las 2 visitas secuenciales en las que se evaluó la variación de la PA (clasificando a los pacientes en función del uso continuo, el uso intermitente o la ausencia de uso). Estratificamos también los análisis según la edad, el sexo y la hipertensión en la situación inicial, para identificar posibles modificaciones del efecto. Para determinar si las asociaciones a corto plazo diferían de las asociaciones a largo plazo, estratificamos el análisis según la ventana temporal de exposición (es decir, para la variación de la PA en un plazo de ≤ 7 [mediana] años frente a > 7 años respecto a la exploración de RM). La interacción se evaluó formalmente en una escala multiplicativa mediante la adición al modelo de un término de producto.

Se realizaron los siguientes análisis para evaluar la robustez de los resultados principales: 1) con un ajuste adicional para el nivel medio de PA. No se aplicó el ajuste en el modelo primario, ya que la variación de la PA se expresa en forma de porcentaje del nivel medio de PA, que se ha considerado el nivel de PA; y 2) con un ajuste adicional para los antecedentes de enfermedad cardiovascular y para el uso de medicación antihipertensiva.

Todas las estimaciones del efecto se presentan con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Todos los valores de p presentados son bilaterales, y se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 0,05 o

inferior, determinado por la detección de falsos resultados, tras aplicar una corrección para la realización de múltiples comparaciones (27). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc.).

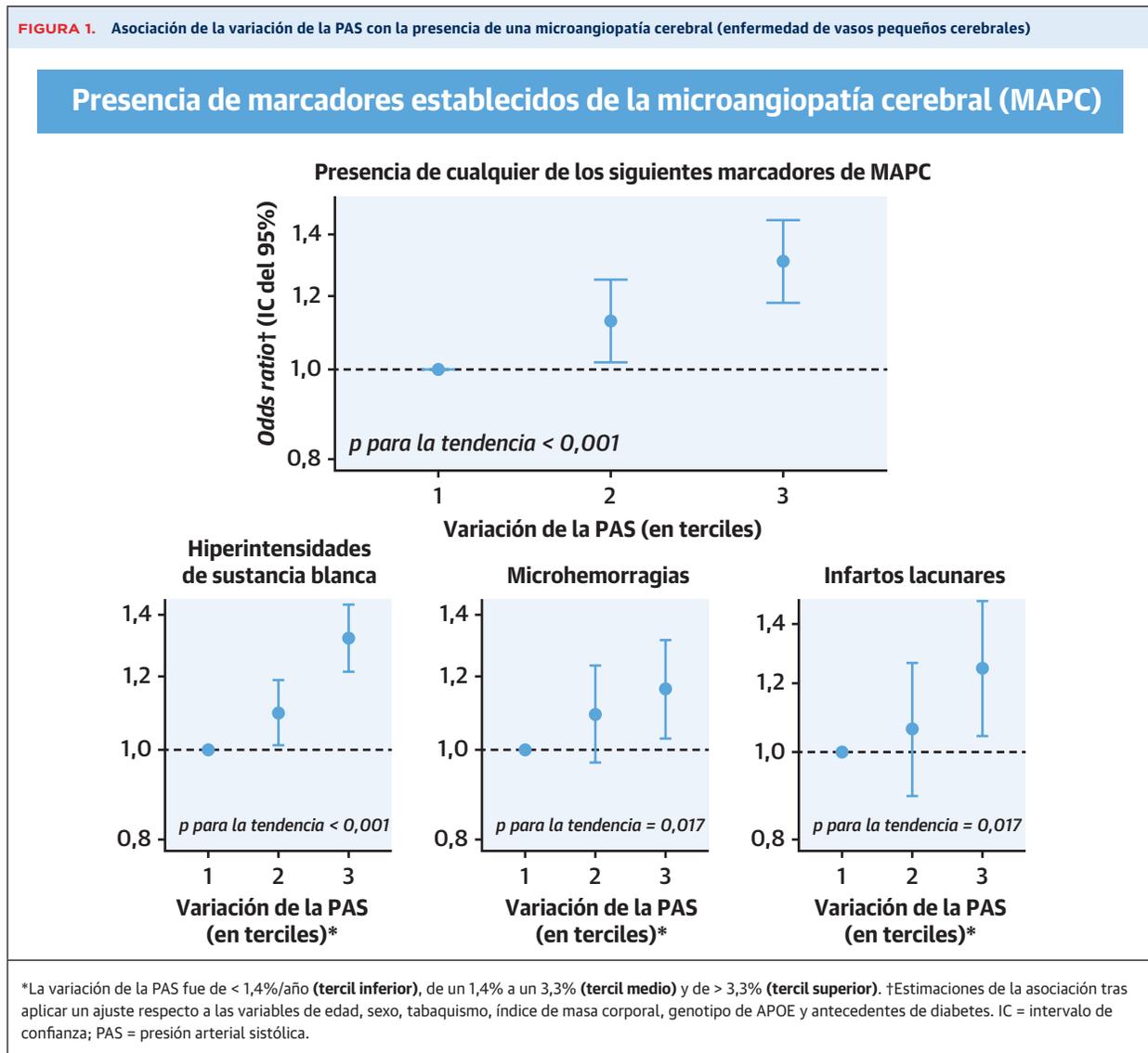
RESULTADOS

De los 2348 participantes, 1312 (55,9%) fueron mujeres y la media (DE) de edad fue de 61,8 (5,0) años. En la [tabla 1](#) se describen las características de los participantes. En la [tabla 2](#) se resumen las características de los marcadores de la RM y sus cambios en visitas secuenciales con una separación media entre ellas de 3,4 años.

VARIACIÓN DE LA PAS Y MICROANGIOPATÍA CEREBRAL.

En la [tabla 3](#) y la [figura 1](#) se muestran las asociaciones, con un ajuste multivariante, entre la variación de la PAS y la presencia de marcadores de la microangiopatía cerebral. La probabilidad de tener cualquiera de los marcadores de la microangiopatía cerebral en una exploración de RM posterior fue más alta cuando la variación de la PAS era mayor (OR para la comparación del tercil superior con el tercil inferior: 1,30, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,18 a 1,45). Se observó una asociación similar con la variación grande de la PAS para una carga elevada de HSB (OR: 1,32; IC del 95%: 1,21 a 1,43), para la presencia de microhemorragias (OR: 1,16; IC del 95%: 1,03 a 1,31) y para la presencia de infartos lacunares (OR: 1,25; IC del 95%: 1,04 a 1,48). En un análisis adicional con el empleo de parámetros de valoración continuos de estos marcadores de la RM se obtuvieron resultados coherentes, que mostraron una asociación significativa entre la

FIGURA 1. Asociación de la variación de la PAS con la presencia de una microangiopatía cerebral (enfermedad de vasos pequeños cerebrales)



variación de la PAS y el volumen de HSB o el número de infartos lacunares (p para la tendencia < 0,05 en ambos casos) y una asociación en el límite de la significación con el número de microhemorragias (tabla 1 del suplemento).

De forma coherente con ello, tal como se muestra en la tabla 3, se observó un riesgo superior de progresión de cualquiera de los marcadores de la microangiopatía cerebral cuando la variación de la PAS era grande (RR: 1,14; IC del 95%: 1,03 a 1,25). Más concretamente, una variación grande de la PAS se asoció a una progresión rápida en las HSB (RR para la comparación del tercil superior con el tercil inferior: 1,14; IC del 95%: 1,02 a 1,27), mientras que las asociaciones de la variación de la PAS con el riesgo de presentar microhemorragias incidentes e infartos lacunares incidentes no fueron estadísticamente significativas (p para la tendencia > 0,05 en ambos casos).

En la tabla 4 se resume la asociación entre el aumento o la disminución de la PAS y la presencia y la progresión de los marcadores establecidos de la microangiopatía cerebral. Las asociaciones de la variación de la PAS con la presencia de marcadores de la microangiopatía cerebral se dieron con independencia de que se tratara de un aumento o una disminución de la PAS. El sentido de las estimaciones de la asociación fue coherente para la progresión de la microangiopatía cerebral evaluada como variable combinada, así como para la progresión de las HSB y las microhemorragias, si bien ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística.

VARIACIÓN DE LA PAS Y VOLÚMENES TISULARES ENCEFÁLICOS. Tal como se muestra en la tabla 5 y la figura 2, una mayor variación de la PAS se asoció a un menor volumen tisular encefálico total, así como a los volúme-

TABLA 4. Aumento o disminución de la PAS y microangiopatía cerebral

Marcadores de la RM	Aumento o disminución de la PAS (%/año)			Valor de p para la tendencia*
	Disminución grande (< -1,5%)	Estable (-1,5% a 3,5%)	Aumento grande (> 3,5%)	
Valores de <i>odds ratio</i> para la presencia de marcadores de la microangiopatía cerebral (análisis de presencia)†				
HSB	1,28 (1,18-1,40)	1,00 (ref)	1,20 (1,11-1,30)	< 0,001
Microhemorragias	1,16 (1,03-1,32)	1,00 (ref)	1,19 (1,05-1,34)	0,003
Infartos lacunares	1,24 (1,05-1,48)	1,00 (ref)	1,15 (0,96-1,38)	0,056
Variable de valoración combinada‡	1,33 (1,19-1,47)	1,00 (ref)	1,22 (1,10-1,35)	< 0,001
Riesgo relativo para la progresión de los marcadores de microangiopatía cerebral (análisis de progresión)†				
HSB	1,12 (1,00-1,25)	1,00 (ref)	1,15 (1,03-1,28)	0,090
Microhemorragias	1,17 (1,00-1,38)	1,00 (ref)	1,11 (0,92-1,33)	0,356
Infartos lacunares	1,22 (0,90-1,65)	1,00 (ref)	0,85 (0,60-1,21)	0,662
Variable de valoración combinada§	1,14 (1,04-1,25)	1,00 (ref)	1,14 (1,04-1,25)	0,127

Los valores corresponden a *odds ratio* o riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%). * Valor de p para la tendencia no lineal. † Los análisis de presencia examinan la relación entre la variación de la PA y la presencia de marcadores cerebrovasculares en una visita posterior con RM, mientras que los análisis de progresión examinan la relación entre la PA y el cambio en los marcadores de la RM entre visitas sucesivas (véase el texto y la [figura 2 del suplemento](#)). Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. ‡ Definido como la presencia de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: HSB, microhemorragias e infartos lacunares. § Definido como la progresión de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: HSB, microhemorragias e infartos lacunares. Abreviaturas como en las [tablas 1 y 3](#).

nes de la sustancia blanca, la sustancia gris y el hipocampo (p para la tendencia < 0,05 en todos los casos), y la magnitud de la asociación fue superior para la sustancia blanca y para el hipocampo en comparación con la sustancia gris. Una mayor variación de la PAS se asoció también a una reducción más rápida de los volúmenes tisulares encefálicos totales en 2 exploraciones de RM secuenciales (valor de p para la tendencia = 0,032), mientras que las asociaciones con los cambios observados en subregiones (es decir, sustancia blanca, sustancia gris o hipocampo) fueron menos uniformes y no alcanzaron significación estadística ([tabla 5](#)). Se observaron volúmenes tisulares encefálicos menores tanto con un aumento

como con una disminución grandes de la PAS ([tabla 2 del suplemento](#)).

VARIACIÓN DE LA PAS E INTEGRIDAD MICROESTRUCTURAL DE LA SUSTANCIA BLANCA. En la [tabla 6](#) y la [figura 3](#) se muestra la asociación entre la variación de la PAS y la integridad microestructural de la sustancia blanca. Una variación mayor de la PAS se asoció tanto a una AF global inferior como a una DM superior en los modelos primarios con ajuste para variables múltiples (beta [IC del 95%] para la comparación de los terciles extremos de la variación de la PAS: -0,08 [-0,13 a -0,04] para la AF y 0,16 [0,12 a 0,20] para la DM). Tras un ajuste adicional para el volumen de sustancia blanca de aspecto normal y

TABLA 5. Asociación de la variación de la PAS con los volúmenes tisulares encefálicos

Marcadores de la RM	Variación de la PAS (en terciles)			Valor de p para la tendencia	Variación de la PAS (como variable continua)	
	Pequeña (< 1,4%/año)	Moderada (1,4%-3,3%/año)	Grande (> 3,3%/año)		Por DE	Valor de p
Volúmenes tisulares encefálicos (en forma de puntuación z)*						
Tejido encefálico total	1,00 (ref)	-0,02 (-0,05 a 0,01)	-0,20 (-0,24 a -0,17)	< 0,001	-0,10 (-0,12 a -0,09)	< 0,001
Sustancia gris	1,00 (ref)	-0,03 (-0,08 a 0,02)	-0,08 (-0,13 a -0,03)	0,004	-0,04 (-0,06 a -0,02)	< 0,001
Sustancia blanca	1,00 (ref)	-0,01 (-0,05 a 0,03)	-0,22 (-0,26 a -0,18)	< 0,001	-0,10 (-0,12 a -0,08)	< 0,001
Hipocampo	1,00 (ref)	0,00 (-0,04 a 0,03)	-0,15 (-0,18 a -0,11)	< 0,001	-0,08 (-0,09 a -0,06)	< 0,001
Cambio de los volúmenes tisulares encefálicos entre dos visitas sucesivas (en forma de puntuación z)*						
Tejido encefálico total	1,00 (ref)	-0,09 (-0,17 a -0,01)	-0,09 (-0,18 a 0,00)	0,032	-0,04 (-0,08 a -0,01)	0,024
Sustancia gris	1,00 (ref)	-0,07 (-0,15 a 0,01)	-0,01 (-0,10 a 0,08)	0,738	0,00 (-0,04 a 0,04)	0,960
Sustancia blanca	1,00 (ref)	0,03 (-0,04 a 0,10)	-0,02 (-0,10 a 0,06)	0,659	-0,01 (-0,04 a 0,02)	0,413
Hipocampo	1,00 (ref)	0,02 (-0,06 a 0,10)	-0,07 (-0,16 a 0,03)	0,175	-0,07 (-0,10 a -0,03)	< 0,001

Los valores corresponden a puntuaciones z (IC del 95%). *Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

FIGURA 2. Asociación de la variación de la PAS con los volúmenes tisulares encefálicos

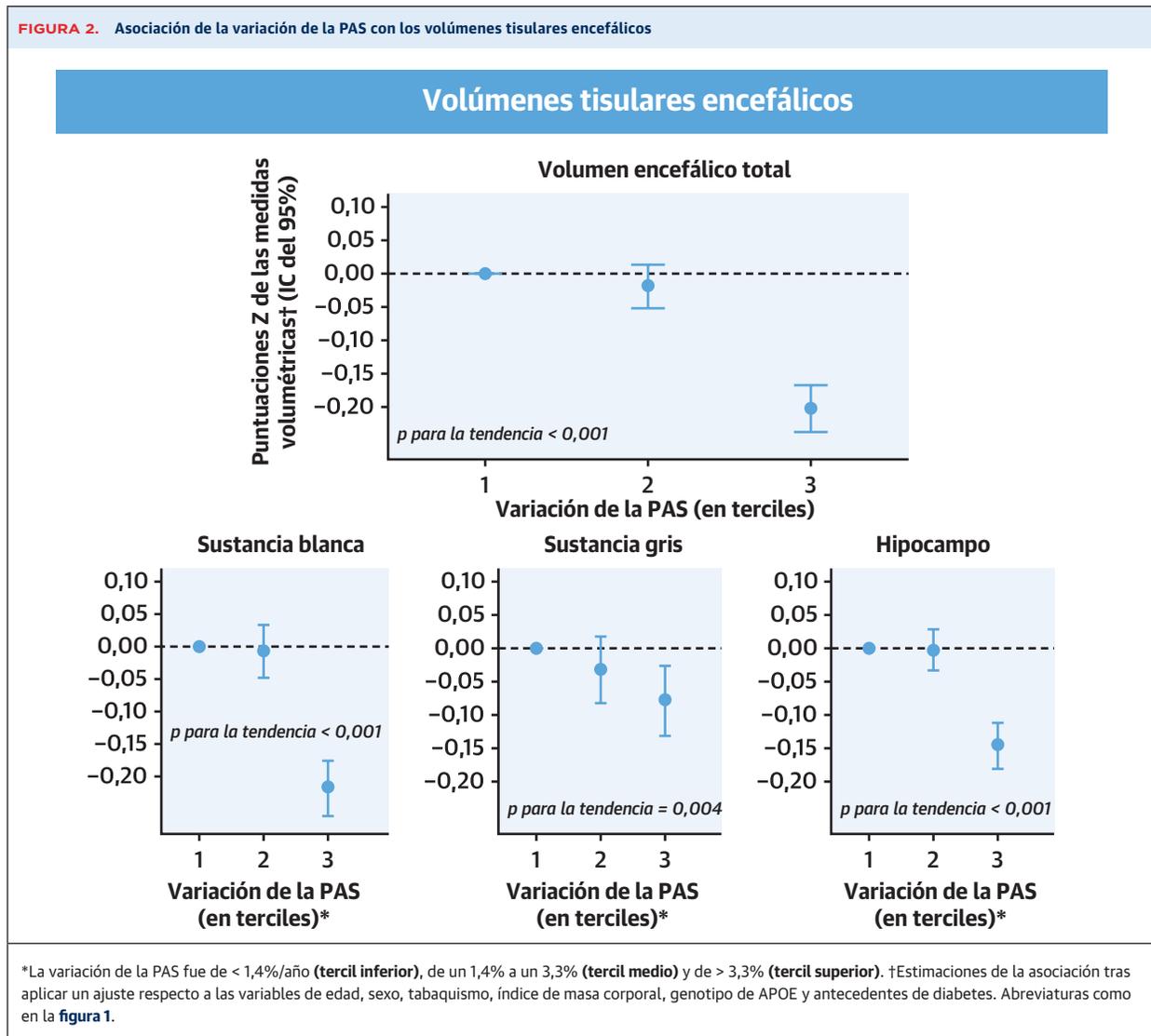
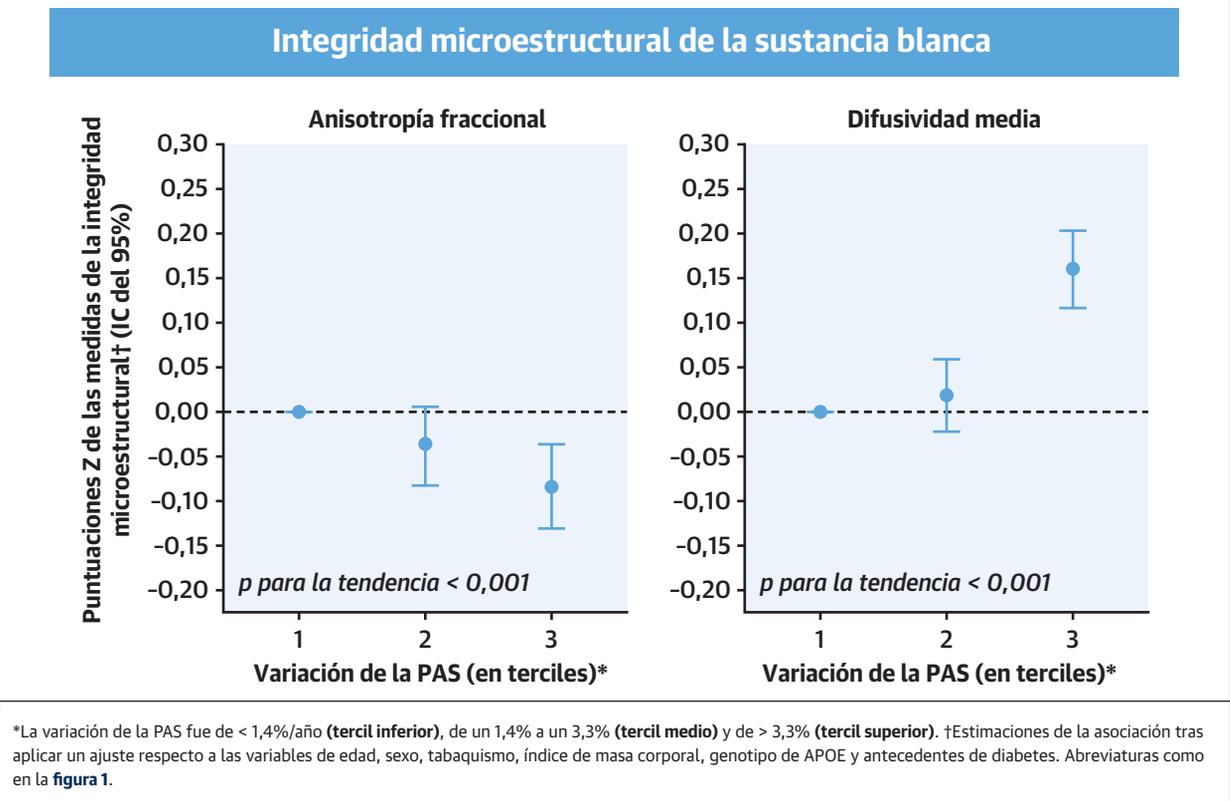


TABLA 6. Asociación de la variación de la PAS con la integridad microestructural de la sustancia blanca

Marcadores de la RM	Variación de la PAS (en terciles)			Valor de p para la tendencia	Variación de la PAS (como variable continua)	
	Pequeña (< 1,4%/año)	Moderada (1,4%-3,3%/año)	Grande (> 3,3%/año)		Por DE	Valor de p
Integridad microestructural de la sustancia blanca (en forma de puntuación z)						
Anisotropía fraccional*	1,00 (ref)	-0,04 (-0,08 a 0,01)	-0,08 (-0,13 a -0,04)	< 0,001	-0,04 (-0,06 a -0,02)	< 0,001
Difusividad media*	1,00 (ref)	0,02 (-0,02 a 0,06)	0,16 (0,12 a 0,20)	< 0,001	0,08 (0,07 a 0,10)	< 0,001
Anisotropía fraccional†	1,00 (ref)	-0,02 (-0,05 a 0,01)	-0,05 (-0,08 a -0,01)	0,006	-0,03 (-0,04 a -0,01)	< 0,001
Difusividad media†	1,00 (ref)	0,01 (-0,04 a 0,05)	0,11 (0,07 a 0,16)	< 0,001	0,06 (0,04 a 0,08)	< 0,001
Cambio de la integridad microestructural de la sustancia blanca entre dos visitas sucesivas (en forma de puntuación z)*						
Anisotropía fraccional	1,00 (ref)	-0,03 (-0,22 a 0,17)	0,00 (-0,25 a 0,24)	0,952	0,02 (-0,12 a 0,16)	0,807
Difusividad media	1,00 (ref)	0,03 (-0,15 a 0,21)	0,07 (-0,17 a 0,31)	0,566	-0,02 (-0,24 a 0,20)	0,856

* Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. † Con un ajuste adicional para el volumen de la sustancia blanca de aspecto normal y el volumen de la HSB además de las covariables para las que se ajustaron los modelos primarios. Abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

FIGURA 3. Asociación de la variación de la PAS con la integridad microestructural de la sustancia blanca

para el volumen de HSB, la asociación continuó siendo estadísticamente significativa tanto para la AF como para la DM (beta = -0,05 [-0,08 a -0,01] para la AF y beta = 0,11 [0,07 a 0,16] para la DM). Al evaluar los cambios de la AF y la DM en 2 exploraciones de RM secuenciales, se observó una atenuación sustancial de sus asociaciones con la variación de la PAS ($p > 0,05$; [tabla 6](#)). Las asociaciones con una AF inferior y con una DM superior se observaron tanto para las disminuciones como para los aumentos grandes de la PAS ([tabla 2 del suplemento](#)).

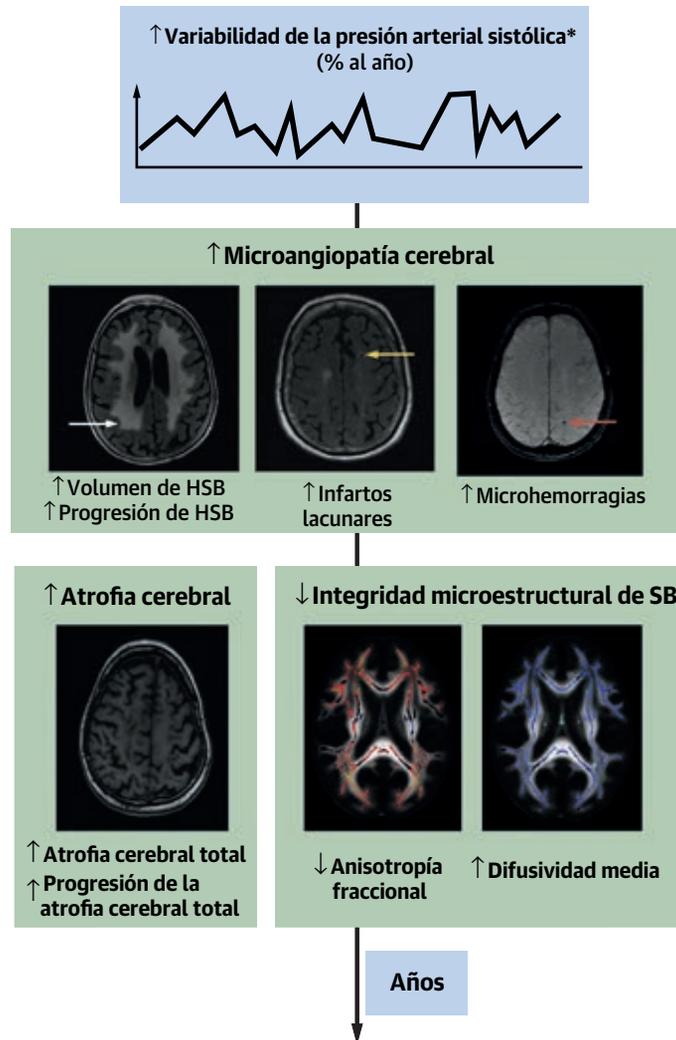
ANÁLISIS SECUNDARIOS Y DE SENSIBILIDAD. Los resultados del análisis principal no mostraron diferencias significativas en función de la medicación antihipertensiva, la edad, el sexo o la hipertensión en la situación inicial, ni tampoco según la duración del seguimiento ([figura 3 del suplemento](#)). Las asociaciones de la variación de la PAD con la presencia y con la progresión de la microangiopatía cerebral fueron similares a las observadas para la variación de la PAS y parecieron ser también más intensas ([tabla 3 del suplemento](#)). Un ajuste adicional para el nivel medio de PA produjo básicamente los mismos resultados ([tabla 4 del suplemento](#)). Los ajustes respecto a los antecedentes de enfermedad cardiovascular y respecto al uso de medicación antihipertensiva produjeron resultados similares ([tabla 5 del suplemento](#)).

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte de base poblacional formada por adultos de edad avanzada observamos que una variación grande de la PA entre determinaciones secuenciales con una separación media entre ellas de 4 años se asoció con la presencia de marcadores establecidos de la microangiopatía cerebral, con volúmenes tisulares encefálicos menores y con una peor integridad microestructural de la sustancia blanca ([ilustración central](#)). Una mayor variación de la PA se asoció también a una progresión más rápida de la HSB. Estas asociaciones fueron similares con independencia del sentido que tuviera la variación de la PA, y se observaron también tras tener en cuenta el nivel medio de PA durante el mismo periodo de tiempo, con asociaciones uniformes para la variación de la PAS y la de la PAD.

COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS. En estudios de cohorte prospectivos previos sobre la variabilidad de la PA a largo plazo y los marcadores de las exploraciones de neuroimagen se han obtenido resultados contradictorios, pero se ha tratado de estudios con un tamaño muestral pequeño y con una evidencia limitada sobre la progresión posterior de los marcadores de RM (11). Nuestro estudio examinó la asociación entre la variación

ILUSTRACIÓN CENTRAL Asociación de la variabilidad de la presión arterial sistólica con los posteriores parámetros de enfermedad cerebral subclínica en la resonancia magnética



Ma, Y. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(19):2387-99.

*Corresponde a la diferencia absoluta de la PAS dividida por la media de PAS en 2 visitas secuenciales con un intervalo medio de separación entre ellas de 4 años, estandarizada mediante un escalado al porcentaje anual. HSB = hiperintensidades de sustancia blanca; PAS = presión arterial sistólica.

de la PA y tanto la presencia como la progresión de una mayor variedad de parámetros estructurales y microestructurales encefálicos en una muestra más grande. Ello permite obtener un mejor conocimiento de la relación integrada entre la variación de la PA y la salud cerebral en especial por lo que respecta a la etiología vascular en las etapas iniciales de la demencia y el ictus. Nuestro estudio aporta también nuevas evidencias sobre la asociación entre la variación de la PA a largo plazo y la integridad microestructural de la sustancia blanca. Estos resultados son coherentes con los de un estudio previo que relacionó la mayor variación de la PAS, medida con el mismo método, con un riesgo elevado de demencia y de mortali-

dad (10). Nuestros resultados concuerdan también con el conjunto de evidencias que relacionan la variabilidad de la PA a largo plazo con el ictus, la enfermedad coronaria y la enfermedad renal (28,29).

Las observaciones de este estudio sugieren un posible efecto nocivo de la variación de la PA sobre la sustancia blanca cerebral. En primer lugar, la asociación de la variación de la PA tanto con la presencia como con la progresión de las HSB, que concuerda con lo indicado por estudios previos (11), pareció ser más pronunciada que la de los infartos lacunares y las microhemorragias. En segundo lugar, la asociación con la variación de la PA fue más intensa por lo que respecta al volumen de sustancia

blanca que para el volumen de sustancia gris, lo cual es coherente con la evidencia que indica que la sustancia blanca podría ser más vulnerable al deterioro vascular (30). En tercer lugar, la variación de la PA se asoció a una peor integridad microestructural de la sustancia blanca, incluso después de tener en cuenta el volumen de sustancia blanca total y la carga de HSB, lo cual sugiere que la variación de la PA puede contribuir a producir una lesión de la sustancia blanca antes de que haya una anomalía macroestructural en el cerebro. Las asociaciones de la variación de la PA con los cambios de estos marcadores de las exploraciones de neuroimagen mostraron una atenuación sustancial, debido posiblemente a la potencia estadística limitada en el análisis de progresión o a los intervalos de tiempo cortos entre las exploraciones de RM. Además, en nuestro estudio se observó también un perfil de enfermedad cerebral subclínica más desfavorable cuando había un aumento o una disminución grande de la PA, y esto sugiere que es la magnitud de la variación de la PA y no su sentido (es decir, aumento o disminución) lo que desempeña un papel crucial, en consonancia con lo indicado por nuestro estudio previo sobre la variación de la PA y el riesgo de demencia (10).

POSIBLES MECANISMOS. Los mecanismos subyacentes en la relación entre la variabilidad de la PA y la enfermedad vascular cerebral subclínica son en gran parte desconocidos (31). En primer lugar, una variabilidad grande de la PA podría aumentar la pulsatilidad del flujo sanguíneo y amortiguar la suavización de flujo sanguíneo a medida que progresa hacia las arterias pequeñas, en especial en los órganos muy perfundidos, como el cerebro, causando un daño en los microvasos cerebrales (32). En segundo lugar, la disfunción endotelial puede desempeñar también un papel (33). Según lo que han sugerido los estudios realizados en animales, una variabilidad grande de la PA podría inhibir la producción de óxido nítrico y causar un deterioro de la función endotelial, contribuyendo con ello a producir daños en la «unidad neurovascular» y una anomalía de la barrera hematoencefálica, que facilitarían la aparición de una microangiopatía cerebral (34). En tercer lugar, los niveles bajos y altos extremos de la PA debidos a una variabilidad excesiva de esta pueden quedar fuera de los límites que es capaz de controlar la autorregulación cerebral y contribuir a causar un daño de los vasos sanguíneos (35). Por ejemplo, una PA situada por debajo del límite inferior de la autorregulación puede conducir a una hipoperfusión y un daño isquémico cerebral asociado a ella (36), mientras que una PA situada por encima del límite superior puede causar una encefalopatía hipertensiva (37). También es posible que haya una explicación alternativa no causal. Si un deterioro cerebral subclínico causa una disfunción del sistema nervioso autónomo central, ello podría dar lugar también a una va-

riabilidad excesiva de la PA (38). Es de destacar que la variación crónica de la PA a lo largo de períodos de años puede tener unos mecanismos subyacentes diferentes de los que se dan en la variabilidad de la PA de hora a hora o de día a día (9), y será necesaria una mayor investigación al respecto.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, evaluamos la variación de la PA en 2 visitas secuenciales, utilizando para ello un método práctico y sencillo, sin modelización estadística. Este enfoque permitió reducir al mínimo el problema de la posible especificación errónea del modelo, pero puede haber un error de medición sustancial que podría llevar a una infraestimación de las asociaciones (39). En segundo lugar, los análisis de progresión se limitaron a los participantes en los que se dispuso de como mínimo 2 visitas secuenciales con exploraciones de RM; por consiguiente, es posible que haya un sesgo de supervivencia. En tercer lugar, para evaluar la progresión de las microhemorragias y los infartos lacunares, hubiera sido ideal disponer de evaluaciones en paralelo de las exploraciones de RM repetidas de cada participante, pero este proceso es muy laborioso y requiere mucho tiempo. Nuestro estudio, al evaluar la progresión mediante la comparación de mediciones realizadas en momentos diferentes y por evaluadores independientes, es propenso a una clasificación errónea no diferencial, y ello puede haber atenuado también las relaciones reales. De igual modo, es posible también un error de medición en los cambios de los parámetros volumétricos encefálicos, aunque se ha empleado un protocolo estandarizado en todas las visitas del estudio. Por último, los resultados observados para la variación de la PA a lo largo de períodos de años pueden no ser generalizables a la variabilidad en período de días o más breves.

CONCLUSIONES

Una mayor variación de la PA se asoció a la presencia de marcadores establecidos de la microangiopatía cerebral, volúmenes tisulares encefálicos más pequeños, una peor integridad microestructural de la sustancia blanca y una progresión más rápida de las HSB. Estos resultados sugieren que la variación de la PA puede desempeñar un papel importante en la etiología de los cambios cerebrales subclínicos y contribuir, por lo tanto, a la aparición del ictus y la demencia. Si la asociación observada tiene carácter causal, sugiere nuevamente que hay una oportunidad prometedora de prevenir el ictus y la demencia en una fase temprana mediante el abordaje de la variación de la PA.

AGRADECIMIENTOS Los autores desean expresar su agradecimiento a la dedicación, compromiso y contribución de los habitantes, los médicos generales y los farmacéuticos del distrito de Ommoord al *Rotterdam Study*.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Yuan Ma, Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 677 Huntington Avenue Kresge 906, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. correo electrónico: yuanma@hsph.harvard.edu. O BIEN Dr. Meike W. Vernooij, Department of Radiology & Nuclear Medicine, Erasmus MC University Medical Center, PO Box 2040 3000 CA Rotterdam, Países Bajos. correo electrónico: m.vernooi@erasmusmc.nl.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Una mayor variación de la PA a lo largo de un período de años puede contribuir a producir la

microangiopatía cerebral, volúmenes tisulares encefálicos menores y una peor integridad microestructural de la sustancia blanca, con independencia de cuál sea el nivel de la PA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: La variación de la PA puede desempeñar un papel importante en la etiología de la fase inicial del ictus y la demencia. Serán necesarios nuevos estudios para investigar si el abordaje de la variación de la PA, además del control convencional del nivel de PA, proporciona una protección adicional frente a la enfermedad vascular cerebral subclínica y, en consecuencia, frente al ictus y la demencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-8.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019;18:684-96.
- Sedaghat S, Cremers LG, de Groot M, et al. Lower microstructural integrity of brain white matter is related to higher mortality. *Neurology* 2016;87:927-34.
- Debette S, Schilling S, Duperron M, Larsson SC, Markus HS. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2018;76:81-94.
- Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013;62:810-7.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology* 2014;82:2187-95.
- Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia-association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia-association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA* 2019;322:535-45.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
- Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, et al. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2019;16:e1002933.
- Ma Y, Song A, Viswanathan A, et al. Blood pressure variability and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts. *Stroke* 2020;51:82-9.
- Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* 2017;32:807-50.
- Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. The Rotterdam Scan Study: design update 2016 and main findings. *Eur J Epidemiol* 2015;30:1299-315.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013;12:483-97.
- de Boer R, Vrooman HA, van der Lijn F, et al. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *NeuroImage* 2009;45:1151-61.
- West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;344:769-72.
- Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage* 2015;115:117-37.
- Koppelmans V, de Groot M, de Ruiter MB, et al. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. *Hum Brain Mapp* 2014;35:889-99.
- de Groot M, Cremers LG, Ikram MA, et al. White matter degeneration with aging: longitudinal diffusion MR imaging analysis. *Radiology* 2016;279:532-41.
- Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, Ikram MA, Vernooij MW. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke* 2018;49:2857-65.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA. Modifiable etiologic factors and the burden of stroke from the Rotterdam study: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001634.
- de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med* 2015;13:132.
- Wieberdink RG, Ikram MA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Trends in stroke incidence rates and stroke risk factors in Rotterdam, the Netherlands from 1990 to 2008. *Eur J Epidemiol* 2012;27:287-95.
- Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42:121-30.
- Fitzmaurice GM. *Applied longitudinal analysis*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2011.
- Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8:551-61.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995;57:289-300.
- Stevens SL, Wood S, Koshiar C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098.
- Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1375-86.
- Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1327-33.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to thera-

peutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.

32. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain* 2011;134:3398-407.

33. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3326-44.

34. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:41-53.

35. Strandgaard S, Olesen J, Skinhøj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1973;1: 507-10.

36. Jordan JD, Powers WJ. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke. *Am J Hypertens* 2012;25:946-50.

37. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med* 1992;152:938-45.

38. Convertino VA, Rickards CA, Ryan KL. Autonomic mechanisms associated with heart rate and vasoconstrictor reserves. *Clin Auton Res* 2012;22:123-30.

39. Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999;150: 341-53.

PALABRAS CLAVE presión arterial, microangiopatía cerebral (enfermedad de vasos pequeños cerebrales), enfermedad cerebrovascular, demencia, resonancia magnética, estudio de cohorte prospectivo

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

COMENTARIO EDITORIAL

Relevancia de la variabilidad de la presión arterial en la microangiopatía cerebral subclínica y en el deterioro cognitivo por enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso



Adrià Arboix

Adrià Arboix

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo vascular cerebral. Los principales órganos diana de la HTA son el cerebro, los riñones y el corazón (1,2).

Es bien conocido que la HTA es un importante factor de riesgo modificable para la enfermedad coronaria, y para el accidente cerebrovascular. Recientemente también se ha demostrado que la HTA es un factor predictor independiente para el deterioro cognitivo de tipo vascular y la demencia (3,4).

La importancia de la HTA radica en que su presencia acelera el curso clínico de la aterosclerosis y ello contribuye a aumentar la morbilidad y mortalidad cardiovascular (5).

En los ictus, la HTA representa el factor de riesgo cerebrovascular más relevante en los infartos lacunares, los infartos aterotrombóticos y en las hemorragias intracerebrales primarias. En cambio, su importancia en los infartos cerebrales de causa desconocida y en los infartos cerebrales de etiología inusual es menor (6-8).

La HTA constituye también un factor predictor independiente de recurrencia de accidente cerebrovascular, principalmente en los infartos lacunares (1,2).

La HTA crónica es el principal mecanismo relacionado con la enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso (EVCPV), microangiopatía que incluye un grupo de procesos patológicos que afectan las arterias pequeñas, las arteriolas, las vénulas y los capilares del cerebro (8).

En la neuroimagen, y principalmente en la RNM cerebral, la EVCPV se muestra en forma de infartos lacunares, lagunas silentes clínicamente, leucoaraiosis o hiperseñal de la sustancia blanca cerebral periventricular, micro-

sangrados, dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin y atrofia cerebral, alteraciones que inicialmente son subclínicas o silentes clínicamente pero que posteriormente pueden progresar y ocasionar deterioro cognitivo y demencia (9,10).

La EVCPV ocasionada por la HTA crónica representa por lo tanto una causa importante de deterioro cognitivo de tipo vascular, de demencia vascular y de demencia mixta (por coexistencia de demencia neurodegenerativa primaria y vascular) (3,4). La proporción estimada de demencia causada por la EVCPV oscila entre el 36 y el 67% (8). Por lo tanto, la causa más común de deterioro cognitivo de tipo vascular se relaciona precisamente con la EVCPV.

En los pacientes ingresados por un primer infarto cerebral de tipo lacunar y sin quejas subjetivas de déficit cognitivo se pueden encontrar alteraciones neuropsicológicas menores, principalmente trastornos en las funciones ejecutivas y disminución en la velocidad de procesamiento mental, en el 57% de los pacientes, aunque la memoria también puede verse ligeramente afectada (11-13).

Recientemente se ha observado también que la elevación continuada de la presión arterial (PA) no sería el único factor que lesionaría el cerebro, sino que existe la evidencia de que las fluctuaciones y la variabilidad de la tensión arterial (expresada como valores promedio de día y noche, día a día o visita a visita) si aumenta, incrementa el riesgo cardiovascular y la demencia. Un aumento de la variabilidad de la presión arterial de 24 horas podría contribuir también al daño cerebral relacionado con la PA y ocasionar un peor pronóstico evolutivo (14-16). Sin em-

bargo, su relación está menos estudiada y es menos clara. Sin embargo, en experimentación animal, concretamente en ratas espontáneamente hipertensas, tratamientos farmacológicos que consiguieron reducir la variabilidad de la PA también demostraron mayor protección de órganos diana (17).

En el Estudio de Rotterdam (18), un estudio de cohortes, prospectivo, poblacional iniciado en el año 1990 con más de 11.000 participantes adultos de 55 o más años de edad, con seguimiento y visitas cada 3 o 4 años, Ma y cols. confirmaron que la prevalencia de la HTA era del 45%, demostrando claramente que un incremento en las variaciones de la PA entre medidas secuenciales durante un promedio de 4 años se relaciona con la presencia de marcadores en la neuroimagen propios de EVCPV silente clínicamente, principalmente un menor volumen de tejido cerebral (incluyendo el volumen del hipocampo) y una peor integridad microestructural de la sustancia blanca cerebral, independientemente de las cifras de PA y después de controlar estadísticamente variables demográficas y clínicas relevantes como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el perfil lipídico. Asimismo, el incremento de la variación de la PA se asociaba a una más rápida progresión de la leucoaraiosis, situaciones características de un estadio precoz del deterioro cognitivo vascular subcortical y del ictus.

Parece evidente que la progresión de la leucoaraiosis se asocia con el deterioro cognitivo, pero no está bien establecida su importancia en las fases iniciales de la EVCPV, donde posiblemente la isquemia lacunar silente clínicamente tiene una mayor repercusión y trascendencia clínica (19-21).

En el estudio de Ma y cols. (18) esta variabilidad a largo término de la PA sí que se relacionaban de forma más evidente con la presencia y la progresión de la leucoaraiosis en comparación con un menor incremento de los infartos lacunares y/o las microhemorragias cerebrales.

Los datos neuro-radiológicos relacionados con la EVCPV que contribuyen a un mayor riesgo de deterioro cognitivo de tipo vascular, un síndrome neuropsicológico de progresión lenta, están bien establecidos y son: el número de infartos lacunares sintomáticos, la presencia concomitante y el número de infartos lacunares clínicamente asintomáticos o silentes, la presencia y la extensión de la leucoaraiosis o hiperseñal de la sustancia blanca periventricular, la presencia y el número de microhemorragias cerebrales, la presencia y el grado de atrofia cerebral, la presencia y el número de espacios perivasculares dilatados y la recurrencia de los accidentes cerebrovasculares isquémicos (8,22-25).

También se ha señalado que podría desempeñar un papel precoz en la patogenia de las alteraciones cognitivas en los pacientes con HTA crónica y enfermedad de pequeño vaso cerebral, la disfunción endotelial y la alte-

ración de la integridad de la barrera hematoencefálica (6,11) afectando ello la unidad neurovascular y siendo capaz de ocasionar una alteración de la autorregulación cerebral (24,25).

Las alteraciones neuropsicológicas en la EVCPV resultan de la interrupción anatómica de los bucles y circuitos cerebrales prefrontales-subcorticales ocasionados por el infarto lacunar y la leucoaraiosis. La interrupción del asa dorsolateral prefrontal-subcortical ocasionaría principalmente la característica disfunción ejecutiva del deterioro cognitivo vascular subcortical (26,27).

En la fisiopatología del daño cerebral hipertensivo, se ha desarrollado también otra hipótesis alternativa, en la cual la HTA podría desenmascarar una enfermedad de Alzheimer subclínica preexistente. La HTA podría favorecer la aparición de alteraciones neurobiológicas como la acumulación de beta-amiloide, lo que ocasionaría daño neuropatológico y, finalmente, por interacción con la edad avanzada y los factores de riesgo vascular cerebral clásicos actuando conjuntamente podrían favorecer o inclusive causar degeneración vascular cerebral, alteración mitocondrial, oxidación reducida de la glucosa y síntesis reducida de ATP. Las consecuencias de estas alteraciones bioquímicas serían la muerte neuronal y el consiguiente deterioro cognitivo y demencia (25).

Cabe remarcar que el diagnóstico precoz y el control adecuado de la tensión arterial constituyen la base racional para una estrategia terapéutica efectiva para lograr una perfusión cerebral óptima y así reducir o evitar la aparición de esta etapa inicial subclínica o de leve deterioro cognitivo que precede a la demencia (9,28). Es importante, por lo tanto, efectuar un diagnóstico y un tratamiento adecuado de la HTA porque ello permitiría preservar el rendimiento cognitivo y retrasar el deterioro vascular.

Pavlovic y cols. (28) objetivaron que la presencia de HTA se asoció con una presentación clínica y neuro-radiológica más grave en comparación con los casos sin HTA. La presencia de HTA se asoció con un mayor riesgo de deterioro cognitivo con una HR de 1,60 y una presentación neuro-radiológica más severa con mayor carga de EVCPV. Sin embargo, los autores no analizaron el papel potencial de la variabilidad de la TA.

La investigación referida a la terapia antihipertensiva en la prevención del deterioro cognitivo en pacientes con HTA es aún escasa, aunque urgentemente necesaria. Se necesitan más estudios sobre la prevención del deterioro cognitivo en la HTA. Tanto, el control cuidadoso de las cifras de tensión arterial como de su variabilidad constituyen acciones razonables e indispensables en el contexto clínico de los pacientes, teniendo en cuenta la edad y sus comorbilidades.

La relación entre HTA, EVCPV y función cognitiva permanece poco explorada en algunos subgrupos de pacien-

tes como los de edad más avanzada (80 años o mayores) que constituyen en la actualidad en los países industrializados la población de mayor riesgo de ictus y deterioro cognitivo, principalmente en el sexo femenino. Tampoco sabemos si existen rasgos diferenciales en relación al género o si los resultados que hasta el momento se disponen son extrapolables al subgrupo de pacientes jóvenes de menos de 55 años de edad.

Las diferencias existentes entre los distintos fármacos antihipertensivos en la variabilidad inter e intraindividual y su relación con el riesgo de ictus han sido objeto de análisis exhaustivo por parte de Rothwell y cols. aprovechando los datos de diferentes ensayos. Sus conclusiones refuerzan la hipótesis de que una menor variabilidad de la PA conseguida con los calcioantagonistas y los diuréticos tiazídicos frente a otros antihipertensivos, se correlaciona con una mejor protección de la patología cerebrovascular por parte de este tipo de fármacos (29,30).

Los estudios futuros deberán examinar e informar de manera clara de la presencia o asociación de rasgos específicos por sexo. El posible impacto de otros factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades, como los trastornos respiratorios relacionados con el sueño sobre el déficit cognitivo asociado con la HTA sigue siendo incierto (31). El uso de nuevas herramientas de imagen con RNM-DTI, biomarcadores y enfoques genómico-proteómicos en ensayos clínicos, ofrecen nuevas y potenciales

posibilidades de estudio sobre la importancia de la variabilidad de la PA en el deterioro cognitivo por enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso.

Parece evidente que junto a la necesidad de conseguir una reducción absoluta de las cifras de PA, el control de la variabilidad de la PA (32-34) es un aspecto prioritario en la terapia óptima antihipertensiva para obtener una adecuada protección contra la enfermedad vascular cerebral subclínica y de forma concomitante para la prevención primaria o secundaria del ictus y la demencia.

En consecuencia, es mandatorio tener presente que la variabilidad de la PA juega un rol importante en la patogenia de los cambios subclínicos cerebrales que son precursores del ictus y de la demencia vascular a través de un incremento de la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Su correcto diagnóstico y eficaz tratamiento constituyen un objetivo sanitario imprescindible y de imperiosa necesidad.

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA: Adrià Arboix MD, PhD. Unidad Cerebrovascular. Servicio de Neurología, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Viladomat 288, E-08029 Barcelona, Cataluña, España. Tel.: +34-93-4948940, fax: +34-93-4948906, e-mail: aarboix@hscor.com. <https://orcid.org/0000-0002-8512-7881>

BIBLIOGRAFIA

1. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 255-262.
2. Arboix A, Font A, Garro C, Garcia-Eroles L, Comes E, Massons J. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1392-1394.
3. Walker KA, Power M, Gottesman R. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (3): 24.
4. Jacova C, Pearce LA, Costello R, McClure LA, Holliday SL, Hart RG, Benavente OR. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012 Sep;72(3):351-62.
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018; 34: 575-584
6. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 1): 58-62
7. Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles M, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol* 2001; 8: 133-9.
8. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant* 2018; 27: 1711-1722.
9. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment. Evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke* 2012; 43: 2526-2534.
10. Smith EE. Prevention of cerebral small vessel disease. *Semin Neurol* 2017; 37: 316-325.
11. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PhB et al on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Hypertension 2016, December; 68 (6): e-67-e94 doi: 10.1161/HYP.0000000000000053.
12. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:61-70.
13. Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz D, Junqué C. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction. *J Neurol Sci* 2007; 257: 160-167.
14. Liu W, Liu R, Sun W, Peng Q, Zhang W, Xu E, Cheng Y, Ding M, Li Y, Hong Z, Wu J, Zeng J, Yao C, Huang Y, for the CASISP Study Group. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke* 2012; 43: 2916-2922.
15. Lipsanen JH, Schmidt R, Fazekas F et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology* 2012; 78: 1785-1792.
16. Kang J, Ko Y, Park JH, Kim WJ, Jang MS, Yang MH, Lee J, Lee J, Han MK, Gorelick PB, Bae HJ. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology* 2012; 79: 2018-2024.
17. Yang YL, Li-Ting Yu LT, Wu ZT, YuJG, Zhang JM, Chen QH, Bao YC, Tao X, Liu JG. Synergic Effects of Levamlodipine and Bisoprolol on Blood Pressure Reduction and Organ Protection in Spontaneously Hypertensive Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012;18: 471-474.
18. Ma Y, Yilmaz P, Bos D, Blacker D, Viswanathan A, Ikram MA et al. Blood Pressure variation and subclinical brain disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2387-2399.
19. The SPS3 study group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-515.
20. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten ECW, van der Flier WM et al. Incident lacunes influence cognitive decline: The LADIS study. *Neurology* 2011; 76: 1872-1878.

21. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D, Grau-Olivares M, Oliva Morera JC, Parra O. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study. *BMC Neurol* 2013; 13: 203.
22. Grau-Olivares M, Bartrés-Faz D, Arboix A, Soliva JC, Rovira M, Targa C et al. Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 353-361.
23. Arboix A, Roig H, Rossich R, Martínez EM, García-Eroles L. Differences between hypertensive and non-hypertensive ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2004; 11: 687-692.
24. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 961-984.
25. Arboix A. Arterial hypertension, cerebrovascular diseases and dementia. *World J Hypertens* 2011; 1: 7-9.
26. Arboix A. Lacunar infarct and cognitive decline. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1251-4.
27. Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 381-4.
28. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Trajkovic JZ, Tomic G, Cvitan E, Sternc N. Increased risk of cognitive impairment and more brain lesions in hypertensive compared to non-hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1260-1265.
29. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906-15
30. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS, on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469-80
31. Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, García-Eroles L, Montserrat JM, Massons J. Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. *J Neurol* 2009; 256: 2036-2042.
32. Iadecola C, Parikh NS. Blood pressure Ups and Downs foreshadow cerebral microangiopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2400-2402.
33. Pelegrí A, Arboix A. Blood pressure variability and cerebrovascular disease. *World J Hypertension* 2013; 3 (4): 27-31.
34. Brickman AM, Reit CZ, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, DeCarli C, Brown TR, Mayeux R. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol* 2010; 67: 564-569.

PALABRAS CLAVE Hipertensión arterial, variabilidad de la presión arterial, enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso, microangiopatía cerebral, infarto lacunar; deterioro cognitivo leve de tipo vascular, demencia

PRESENTE Y FUTURO

MEDICINA CARDIOVASCULAR Y SOCIEDAD

Consideraciones relativas al laboratorio de hemodinámica durante la pandemia del coronavirus (COVID-19)



Del Consejo de Cardiología Intervencionista del ACC y la SCAI

Frederick G.P. Welt, MD,^{a,b} Pinak B. Shah, MD,^{a,c} Herbert D. Aronow, MD, MPH,^{a,d} Anna E. Bortnick, MD, PhD,^{a,e} Timothy D. Henry, MD,^{a,f} Matthew W. Sherwood, MD, MHS,^g Michael N. Young, MD,^{a,h} Laura J. Davidson, MD,^{a,i} Sabeeda Kadavath, MD,^{a,j} Ehtisham Mahmud, MD,^k Ajay J. Kirtane, MD,^{a,l} del Consejo de Cardiología Intervencionista del *American College of Cardiology* y de la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha supuesto una enorme tensión para los sistemas de asistencia sanitaria de los países en los que ha tenido una difusión amplia, con consecuencias específicas en la práctica clínica en los laboratorios de hemodinámica. Entre estas consecuencias se encuentra

la forma en la que podríamos modificar la práctica clínica en los pacientes cardíacos habituales, los pacientes en los que se sospecha la presencia de la COVID-19 y los pacientes con COVID-19 que presentan trastornos cardíacos no relacionados con ella o manifestaciones cardíacas de la propia enfermedad. Conviene resaltar que se

Las opiniones expresadas en este artículo por el Consejo de Cardiología Intervencionista del *American College of Cardiology* no reflejan necesariamente las opiniones del *Journal of the American College of Cardiology* o del *American College of Cardiology*.

^aAmerican College of Cardiology Interventional Cardiology Sectional Leadership Council, Washington, DC; ^bCardiovascular Division, University of Utah Health, Salt Lake City, Utah; ^cDivision of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^dDivision of Cardiology, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; ^eDivision of Cardiology, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; ^fThe Carl and Edyth Lindner Center for Research and Education, The Christ Hospital, Cincinnati, Ohio; ^gDivision of Cardiology, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, Virginia; ^hCardiology Division, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire; ⁱDivision of Cardiology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ^jDepartment of Cardiovascular Medicine, University of Arkansas for Medical Science, Little Rock, Arkansas; ^kDivision of Cardiovascular Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California; y ^lDivision of Cardiology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center/NewYork-Presbyterian Hospital, Nueva York, Nueva York. El Dr. Welt ha sido investigador principal de un centro en un ensayo multicéntrico patrocinado por Medtronic; y ha recibido compensaciones de Medtronic por la participación en un consejo asesor. El Dr. Shah ha recibido compensaciones como mentor de Edwards Lifesciences; y ha recibido subvenciones de formación de Edwards, Medtronic y Abbott; y la esposa del Dr. Shah es empleada de ThermoFisher Scientific. El Dr. Aronow tiene una relación económica con Silk Road Medical. El Dr. Sherwood ha recibido pagos por consultoría de Medtronic. El Dr. Mahmud ha recibido pagos por consultoría de Abiomed, Medtronic y Boston Scientific; tiene intereses accionariales en Abiomed; es el investigador principal nacional del estudio Precision GRX patrocinado por Corindus; y es investigador principal de un centro en ensayos multicéntricos patrocinados por CSI y Abbot Vascular. La Dra. Bortnick ha sido investigadora principal de un centro en ensayos multicéntricos patrocinados por Abbott, AstraZeneca, Sanofi y CSL-Behring, en los que su centro recibió compensaciones; ha recibido honorarios de ClearView Healthcare Partners; y ha recibido el American Heart Association Mentored and Clinical Population Research Award (17MCPRP33630098) y la subvención 1K23HL146982-01A1 del National Heart, Lung, and Blood Institute. El Dr. Kirtane ha recibido financiación institucional para la Columbia University y/o la Cardiovascular Research Foundation por parte de Medtronic, Boston Scientific, Abbott Vascular, Abiomed, CSI, Philips y ReCor Medical (personal: honorarios por formación médica continuada/congresos y viajes/manutención solamente). 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 15 de marzo de 2020; aceptado el 16 de marzo de 2020.



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

trata de una situación dinámica en la que los datos existentes son limitados. Además, las circunstancias locales pueden tener diferencias considerables. La finalidad de esta declaración conjunta del Consejo de Cardiología Intervencionista del *American College of Cardiology* (ACC) y de la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* (SCAI) es analizar las dificultades con las que se enfrenta el personal de laboratorio de hemodinámica durante este tiempo.

Aunque para la mayoría de nosotros se trata de un territorio nuevo, debe señalarse que las epidemias del síndrome respiratorio de Oriente Medio y del síndrome respiratorio agudo grave que se han producido en las 2 últimas décadas sí han aportado una cierta información respecto a los efectos de enfermedades respiratorias graves sumamente contagiosas en el laboratorio de hemodinámica (1).

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES PARA EL LABORATORIO DE HEMODINÁMICA

PACIENTES ELECTIVOS. Muchos centros de Estados Unidos han instaurado ya una moratoria para las intervenciones electivas en los laboratorios de hemodinámica en un intento de preservar los recursos y evitar la exposición de los pacientes al entorno hospitalario, en donde la COVID-19 puede tener una mayor prevalencia. Ciertamente, esto parece prudente en los lugares en los que la prevalencia de la enfermedad es alta. En cualquier circunstancia, para preservar las capacidades hospitalarias disponibles parece razonable evitar las intervenciones electivas en pacientes con comorbilidades importantes o en aquellos en los que la duración prevista de la estancia en el hospital es > 1 a 2 días (o se prevé que sea necesario un ingreso en la unidad de cuidados intensivos). Además, la definición de lo que es realmente electivo requiere un juicio clínico, ya que en algunos casos retrasar la intervención puede tener efectos nocivos independientes en los pacientes. Sin embargo, entre los ejemplos de intervenciones a diferir se encuentran los siguientes: 1) intervención coronaria percutánea para una cardiopatía isquémica estable; 2) intervención endovascular para una afectación iliofemoral en pacientes con claudicación intermitente; y 3) cierre de un foramen oval permeable. Las decisiones deben individualizarse en cada caso, teniendo en cuenta el riesgo de exposición a la COVID-19 en comparación con el riesgo que comporta un retraso en el diagnóstico o el tratamiento.

PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. Un reciente estudio de China describe un protocolo que se basa en la realización de pruebas rápidas de ácidos ribonucleicos (ARN) y en el empleo de tratamiento fibrinolítico (2). Este es un

tema controvertido, sobre todo en los Estados Unidos, en donde la intervención coronaria percutánea primaria constituye el tratamiento estándar para los pacientes con un infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). Además, la cuestión se complica por el hecho de que el acceso a estas pruebas rápidas es limitado. Sin embargo, en un paciente con presencia conocida de la COVID-19 y de un IAMCEST, será preciso sopesar cuidadosamente el equilibrio entre la exposición del personal y el beneficio para el paciente. La fibrinólisis puede considerarse una opción en un paciente relativamente estable con un IAMCEST y que tenga una COVID-19 activa. En los pacientes con una COVID-19 activa en los que deba realizarse una intervención coronaria percutánea primaria, se deberá llevar un equipo de protección individual (EPI) apropiado, con bata, guantes, gafas de protección (o visera) y una mascarilla N95, sobre todo teniendo en cuenta la capacidad limitada de obtener los antecedentes de estos pacientes así como la posibilidad de un deterioro clínico en los que presentan un IAMCEST. También puede ser razonable el uso de sistemas de máscara de purificación del aire, sobre todo para los pacientes que pueden presentar vómitos (por ejemplo, IAMCEST de cara inferior) o para aquellos que requieren una reanimación cardiopulmonar (RCP) y/o intubación. Es importante señalar que un gran número de laboratorios de hemodinámica tienen sistemas de ventilación normal o positiva y no están diseñados para el aislamiento de infecciones. Por consiguiente, los laboratorios de hemodinámica requerirán una limpieza terminal después de la intervención, lo cual comporta retrasos para las intervenciones posteriores.

PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. En la mayor parte de los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) junto con una sospecha de COVID-19, la cronología de la asistencia debe permitir la realización de pruebas diagnósticas de la COVID-19 antes del cateterismo cardiaco y la toma de una decisión más fundamentada respecto al control de la infección. El alta rápida de los pacientes con un IAMSEST primario después de la revascularización será probablemente importante por lo que respecta a la posibilidad de aumentar al máximo la disponibilidad de camas y reducir la exposición de los pacientes durante la estancia en el hospital. El seguimiento por medio de métodos de telemedicina podría ser satisfactorio en la mayor parte de los casos. Se ha sugerido que, en casos adecuadamente seleccionados de pacientes con una presencia conocida de COVID-19 y que presentan un IAMSEST (por ejemplo, en especial en los que han sufrido un infarto de miocardio de tipo 2), el tratamiento conservador puede ser suficiente en función del grado de riesgo que tenga el paciente. Es importante señalar que hay estudios recientes que

sugieren que hay una lesión cardíaca aguda en alrededor de un 7% de los pacientes con COVID-19 y que esta puede corresponder a un infarto de miocardio de tipo 2 o a una miocarditis (3). Todos estos factores deben tenerse en cuenta al sopesar los riesgos y los beneficios por lo que respecta al control de la infección. Debe hacerse todo lo posible para intentar diferenciar estos infartos de miocardio de tipo 2 de los síndromes coronarios agudos «primarios» y considerar la posible conveniencia de retrasar el tratamiento invasivo en los primeros, en especial si el paciente está hemodinámicamente estable. En los pacientes inestables con un IAMSEST, en los que la inestabilidad se debe al síndrome coronario agudo (y no a otros factores), pueden contemplarse dentro del apartado de IAMCEST que se ha comentado más arriba.

PACIENTES QUE REQUIERAN INTUBACIÓN, ASPIRACIÓN O RCP. La intubación, la aspiración y la RCP activa dan lugar, probablemente, a una aerosolización de secreciones respiratorias, lo cual aumenta la probabilidad de exposición del personal. Los pacientes que ya están intubados comportan un menor riesgo de transmisión al personal dado que su ventilación se gestiona a través de un circuito cerrado. Los pacientes con COVID-19 o en los que se sospecha la presencia de la COVID-19 y requieren intubación deben ser intubados antes de su llegada al laboratorio de hemodinámica. Además, es posible que deba aplicarse un umbral más bajo para contemplar la posible intubación en un paciente con un estado respiratorio limítrofe, con objeto de evitar una intubación de urgencia en el laboratorio de hemodinámica. Algunos centros han sugerido el empleo de un filtro de aire para partículas de alta eficiencia entre el tubo y el balón si el personal utiliza ese método de ventilación en un paciente intubado, ya que la ventilación mediante balón puede aumentar la aerosolización. Otras consideraciones a tener en cuenta son el uso de aparatos de presión de vías aéreas positiva binivel de circuito cerrado si no se dispone de intubación. La coordinación estrecha con los equipos de cuidados críticos, enfermedades infecciosas y anestesia en el manejo de la vía aérea resultará crucial para evitar la diseminación de la infección.

ASIGNACIÓN DE RECURSOS Y PROTECCIÓN DEL EQUIPO DE PROFESIONALES DE LA SALUD

TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL LABORATORIO DE HEMODINÁMICA. Debe contemplarse la posible conveniencia de reducir el volumen de casos tratados en el laboratorio de hemodinámica (por ejemplo, diferimiento de los casos electivos) y/o la asignación mediante turnos del personal y los médicos necesarios para su funcionamiento, en previsión de que pueda haber dificultades en

la disponibilidad de personal. A pesar de las medidas aplicadas para reducir la exposición, debe preverse una escasez de personal dada la posibilidad de infección, exposición o cuarentena del personal, así como por las consecuencias que pueda tener en el personal el cierre de las escuelas, que pondrá en tensión los recursos para el cuidado de los niños, las personas dependientes y el hogar. Pueden ser necesarias consideraciones específicas respecto a equipos de asistencia de subespecialidad, mediante la separación de las personas que dispongan de competencias solapadas (por ejemplo, evitar la presencia de 2 especialistas en intervención en cardiopatías estructurales en la misma zona de asistencia de manera simultánea). Dado el riesgo de infección en el traslado de los pacientes de las salas al laboratorio de hemodinámica, debe contemplarse la posible conveniencia de realizar a la cabecera del paciente algunas intervenciones que se realizan ordinariamente en el laboratorio de cateterismo. Como ejemplos de ello cabe citar la colocación de un catéter arterial pulmonar, la pericardiocentesis y la colocación de un balón de contrapulsación intraaórtico. Como se ha mencionado antes, la inmensa mayoría de laboratorios tienen sistemas de ventilación normal o positiva y no están diseñados para el aislamiento de infecciones. Dada la necesidad de una limpieza terminal tras las intervenciones realizadas en pacientes en los que hay una sospecha o una presencia conocida de la COVID-19, estos casos deben tratarse al final de la jornada laboral, si es posible. En los pacientes con una positividad conocida para la COVID-19, puede ser de utilidad una restricción de estos casos a un laboratorio específico para ellos.

PROTECCIÓN DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD Y EPI

Todo el personal del laboratorio de hemodinámica debe llevar mascarillas N95 bien ajustadas y debe conocer bien las técnicas adecuadas para la colocación y la retirada de los EPI, incluida la protección ocular. Puede haber situaciones en las que sea aconsejable el uso de sistemas de máscaras de purificación del aire. Todos los directores y gestores de laboratorios de hemodinámica deben trabajar en estrecha colaboración con los grupos de control de infecciones de sus centros, para asegurar la disponibilidad suficiente y la capacitación en el uso de estos equipamientos. A poder ser, cuando un paciente con una presencia conocida de la COVID-19 o una sospecha de COVID-19 tenga que ser trasladado al laboratorio de cateterismo deberá llevar una mascarilla quirúrgica y todos los componentes del equipo del laboratorio de cateterismo deberán ponerse un EPI (preferiblemente con precauciones frente a la aerosolización, dado el riesgo de que sea necesaria de forma urgente una intubación, aspiración o RCP).

Además de la escasez conocida de mascarillas N95, están apareciendo notificaciones de escasez de batas, guantes y mascarillas quirúrgicas ordinarias. Este hecho respalda la conveniencia de diferir los casos electivos y reducir el número de personas que se lavan para realizar las intervenciones. Ello es de especial aplicación en los centros docentes, en los que a menudo se lavan múltiples médicos para participar en cada caso. El acceso a los proveedores y el uso de EPI debe limitarse a los casos en que sea absolutamente esencial.

NECESIDAD DE INFORMACIÓN CONTINUADA

A medida que la comunidad médica adquiera mayor experiencia en la forma de abordar las diversas dificultades que plantea la pandemia de la COVID-19, será importante que exista una capacidad de intercambio de las experien-

cias y las mejores prácticas. Por el momento, los medios sociales han proporcionado un camino para algunas puestas en común excelentes y de la perspectiva de clínicos de centros que están experimentando los efectos de la pandemia. A medida que progrese la pandemia, tendremos que crear vías para la presentación y recopilación de los datos y luego métodos para difundir rápidamente esa información, con objeto de prestar la mejor asistencia a nuestros pacientes y proteger a los profesionales de la salud.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Frederick Welt, University of Utah Health Sciences Center, 30 North 1900 East, Room 4A100, Salt Lake City, Utah 84132. Correo electrónico: fred.welt@hsc.utah.edu. Twitter: @FrederickWelt, @ajaykirtane.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsui KL, Li SK, Li MC, et al. Preparedness of the cardiac catheterization laboratory for severe acute respiratory syndrome (SARS) and other epidemics. *J Invasive Cardiol* 2005;17:149-52.
2. 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. In press.
3. 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. In press.

PALABRAS CLAVE laboratorio de hemodinámica, coronavirus, IAMSEST, IAMCEST

COMENTARIO EDITORIAL

Cateterismo cardíaco en tiempos de COVID-19



Pablo M. Lamelas

Pablo M. Lamelas, MD^{a,b} Juan P. Costabel, MD^a Fernando Cura, MD^a

La pandemia COVID-19 sigue causando un impacto significativo en el sistema de salud a nivel global. Hasta el momento, no se ha logrado desarrollar una vacuna o un tratamiento altamente efectivo para prevenir o reducir sustancialmente la contagiosidad y letalidad del SARS-CoV-2. Por otro lado, se ha incrementado la mortalidad por enfermedad cardiovascular no relacionada a COVID-19 durante la pandemia.⁽¹⁾ Este impacto negativo en la enfermedad cardiovascular obliga a desarrollar alineamientos para darle continuidad al manejo de pacientes con enfermedad cardiovascular mientras se reduce al mínimo el riesgo de contagio.

La sala de hemodinámica es un lugar donde el paciente toma contacto cercano con múltiples trabajadores de salud como médicos, enfermeros, técnicos y eventualmente anestesiastas. Sumado a este aspecto, el *staff* de la sala de hemodinámica es muy especializado y por momentos limitado. En caso de tener que aislar trabajadores de la sala de hemodinámica en exceso puede determinar que no se cuente con suficiente *staff*, poniendo en peligro la vida de pacientes que necesiten un procedimiento como urgencia o emergencia.

El Dr Welt y sus colaboradores del Consejo de Cardiología Intervencionista del American College of Cardiology (ACC) y de la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) presentan en esta edición del *Journal of the American College of Cardiology* recomendaciones para el manejo de pacientes y personal en las salas de hemodinámica durante la pandemia de la COVID-19.⁽²⁾ En esta editorial discutiremos los aspectos más relevantes y su aplicabilidad a diferentes contextos.

Un factor muy relevante al momento de desarrollar alineamientos médicos es entender el grado de heterogeneidad en la disponibilidad de recursos, impacto del COVID-19 según la región y el sistema de salud que esté involucrado. La mayoría de los países cuentan con sistemas fragmentados de salud, donde ante un mismo impacto regional por COVID-19 se presenten muy diferentes

realidades frente a la pandemia en términos de disponibilidad de elementos de protección personal, camas de hospitalización y *staff* cualificado. Como ocurre habitualmente con este tipo de recomendaciones, deben ser una guía para que cada centro adapte a sus necesidades y no tomarse como documentos inquebrantables no cuestionables.

En este sentido, creemos importante hacer algunas aclaraciones en relación a pacientes denominados “estables”, que necesitan procedimientos “programados”. No todo paciente con problemas calificados como “estables” puede postergar sin riesgos su procedimiento. Pacientes con estenosis aórtica crítica o enfermedad coronaria asintomática pueden considerarse estables, pero también desarrollar muerte súbita sin previo aviso. Otro aspecto relevante es: ¿Se postergará hasta qué momento? Existe una marcada incertidumbre de la duración total de la pandemia o predicción de cuándo sucederá un nuevo pico de casos en cada región.⁽³⁾ Por lo tanto, es clave la individualización de la postergación de los casos según disponibilidad de recursos, riesgo de infección, y posibles riesgos asociados al retraso de los tratamientos indicados.

En relación a los pacientes “agudos”, el tratamiento estándar de los pacientes con infarto con elevación del ST (IAMCEST) es la angioplastia primaria, pero en tiempos de COVID-19 puede traer ciertas dificultades.⁽⁴⁾ Como la angioplastia primaria se realiza de emergencia, la situación más frecuente es desconocer el estado de COVID-19 del paciente al momento del cateterismo. A esto se agrega la posibilidad de desarrollar vómitos y requerir reanimación cardiopulmonar, ambos difícilmente predecibles. Por lo tanto, los cateterismos en pacientes con IAMCEST son de especial cuidado en términos de propagación del SARS-CoV-2.

La priorización de trombolíticos sobre angioplastia primaria en pacientes con IAMCEST por parte de algunos sistemas de salud durante la pandemia fue muy controvertida.⁽⁵⁾ Si bien en un principio se evitaría que un pa-

^a Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina. ^b Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada.

ciente con estado de COVID-19 desconocido entre como emergencia a la sala de hemodinámica, es posible que esto afecte otros aspectos de manera desfavorable sobre el manejo posterior. Los pacientes que reciben trombolíticos tienen hospitalizaciones más prolongadas, lo que incrementaría el tiempo de exposición y riesgo de contagio al personal de salud.(6) También, una proporción importante de pacientes posterior a infusión de trombolíticos termina recibiendo un cateterismo cardíaco de todas maneras, sea en forma de rescate, por estrategia fármaco-invasiva o por isquemia recurrente. Otro aspecto para considerar es que no infrecuentemente pacientes con IAMCEST tienen coronarias normales, por lo que el trombolítico expondría al paciente a un incremento de riesgo de sangrados mayores sin beneficio clínico.(7) Este problema podría ser aún mas relevante en regiones con alta incidencia de COVID-19 dado que su compromiso miocárdico puede simular un IAMCEST.(8)

Varias estrategias se han planteado para el tratamiento de pacientes con IAMCEST, como destaca el artículo. Lamentablemente, no se ha desarrollado un test de COVID-19 que permita una angioplastia primaria sin demoras significativas. Por lo tanto, considerando que el riesgo de contagio del personal de salud es mínimo ante la presencia y buen uso de elementos de protección personal, deberíamos priorizar que los pacientes reciban angioplastia primaria mientras se cuente con los recursos necesarios.(9)

Los pacientes que consultan por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST podrían tener más tiempo para ser cribados. En aquellos que no son de alto riesgo, podría aguardarse sin aumentar las complicaciones el resultado del test. La pregunta entonces sería: ¿Deberíamos cribar a todos los pacientes? Es probable que la respuesta esté relacionada a la disponibilidad de test y prevalencia de la enfermedad en el sitio en cuestión. Un aspecto no discutido en el artículo tiene que ver con reducir el umbral para uso de tomografía cardíaca. Esta puede medir el score de calcio y, en caso de ser cercano a cero, realizar angiografía no invasiva con contraste endovenoso. Esto no sólo reduciría los pacientes en la sala de hemodinámica, sino que también pueden detectar infil-

trados pulmonares, siendo frecuentes en pacientes asintomáticos de COVID-19.(10)

Un punto importante y fácil de implementar del artículo es reducir al mínimo los procedimientos que pueden ser realizados en otras unidades, como colocación de catéter pulmonar. También es de particular importancia realizar la intubación oro-traqueal en otra unidad de la hospitalización, previo al traslado a la sala de cateterismo en pacientes con COVID-19 o no cribados. Esto no solo reduce una fuerte fuente de aerosolización en la sala de hemodinámica, sino que también hace el traslado más seguro en términos de contagio al ser mediante un circuito cerrado de ventilación.

El artículo hace mención que solo los pacientes confirmados o sospechosos de COVID-19 deberán ingresar a la sala de hemodinámica con máscara quirúrgica. Sin embargo, en Gran Bretaña se estima que el 20% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron adquiridos en el hospital.(11) Esto denota que una proporción no despreciable de pacientes sin sospecha puede ingresar a la sala de hemodinámica portando SARS-CoV-2. Por lo tanto, creemos que la utilización de máscaras quirúrgicas para pacientes debería ser implementada en todos los pacientes, siempre y cuando existan los suficientes recursos.

En forma de resumen, el presente artículo detalla alineamientos generales del manejo de la sala de hemodinámica en tiempos de COVID-19. La mayoría de las recomendaciones necesitan ser individualizadas a nuestro medio aplicando tanto juicio médico como ético. Ante la ausencia de un horizonte claro del camino de la pandemia, deberemos adaptar la práctica para minimizar al máximo el riesgo de propagación del virus, pero sin descuidar el manejo y tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Pablo M Lamelas, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1451, Belgrano, Ciudad de Buenos Aires, CP 1428. Tel 0054 011 4787 7500. Email: plamelas@icba.com.ar. Twitter: [@lamelaspablo](https://twitter.com/lamelaspablo)

BIBLIOGRAFÍA

1. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-April 2020. *Jama* 2020;217:2-4. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768086>. Accessed August 1, 2020.
2. Welt F. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020;75.
3. Jafarian M, Abdollahi MR, Nathan GJ. Facing the COVID-19 epidemic in NYC: a stochastic agent-based model of various intervention strategies. Running Title: Intervention strategies for COVID-19 in NYC. medRxiv; 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.solener.2019.02.027%0Ahttps://www.golder.com/insights/block-caving-a-viable-alternative/%0A???%0Ahttps://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0038092X19301537>. Accessed August 1, 2020.
4. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23256914/>. Accessed August 1, 2020.
5. Vlachakis PK, Tentolouris A, Kanakakis I. Concerns for management of STEMI patients in the

- COVID-19 era: a paradox phenomenon. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-020-02236-y>. Accessed August 1, 2020.
6. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:2705-2718. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553646/>. Accessed August 1, 2020.
7. Widimsky P, Stellova B, Groch L, et al. Prevalence of normal coronary angiography in the acute phase of suspected ST-elevation myocardial infarction: Experience from the PRAGUE studies. *Can. J. Cardiol.* 2006;22:1147-1152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522737/>. Accessed August 1, 2020.
8. Pirezada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open* 2020;2:278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430304/>. Accessed August 1, 2020.
9. Liu M, Cheng SZ, Xu KW, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: Cross sectional study. *BMJ* 2020;369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522737/>. Accessed August 1, 2020.
10. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol. Medica* 2020;125:636-646. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430304/>. Accessed August 1, 2020.
11. Iacobucci G. Covid-19: Doctors sound alarm over hospital transmissions. *BMJ* 2020;369:m2013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430304/>. Accessed August 1, 2020.