



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

NOVIEMBRE 2020

NÚMERO 15

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Aviso a ciudadanos con capacidad de respuesta mediante una aplicación de teléfono móvil para facilitar la desfibrilación en la parada cardíaca extrahospitalaria**
Linn Andelius, Carolina Malta Hansen, Freddy K. Lippert, Lena Karlsson, Christian Torp-Pedersen, Annette Kjær Ersbøll, Lars Køber, Helle Collatz Christensen, Stig Nikolaj Blomberg, Gunnar H. Gislason, Fredrik Folke

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Acercar desfibriladores, reanimadores y víctimas de parada cardíaca: un nuevo reto para los teléfonos móviles
Ramón Brugada, Pablo Loma-Osorio

- 15 **Características de los adultos con cardiopatías congénitas en los Estados Unidos**
Michelle Gurvitz, Julie E. Dunn, Ami Bhatt, Wendy M. Book, Jill Glidewell, Carol Hogue, Angela E. Lin, George Lui, Claire McGarry, Cheryl Raskind-Hood, Alissa Van Zutphen, Ali Zaidi, Kathy Jenkins, Tiffany Riehle-Colarusso

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Adultos con una Cardiopatía Congénita: una nueva y creciente población con necesidades asistenciales no totalmente establecidas
Maite Subirana

PRESENTE Y FUTURO

- 27 **Discrepancias en la medición de la aorta torácica**
John A. Eleftheriades, Sandip K. Mukherjee, Hamid Mojibian

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Aclarando el enigma de medir adecuadamente el diámetro máximo aórtico
Arturo Evangelista, Gisela Teixido-Tura, José Rodríguez-Palomares

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 47 **Resultados a largo plazo de la terapia con desfibrilador automático implantable en el ensayo SCD-HeFT**
Jeanne E. Poole, Brian Olshansky, Daniel B. Mark, Jill Anderson, George Johnson, Anne S. Hellkamp, Linda Davidson-Ray, Daniel P. Fishbein, Robin E. Boineau, Kevin J. Anstrom, Per G. Reinhall, Douglas L. Packer, Kerry L. Lee, Gust H. Bardy, por los investigadores del estudio SCD-HeFT

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Disminución de mortalidad mediante desfibriladores automáticos implantables en pacientes con insuficiencia cardíaca. ¿Es sostenido su beneficio en el largo plazo?
Francisco Villegas, Luis C. Sáenz

- 63 **La lipoproteína (a) y los antecedentes familiares predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular**
Anurag Mehta, Salim S. Virani, Colby R. Ayers, Wensheng Sun, Ron C. Hoogeveen, Anand Rohatgi, Jarett D. Berry, Parag H. Joshi, Christie M. Ballantyne, Amit Khera

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Lipoproteína (a) e historia familiar optimizan la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos y muestran efecto aditivo
Alberto J. Lorenzatti, Laura Schreier

- 80 **Diferencias entre sexos en la mortalidad por cualquier causa durante la década siguiente a una revascularización coronaria compleja**

Hironori Hara, Kuniaki Takahashi, David van Klaveren, Rutao Wang, Scot Garg, Masafumi Ono, Hideyuki Kawashima, Chao Gao, Michael Mack, David R. Holmes, Marie-Claude Morice, Stuart J. Head, Arie Pieter Kappetein, Daniel J.F.M. Thuijs, Yoshinobu Onuma, Thilo Noack, Friedrich W. Mohr, Piroze M. Davierwala, Patrick W. Serruys, por los investigadores del estudio SYNTAX Extended Survival

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Diferencias clínicas y estadísticas en la mortalidad a largo plazo por sexo después de revascularización coronaria
Gabriela Borrayo Sánchez, Ana Elena Ancona Vadillo



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.

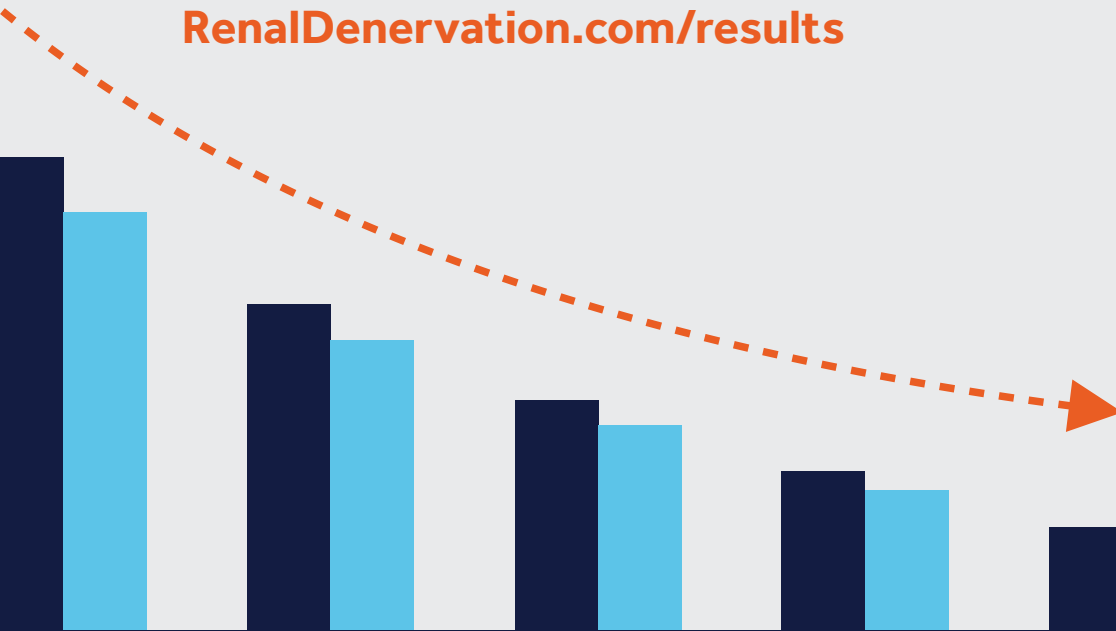
The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation,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

MORE DATA MORE MOMENTUM

Research on real-world patients from the Medtronic GSR showed that renal denervation (RDN) **achieved clinically meaningful, statistically significant blood pressure reductions.**¹

RenalDenervation.com/results



¹ Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Three-year safety and efficacy in the Global Symplicity Registry: Impact of anti-hypertensive medication burden on blood pressure reduction. Presented at PCR e-course 2020.

UC202013375b 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. 11/2020

Medtronic
Further, Together



APOC-2020-0010

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

Ficha técnica Pravafenix

Ficha técnica Twicor 10mg

Ficha técnica Twicor 20 mg

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Aviso a ciudadanos con capacidad de respuesta mediante una aplicación de teléfono móvil para facilitar la desfibrilación en la parada cardiaca extrahospitalaria



Linn Andelius, MD,^a Carolina Malta Hansen, MD, PhD,^{a,b} Freddy K. Lippert, MD,^a Lena Karlsson, MD, PhD,^{a,b} Christian Torp-Pedersen, MD, DSc,^{c,d} Annette Kjær Ersbøll, MSc, PhD,^e Lars Køber, MD, DSc,^f Helle Collatz Christensen, MD, PhD,^a Stig Nikolaj Blomberg, MSc,^a Gunnar H. Gislason, MD, PhD,^b Fredrik Folke, MD, PhD^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES El envío al lugar de ciudadanos registrados con capacidad de respuesta, mediante el empleo de una aplicación de teléfono móvil, brinda la posibilidad de aumentar la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la desfibrilación aplicadas por transeúntes en la parada cardiaca extrahospitalaria (PCEH).

OBJETIVOS En este estudio se investigó la llegada al lugar de la PCEH de ciudadanos con capacidad de respuesta mediante la activación realizada a través de una app antes de que llegaran los servicios de emergencias médicas (SEM) y su asociación con la RCP y la desfibrilación aplicadas por transeúntes.

MÉTODOS Se incluyeron los casos de sospecha de PCEH en los que se alertó a ciudadanos registrados con capacidad de respuesta, entre el 1 de septiembre de 2017 y el 31 de agosto de 2018. Se envió al lugar a ciudadanos con capacidad de respuesta situados a menos de 1,8 km (1,1 millas) de la PCEH para que iniciaran la RCP o para que utilizaran un desfibrilador externo automático. Se compararon las PCEH a las que llegó como mínimo 1 ciudadano con capacidad de respuesta antes que el SEM con las PCEH a las que llegó primero el SEM. En ambos grupos, podía haber habido otros transeúntes aleatorios antes de la llegada de los ciudadanos con capacidad de respuesta registrados y del SEM. Los criterios de valoración principales fueron la RCP y la desfibrilación realizadas por transeúntes, lo cual incluía la RCP y la desfibrilación aplicadas por los ciudadanos registrados que respondieron y las aplicadas por otros transeúntes aleatorios.

RESULTADOS Se alertó a ciudadanos registrados con capacidad de respuesta en 819 casos de sospecha de PCEH, de los cuales 438 (53,5%) correspondieron a paradas cardíacas confirmadas aptas para la inclusión en el estudio. En el 42,0% (n = 184) del total de las PCEH incluidas llegó al lugar como mínimo 1 ciudadano alertado antes de que llegara el SEM. Cuando los ciudadanos que respondieron llegaron antes que el SEM, la probabilidad de una RCP aplicada por transeúntes fue más alta (*odds ratio*: 1,76; intervalo de confianza del 95%: 1,07 a 2,91; p = 0,027) y la probabilidad de una desfibrilación realizada por transeúntes aumentó a más del triple (*odds ratio*: 3,73; intervalo de confianza del 95%: 2,04 a 6,84; p < 0,001) en comparación con las PCEH en las que los ciudadanos que respondieron llegaron después que el SEM.

CONCLUSIONES La llegada al lugar de ciudadanos registrados que respondieron tras ser alertados a través de una app, antes de la llegada del SEM, se asoció a un aumento de la probabilidad de aplicación de una RCP por parte de transeúntes y a un incremento a más del triple de la probabilidad de una desfibrilación realizada por transeúntes. (HeartRunner Trial; NCT03835403) (J Am Coll Cardiol 2020;76:43-53) © 2020 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).



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****app** = aplicación de teléfono móvil**DEA** = desfibrilador externo
automático**PCEH** = parada cardíaca
extrahospitalaria**RCP** = reanimación cardiopulmonar**SEM** = servicios de emergencias
médicas

Los desfibriladores externos automáticos (DEA) de acceso público se están desplegando en muchos países, pero tan solo en un 2% a 9% de las paradas cardíacas extrahospitalarias (PCEH) se llega a realizar una desfibrilación aplicada por transeúntes (1-4). Esto constituye un importante obstáculo para mejorar en mayor medida la supervivencia tras una PCEH, ya que la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la desfibrilación tempranas son 2 de los factores más importantes para aumentarla (5,6). En Dinamarca ha habido múltiples iniciativas que han incrementado la RCP aplicada por transeúntes hasta el 77%, y en 2018, en un 9% del total de pacientes con PCEH hubo una desfibrilación aplicada por transeúntes antes de que llegaran al lugar los servicios de emergencias médicas (SEM) (4,7). Sin embargo, Dinamarca dispone de un registro nacional de DEA bien establecido, con casi 20.000 DEA registrados en 2017 (350 DEA/100.000 habitantes) (8,9) y son necesarias nuevas iniciativas para aumentar el uso de los DEA de acceso público para mejorar en mayor medida la probabilidad de una desfibrilación realizada por transeúntes así como la supervivencia después de una PCEH.

La posibilidad de activar la respuesta de ciudadanos voluntarios que estén próximos al lugar en el que se produce una parada cardíaca brinda la oportunidad de aumentar la aplicación de la RCP y la desfibrilación por parte de transeúntes, tanto en lugares públicos como en las viviendas (10-14). La activación de ciudadanos voluntarios a través de mensajes de texto o aplicaciones de teléfono móvil (apps) se está generalizando, pero es poco lo que se sabe acerca de cómo y cuándo actúan de la manera más efectiva los sistemas de respuesta de ciudadanos registrados. En consecuencia, es necesario conocer el

efecto que esto tiene sobre los resultados obtenidos en los pacientes, tal como subrayan el *International Liaison Committee on Resuscitation* y la *American Heart Association* (15,16). En la Región de la Capital de Dinamarca (área de servicio de 1,8 millones de habitantes) se puso en marcha en septiembre de 2017 un sistema de respuesta de ciudadanos registrados enviados al lugar a través de una app.

Nuestra hipótesis fue que, cuando los ciudadanos que respondían a la activación llegaran antes que el SEM, habría una mayor proporción de pacientes a los que se aplicaría una intervención (RCP y/o desfibrilación) realizada por transeúntes, en comparación con lo que ocurría cuando no llegaban antes los ciudadanos registrados que respondían. En este estudio prospectivo observacional, se investigó la asociación entre la llegada de ciudadanos que respondieron a la activación antes de que llegara el SEM y la aplicación de la RCP aplicada por transeúntes y la desfibrilación por parte de transeúntes durante el primer año de funcionamiento de un sistema de respuesta de ciudadanos registrados a través de una app de teléfono móvil. Investigamos también las lesiones físicas y las repercusiones psicológicas notificadas por los propios ciudadanos que respondieron a la activación.

MÉTODOS

CONTEXTO Y DISEÑO DEL ESTUDIO. En este estudio prospectivo observacional, analizamos las PCEH consecutivas en las que se activó la respuesta de ciudadanos registrados, en la Región de la Capital de Dinamarca entre el 1 de septiembre de 2017 y el 31 de agosto de 2018. Dicha región tiene 1,8 millones de habitantes y abarca un área de 2559 km² en la que hay zonas tanto urbanas como rurales (17). Cada año se producen aproximadamente 1500 PCEH, lo cual corresponde a 83 por

^aCopenhagen Emergency Medical Services, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^bDepartment of Cardiology, Herlev and Gentofte University Hospital, Hellerup, Dinamarca; ^cDepartment of Cardiology and Clinical Research, Nordsjællands Hospital, Hillerød, Dinamarca; ^dDepartment of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Dinamarca; ^eNational Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Copenhagen, Dinamarca; y ^fDepartment of Cardiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. El programa de ciudadanos con capacidad de respuesta de Dinamarca cuenta con la financiación de la fundación danesa TrygFonden. Este estudio fue financiado por subvenciones de investigación de TrygFonden. TrygFonden no tuvo ninguna influencia en el diseño del estudio, la metodología, el análisis ni la presentación de los resultados del estudio. El Dr. Andelius ha recibido subvenciones de investigación de TrygFonden. La Dra. Malta Hansen ha recibido subvenciones de investigación de TrygFonden y de Helsefonden; y ha recibido subvenciones de investigación no condicionadas de la Laerdal Foundation. El Dr. Lippert ha recibido subvenciones de investigación no condicionadas de la Laerdal Foundation. El Dr. Karlsson ha recibido subvenciones de investigación de TrygFonden. El Dr. Torp-Pedersen ha recibido subvenciones de investigación de Bayer y Novo Nordisk. El Dr. Køber ha recibido honorarios de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Novartis. El Dr. Christensen ha recibido subvenciones de investigación de TrygFonden. El Sr. Blomberg ha recibido subvenciones de investigación de TrygFonden. El Dr. Folke ha recibido subvenciones de investigación de TrygFonden; y ha recibido subvenciones de investigación no condicionadas de la Laerdal Foundation. 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 28 de enero de 2020; original recibido revisado el 13 de abril de 2020, aceptado el 27 de abril de 2020.

100.000 habitantes (4). La Región de la Capital de Dinamarca es atendida por 1 centro de gestión de emergencias y un sistema de SEM de 2 niveles, que incluye ambulancias (apoyo vital básico) y vehículos con personal médico (apoyo vital avanzado). El personal que gestiona las emergencias tiene instrucciones de indicar a quienes llaman que inicien una RCP (RCP asistida por la gestión de emergencias) y para que, cuando ello sea posible, accedan al DEA accesible más próximo. El personal de gestión de emergencias también puede llamar a las personas de contacto de los DEA próximos y pedirles que los lleven al lugar de la PCEH. El personal del SEM tiene la obligación de completar los registros médicos prehospitalarios según los criterios Utstein para la PCEH en la que la reanimación haya sido iniciada por transeúntes o por el SEM o en la que se haya utilizado un DEA antes de la llegada del SEM (18). Todos los formularios rellenos son revisados para examinar la calidad y exactitud de los datos.

RED DANESA DE DEA. La Red Danesa de DEA es una red de ámbito nacional en la que se ubican en un mapa todos los DEA registrados voluntariamente en el país, con la localización exacta y una información detallada sobre su accesibilidad (8,9). La red está vinculada con todos los centros de gestión de emergencias de Dinamarca e incluía aproximadamente 5000 DEA (108 DEA/100.000 habitantes/1.000 km²) en la Región de la Capital de Dinamarca al inicio del período de estudio, con un 32% del total de DEA accesibles las 24 h del día, 7 días por semana (9).

CIUDADANOS CON CAPACIDAD DE RESPUESTA REGISTRADOS. Un ciudadano con capacidad de respuesta es una persona que se registra voluntariamente a través de la app. Se exige que tenga una edad igual o superior a 18 años y se recomienda vivamente que haya recibido capacitación para aplicar la RCP y/o un DEA, aunque esto no es obligatorio para poder registrarse. El reclutamiento de estos ciudadanos se inició en julio de 2017 a través de los medios de comunicación social y anuncios en la televisión y en los periódicos. Hasta el 1 de septiembre, se habían registrado 1030 ciudadanos con capacidad de respuesta y durante el período de estudio se registraron otros 22.087 (1284 ciudadanos con capacidad de respuesta registrados/100.000 habitantes). La mediana de edad en el momento del registro fue de 34 años (Q₁, Q₃; 25, 46 años), un 50,7% eran varones y un 26,0% eran profesionales de la asistencia sanitaria. Del total de ciudadanos con capacidad de respuesta registrados, el 98,6% indicaron haber recibido una capacitación en RCP antes de registrarse.

SISTEMA DE CIUDADANOS CON CAPACIDAD DE RESPUESTA REGISTRADOS. El sistema de ciudadanos con capacidad de respuesta registrados se basa en una tecno-

logía de app para teléfono móvil (app Heartrunner) y está vinculado con la Red Danesa de DEA. Se aplicó en el centro de gestión de emergencias que abarca la totalidad de la Región de la Capital de Dinamarca el 1 de setiembre de 2017. En el caso de una sospecha de PCEH, el centro de gestión de emergencias activa la respuesta de los ciudadanos registrados junto con la del sistema de SEM de 2 niveles. El sistema identifica hasta un máximo de 20 ciudadanos con capacidad de respuesta situados en un radio máximo de 1,8 km (que corresponde a un tiempo de respuesta de un máximo de 15 min considerando una velocidad por defecto de 2 m/s [4,5 mph]). En el [apéndice 1 del suplemento](#) se describen los ajustes aplicados en la app durante el período de estudio. Los gestores de emergencias tienen instrucciones de no activar la respuesta de ciudadanos registrados en los paros cardíacos que se den en casos de traumatismo, suicidio o niños de menos de 8 años, y en los que se produzcan en centros de cuidados o en entornos de riesgo ([apéndice 2 del suplemento](#)). Los ciudadanos registrados que aceptan una alarma son enviados o bien directamente al lugar en el que se ha producido la PCEH para iniciar la RCP o colaborar en ella, o bien a recoger el DEA accesible más próximo. La app remite tan solo a los DEA que son accesibles en el momento en el que se produce la alarma, utilizando para ello la información de accesibilidad existente en la Red de DEA ([apéndice 1 del suplemento](#)).

CUESTIONARIO Y ENTREVISTA. Noventa minutos después de una alarma, todos los ciudadanos que han sido activados reciben un enlace a un cuestionario electrónico a través de un mensaje de texto ([apéndice 3 del suplemento](#)). En el caso de que no hayan respondido al cuestionario, se les envía un recordatorio al día siguiente. Se pregunta a los ciudadanos que han respondido si han llegado antes que el SEM, si han realizado una RCP, si han aplicado un DEA y si el DEA ha emitido una descarga. Por último, notifican las posibles lesiones físicas y/o el grado de repercusión psicológica que han tenido. Esto último se notifica mediante una escala de 5 niveles que va de ninguna afectación a una afectación grave. Si los ciudadanos que han respondido notifican una afectación grave, se contacta con ellos y se les ofrece una sesión explicativa a cargo de personal sanitario.

POBLACIÓN EN ESTUDIO. Incluimos todos los casos de sospecha de PCEH en los que se activó la respuesta de ciudadanos del sistema entre el 1 de setiembre de 2017 y el 31 de agosto de 2018. Excluimos los casos en los que el Registro de Paradas Cardíacas de Dinamarca no confirmó una parada cardíaca verdadera (4) y los casos en los que no hubo ningún ciudadano registrado en el radio de acción de la activación. Todos los casos se validaron con el empleo de los registros médicos prehospitalarios y excluimos las PCEH con signos obvios de muerte, los

traumatismos, ahogamientos o suicidios; las paradas presenciadas por el SEM; y las PCEH en los que había un orden de no reanimar o no estaba indicado que el SEM continuara la reanimación. Se excluyeron también los casos en los que no se dispuso del tiempo de respuesta del SEM y los casos en los que no se dispuso de la respuesta al correspondiente cuestionario.

ORIGEN DE LOS DATOS. El Registro de Paradas Cardíacas de Dinamarca proporcionó los datos de edad y sexo y la información relativa a la parada cardíaca, según los criterios Utstein (18): primer ritmo registrado (definido como desfibrilable si el SEM registraba una fibrilación ventricular/taquicardia ventricular sin pulso como primer ritmo o si el paciente era desfibrilado con un DEA antes de la llegada del SEM), estado del paciente presenciado, lugar de la parada, tiempo de respuesta del SEM (definido como el tiempo transcurrido entre el envío del SEM y la detención del vehículo en el lugar de la parada, no al lado del paciente), RCP aplicada por transeúntes, desfibrilación aplicada por transeúntes y recuperación de una circulación espontánea. La RCP aplicada por transeúntes y la desfibrilación aplicada por transeúntes se notificaron para todas las intervenciones realizadas por transeúntes y, por consiguiente incluían también las realizadas por otros transeúntes aleatorios y no por los ciudadanos que respondían a la activación. Se determinó la supervivencia a 30 días a partir de los datos del Sistema de Registro Civil de Dinamarca (19).

Se dispuso de la información proporcionada por el servidor de la app sobre los ciudadanos que respondieron (sexo, edad, profesión, capacitación para la RCP, fecha de registro) y sobre las alarmas (registros temporales, ubicaciones, interacciones con las alarmas). Los ciudadanos registrados que respondieron a la alarma (con aceptación, desestimación o rechazo) se clasificaron como ciudadanos «con respuesta». Los que aceptaron la alarma o la aceptaron y luego la desestimaron después de más de 5 min se clasificaron como ciudadanos «con aceptación». En cambio, los que aceptaron la alarma y luego la desestimaron antes de transcurridos 5 min se clasificaron como ciudadanos «con rechazo». Los ciudadanos registrados que desestimaron la alarma desde el principio se clasificaron como ciudadanos «con desestimación». La distancia a la que el ciudadano registrado estaba del DEA y del lugar de la PCEH se calculó mediante la distancia en línea recta, con el empleo de las últimas coordenadas actualizadas en el momento de ser seleccionado para la alarma. Se utilizó el cuestionario de los ciudadanos registrados para identificar los casos en los que estos ciudadanos llegaron antes que el SEM, realizaron la RCP, aplicaron un DEA y realizaron la desfibrilación.

VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. Las variables de valoración principales de este estudio fueron

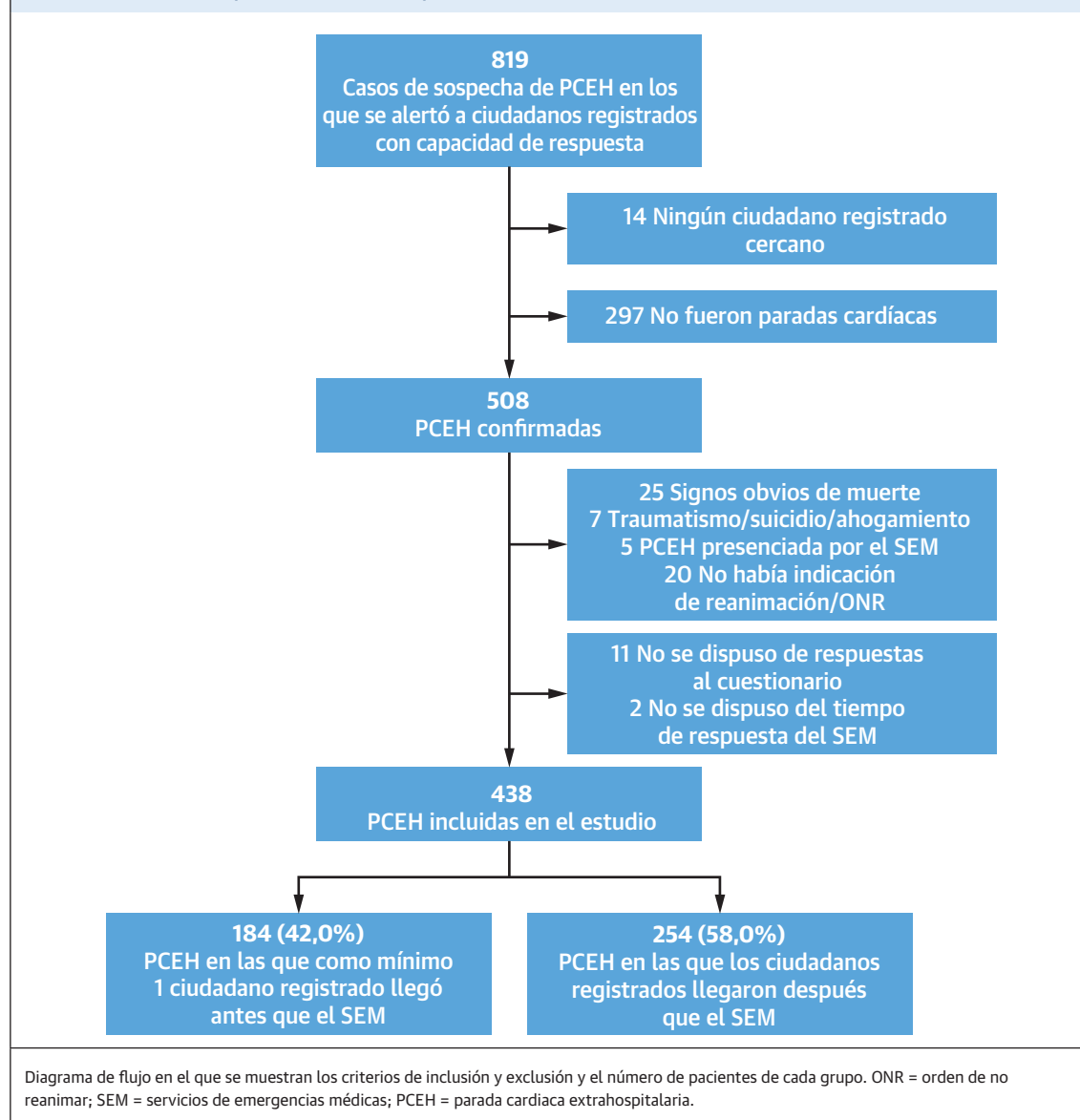
la RCP aplicada por transeúntes y la desfibrilación aplicada por transeúntes. Se utilizaron como variables de valoración de la seguridad las lesiones físicas y el grado de repercusión psicológica.

EXPOSICIÓN DEL ESTUDIO. Los casos en los que como mínimo 1 ciudadano registrado notificó la llegada al lugar de PCEH antes de la llegada del SEM se clasificaron bajo el epígrafe de «Los ciudadanos registrados llegaron antes». Estos casos se compararon con los casos en los que no hubo ningún ciudadano registrado que notificara la llegada antes del SEM, que se clasificaron bajo el epígrafe de «El SEM llegó antes». En ambos grupos, podía haber habido testigos presenciales aleatorios que aplicarían una RCP y una desfibrilación antes de la llegada de los ciudadanos que respondieron y del SEM. Por consiguiente, la RCP aplicada por transeúntes y la desfibrilación aplicada por transeúntes incluyeron la participación tanto de ciudadanos registrados que respondieron como de otros transeúntes aleatorios. Para evaluar la intervención de tan solo los ciudadanos con capacidad de respuesta registrados se utilizó el cuestionario. En caso de discrepancias entre las respuestas al cuestionario y la información obtenida en el Registro de Paradas Cardíacas de Dinamarca, se consideró que el registro incluía la información correcta.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se presentaron en forma de proporciones y porcentajes y se analizaron con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables continuas se presentaron en forma de medianas y límites intercuartílicos, debido a la distribución asimétrica de los datos y se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. Se utilizaron análisis de regresión logística para examinar la asociación entre la llegada de los ciudadanos que respondieron antes que la del SEM y la RCP aplicada por transeúntes y la desfibrilación aplicada por transeúntes. Los resultados se presentan mediante los valores de *odds ratio* sin ajustar y los intervalos de confianza del 95%. Se llevó a cabo un análisis descriptivo global y estratificado según el tiempo de respuesta del SEM en 3 grupos: < 5 min, 5 a 10 min y > 10 min. El nivel de significación estadística se definió como un valor de *p* bilateral < 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS Enterprise Guide versión 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos) y la figura se elaboró con el programa R versión 3.6.0 y el programa RStudio, Inc., versión 1.0.153, 2009–2017 (20).

APROBACIÓN ÉTICA. Se realizó un estudio piloto observacional para el ensayo controlado y aleatorizado *HeartRunner Trial* (NCT03835403). El *HeartRunner Trial* fue evaluado por el comité de ética local y aceptado sin necesidad de otras autorizaciones (Journal n.º.: 17018804). La

FIGURA 1 Selección de los pacientes con PCEH en la población en estudio



obtención de datos de los pacientes fue aprobada por la Agencia de Protección de Datos (Journal nº.: 2012-58-0004, VD-2018-28, I-Suite nº.: 6222) y el estudio se registró en la Autoridad de Seguridad de los Pacientes de Dinamarca (3-3013-2721/1).

Los ciudadanos con capacidad de respuesta firmaron los términos del acuerdo en el momento de registrarse. Dieron su consentimiento para que el equipo de investigación contactara con ellos y aceptaron que proporcionara su información y su ubicación. Podían eliminar la app y retirarse del sistema de ciudadanos con capacidad de respuesta registrados en cualquier momento. Aceptaron no revelar información alguna sobre el intento de reanimación ni sobre el paciente.

RESULTADOS

ENVÍO DE CIUDADANOS CON CAPACIDAD DE RESPUESTA REGISTRADOS. El sistema de respuesta de ciudadanos registrados se activó en 819 casos de sospecha de PCEH. Un total de 438 de ellos fueron paradas cardíacas confirmadas, aptas para la inclusión en los demás análisis. En el 42,0% (n = 184) de los casos, como mínimo 1 ciudadano registrado llegó antes que el SEM (**figura 1**). Las características de las PCEH en las que el centro de gestión de emergencias no activó a ciudadanos registrados se indican en la **tabla 1 del suplemento**.

En los 438 casos incluidos, se alertó a 6836 ciudadanos registrados (mediana 20 [Q₁, Q₃; 10, 20] ciudadanos

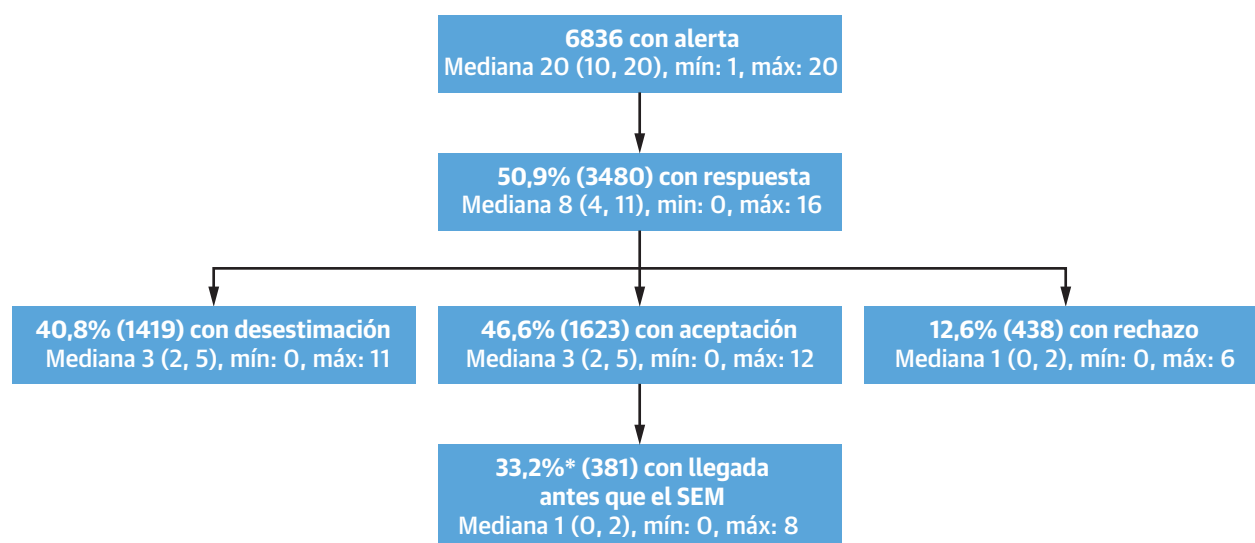
FIGURA 2 Interacción entre los ciudadanos con capacidad de respuesta registrados y las alarmas

Diagrama de flujo que ilustra el número de ciudadanos registrados activados en todas las paradas cardíacas extrahospitalarias incluidas (n = 438). El número de ciudadanos registrados por alarma se indica en forma de mediana (límites intercuartílicos [Q₁, Q₃]) y mínimo (mín) y máximo (máx). Aceptación = ciudadanos registrados que aceptaron la alarma, incluidos los que la aceptaron y luego la desestimaron después de transcurridos más de 5 min; alerta = ciudadanos registrados que fueron alertados mediante el envío de una alarma; desestimación = ciudadanos registrados que desestimaron la alarma; SEM = servicios de emergencias médicas; rechazo = ciudadanos registrados que primero aceptaron la alarma pero luego la desestimaron antes de transcurridos 5 min; respuesta = ciudadanos registrados que aceptaron, rechazaron o desestimaron la alarma. *De todos los ciudadanos registrados que aceptaron la alarma y respondieron a la pregunta relativa a la llegada antes que los servicios de emergencias médicas (n = 1149).

con capacidad de respuesta por alarma). Un total del 50,9% (n = 3480) respondieron a la alarma y un 46,6% (n = 1623) de ellos la aceptaron (mediana 3 [Q₁, Q₃], 2, 5] por alarma) (figura 2). En un 8,0% (n = 35) de los casos en los que se alertó a ciudadanos con capacidad de respuesta, ninguno de ellos aceptó la alarma. De todos los ciudadanos registrados que aceptaron la alarma, se envió a una mediana de 2 ciudadanos (Q₁, Q₃; 1, 2) por alarma directamente al lugar de la PCEH para que realizaran una RCP, y se envió a 2 (Q₁, Q₃; 1, 3) a recoger un DEA. Todos los ciudadanos registrados para los que la app confirmó la alarma recibieron el cuestionario y un 75,3% (n = 2746) respondieron a él. Es importante señalar que un 86,3% (n = 1401) del total de ciudadanos registrados que aceptaron la alarma respondieron al cuestionario. De ellos, el 82,0% (n = 1149) indicó haber llegado al lugar de la PCEH y un 33,2% (n = 381) llegó antes que el SEM (figura 2).

CARACTERÍSTICAS DE LA PARADA CARDIACA Y RESULTADOS.

De los 184 casos en los que los ciudadanos con capacidad de respuesta llegaron antes que el SEM, un 79,9% (147 de 184) se produjeron en viviendas y el tiempo de respuesta del SEM fue mayor (mediana de 07:08 min:s en comparación con 05:05 min:s, p < 0,001) (tabla 1). El porcentaje de empleo de la RCP aplicada por transeúntes fue significativamente superior cuando los

ciudadanos que respondieron llegaron antes que el SEM, con un 85,3% (157 de 184) en comparación con un 76,8% (195 de 254), p = 0,027; y se observó un aumento al triple en el porcentaje de empleo de la desfibrilación aplicada por transeúntes, con un 21,2% (39 de 184) en comparación con un 6,7% (17 de 254), p < 0,001 (ilustración central). Se observó un aumento del porcentaje de supervivencia a 30 días cuando los ciudadanos que respondieron llegaron antes que el SEM, aunque no fue estadísticamente significativo, con un 16,1% (29 de 184) frente a un 13,1% (32 de 254), p = 0,38 (tabla 1).

Según las respuestas al cuestionario, los ciudadanos que respondieron realizaron una RCP en el 68,5% de los casos (126 de 184), aplicaron un DEA en un 49,5% (91 de 184) y realizaron una desfibrilación en un 10,3% (19 de 184) de las PCEH en la que llegaron antes que el SEM (figura 3).

RESULTADOS SEGÚN EL TIEMPO DE RESPUESTA DEL SEM.

Al estratificar las PCEH según el tiempo de respuesta del SEM, se observó que los ciudadanos que respondían tenían una mayor probabilidad de llegar antes que el SEM a medida que aumentaba el tiempo de respuesta de este: 23,3% (35 de 150), 46,7% (107 de 229) y 71,2% (42 de 59) para un tiempo de respuesta del SEM de < 5 min, 5 a 10 min y > 10 min, respectivamente. Hubo un porcentaje significativamente superior de RCP aplica-

TABLA 1 Características de la parada cardíaca en las PCEH en las que los ciudadanos que respondieron llegaron al lugar de la PCEH antes que los SEM («los ciudadanos registrados llegaron antes») y en las PCEH en las que los SEM llegaron antes que los ciudadanos que respondieron («el SEM llegó antes»)

	Los ciudadanos registrados llegaron antes (n = 184)	El SEM llegó antes (n = 254)	No disponible
Edad, años	71 (64, 81)	72 (61, 80)	11
Hombres	125 (69,1)	167 (67,9)	11
PCEH en la vivienda	147 (79,9)	209 (82,3)	—
Parada cardíaca presenciada	97 (52,7)	144 (56,9)	1
Ritmo desfibrilable (FV/TVsp)	61 (33,9)	68 (27,0)	6
Tiempo desde llamada hasta envío de SEM, min:s	00:47 (00:33, 01:06)	00:45 (00:33, 01:07)	—
Tiempo desde envío de SEM hasta detención de vehículo de SEM, min:s	07:08 (05:27, 09:45)	05:05 (04:00, 06:33)	—
Diferencia de tiempo entre envío del SEM y la activación de la respuesta de ciudadanos, min:s	00:23 (00:00, 01:13)	00:51 (00:15, 01:59)	—
Distancia entre ciudadano que responde y PCEH, m	543 (301, 820)	528 (313, 797)	—
Distancia entre ciudadano que responde, DEA y PCEH, m	754 (484, 1144)	740 (492, 1063)	—
Desfibrilación por parte del SEM	50 (27,2)	84 (33,1)	—
RCE a la llegada al hospital	57 (31,0)	77 (30,4)	1
Supervivencia a 30 días	29 (16,1)	32 (13,1)	14

Los valores corresponden a mediana (Q₁, Q₃), n (%), o n.
DEA = desfibrilador externo automático; RCP = reanimación cardiopulmonar; SEM = servicios de emergencias médicas; PCEH = parada cardíaca extrahospitalaria; Q₁, Q₃ = límites intercuartiles; RCE = retorno de la circulación espontánea; TVsp = taquicardia ventricular sin pulso; FV = fibrilación ventricular.

das por transeúntes tan solo en el grupo de 5 a 10 min cuando los ciudadanos que respondieron fueron los primeros en llegar (87,9% frente a 77,9%, $p = 0,047$), mientras que se observó un porcentaje superior y creciente de uso de la desfibrilación aplicada por transeúntes en los grupos con el tiempo de respuesta más largo, grupo de 5 a 10 min (21,5% frente a 10,7%, $p = 0,026$) y grupo de > 10 min (31,0% frente a 0%, $p = 0,012$) (tabla 2). No observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a 30 días con el aumento del tiempo de respuesta del SEM: 11,8% frente a 14,5%, $p = 0,78$ para el grupo de < 5 min, 16,2% frente a 12,8%, $p = 0,48$ para el grupo de 5 a 10 min y 19,5% frente a 5,9%, $p = 0,26$ para el grupo de > 10 min (tabla 2).

Al incluir tan solo las intervenciones de ciudadanos con capacidad de respuesta registrados y excluir, por lo tanto, las de transeúntes aleatorios, observamos un aumento del porcentaje de uso por parte de ciudadanos de la RCP, la colocación del DEA y la desfibrilación al aumentar el tiempo de respuesta del SEM en las PCEH en las que los ciudadanos registrados llegaron antes que el SEM (figura 3).

REPERCUSIONES FÍSICAS Y PSICOLÓGICAS PARA LOS CIUDADANOS REGISTRADOS QUE RESPONDIERON. Uno de los 1630 ciudadanos que respondieron y contestaron a la pregunta sobre lesiones físicas notificó una lesión que requirió tratamiento hospitalario (una fractura de la pierna cuando corría hacia el lugar de la PCEH). Otros tres notificaron lesiones de carácter menor, sin necesidad de tratamiento, y 2 más indicaron haber tenido algún riesgo de lesión física al desplazarse hacia el

lugar de la PCEH. Uno notificó una lesión o un riesgo de sufrirla pero sin aportar más detalles. De entre los ciudadanos que respondieron a la pregunta sobre repercusiones psicológicas, un 1,4% (22 de 1621) indicaron que se habían visto gravemente afectados y 3 de ellos necesitaron un seguimiento profesional. La mayor parte de los ciudadanos registrados que fueron activados, un 99,0% (1602 de 1618), optaron, luego, por continuar formando parte del grupo de ciudadanos dados de alta en el sistema de respuesta.

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo observacional aporta un avance en el conocimiento relativo a la aplicación de un sistema de ciudadanos con capacidad de respuesta que son activados a través de una aplicación para iniciar la RCP y la desfibrilación. Observamos que los ciudadanos registrados llegaron antes que el SEM en el 42% del total de PCEH. Hubo un mayor porcentaje de RCP aplicadas por transeúntes y un aumento al triple del porcentaje de desfibrilaciones aplicadas por transeúntes cuando los ciudadanos con capacidad de respuesta llegaron antes que el SEM. Además, la proporción de ciudadanos que llegaron antes y realizaron la RCP y/o la desfibrilación aumentaba cuando se incrementaba el tiempo de respuesta del SEM. Por último, tan solo en un porcentaje muy pequeño de los ciudadanos con respuesta hubo una lesión física o un impacto psicológico de gravedad. Nuestros resultados indican que el envío de ciudadanos registrados con capacidad de respuesta a través de una app de teléfono móvil se asocia a un aumento del empleo de la RCP aplicada por

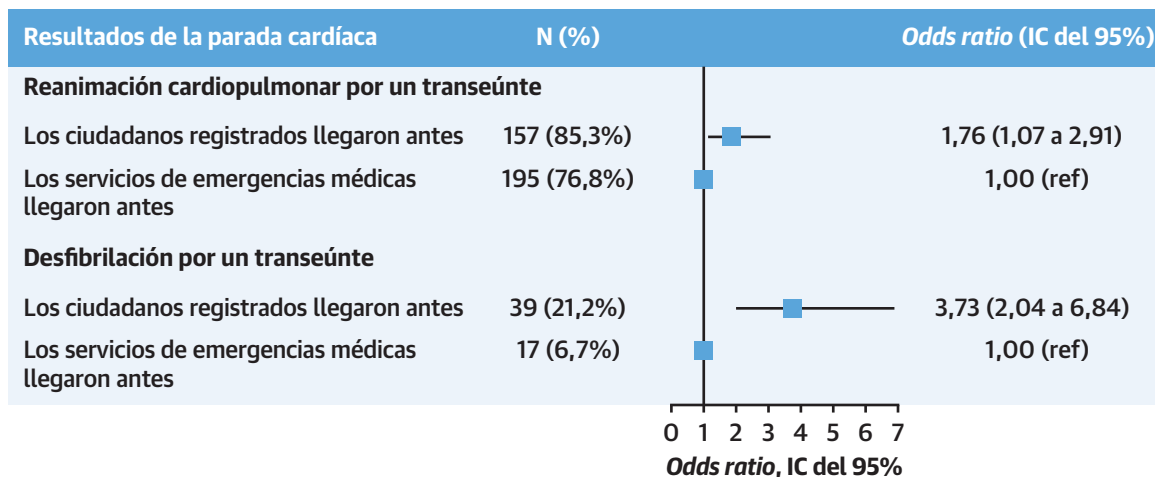
ILUSTRACIÓN CENTRAL Asociaciones entre la llegada de ciudadanos registrados con capacidad de respuesta antes que los servicios de emergencias médicas y la reanimación cardiopulmonar realizada por transeúntes y la desfibrilación aplicada por transeúntesAndelius, L. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2020;76(1):43-53.

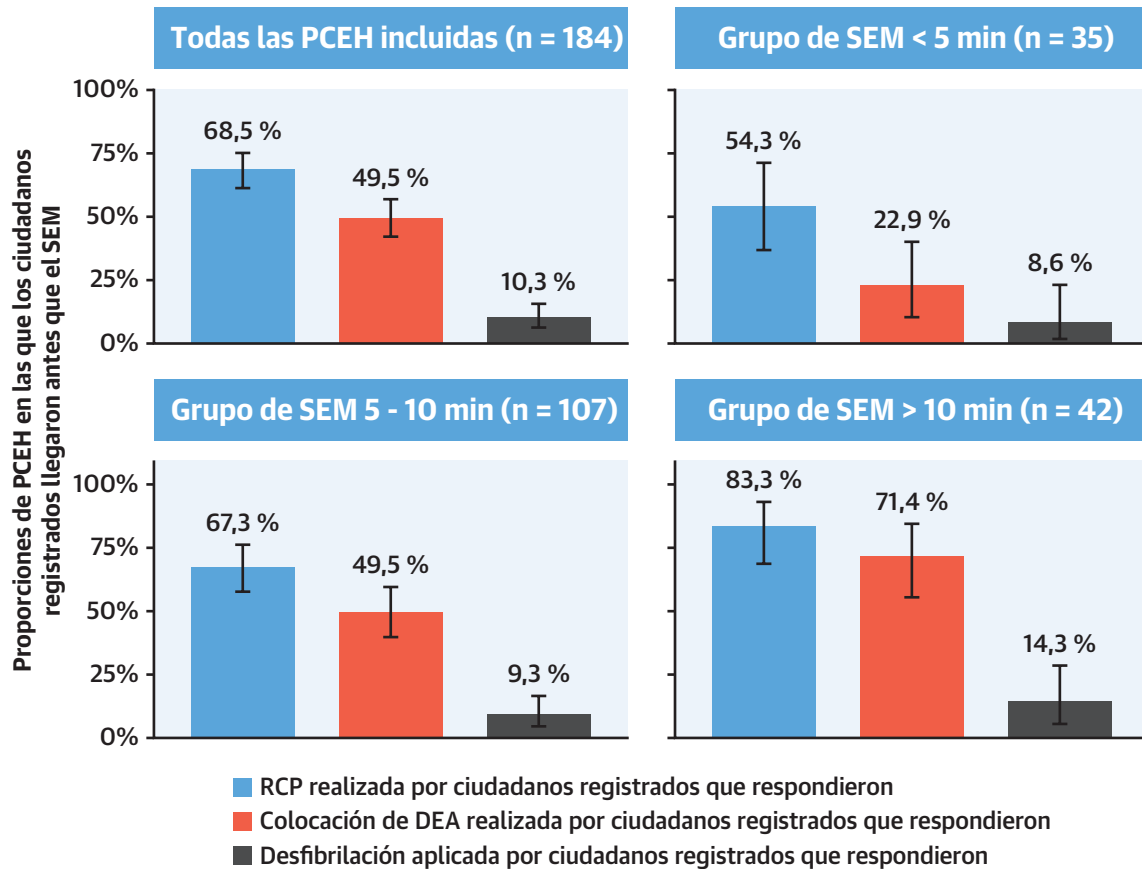
Gráfico de bosque en el que se indican los valores de *odds ratio* para la asociación entre la llegada de ciudadanos registrados al lugar de la parada cardíaca extrahospitalaria antes que los servicios de emergencias médicas y las intervenciones realizadas por transeúntes (reanimación cardiopulmonar y desfibrilación). Las intervenciones realizadas por transeúntes incluyeron las de los ciudadanos registrados y las de transeúntes aleatorios. IC = intervalo de confianza.

transeúntes y la desfibrilación aplicada por transeúntes y es seguro para el ciudadano que responde.

Aunque las apps de teléfono móvil para activar a ciudadanos voluntarios se están aplicando actualmente en muchos países para aumentar el empleo de la RCP y la desfibrilación aplicadas por transeúntes y para mejorar la supervivencia tras una PCEH, los datos disponibles sobre estos sistemas continúan siendo escasos (11-13). Este es el primer estudio en el que se ha descrito la cadena completa que va de la activación de ciudadanos registrados a la llegada al lugar de la PCEH y la asociación con las intervenciones aplicadas por transeúntes, incluida su relación con el tiempo de respuesta del SEM. Ello tiene importancia, ya que brinda la oportunidad de evaluar con exactitud el empleo de sistemas de respuesta de ciudadanos como complemento del SEM. En los Países Bajos, Zijlstra *et al.* (14) observaron una reducción del tiempo transcurrido hasta la desfibrilación cuando se envió al lugar a ciudadanos con capacidad de respuesta mediante el empleo de mensajes de texto (ciudadanos con respuesta a mensaje de texto) en comparación con lo observado con el SEM. Los ciudadanos que respondieron a mensajes de texto realizaron un 7,3% del total de desfibrilaciones precoces en los primeros 6 min (14). En nuestro estudio, no dispusimos de ningún registro válido respecto al momento en el que el ciudadano que respondía llegaba al lugar del incidente; por consiguiente, no fue posible calcular cuántos minutos antes de la llegada del

SEM había tenido lugar la RCP o la desfibrilación realizada por el ciudadano. Sin embargo, el porcentaje global de desfibrilaciones realizadas por transeúntes fue del 21,2% cuando los ciudadanos que respondieron llegaron antes que el SEM, en comparación con el 6,7% cuando fue el SEM el que llegó antes. Estos resultados pueden compararse con el porcentaje de desfibrilaciones realizadas por transeúntes del Registro Cardíaco de Dinamarca, que incluye las 5 regiones del país, que fueron del 6,4% en 2017 y del 9,3% en 2018 (4). En este estudio, los ciudadanos registrados realizaron la desfibrilación en un 10,3% de los casos en los que llegaron antes que el SEM, y ello podría haber influido en el aumento observado del porcentaje total de desfibrilaciones aplicadas por transeúntes. El porcentaje de RCP aplicadas por transeúntes aumentó también hasta el 85,3% cuando los ciudadanos que respondieron llegaron antes en comparación con el 76,8% cuando llegó antes el SEM. En 2018, las RCP aplicadas por transeúntes en el conjunto de las regiones de Dinamarca fue del 77,5% (4). Esta cifra es superior a la de otros países de Europa y Norteamérica (21,22). En un ensayo aleatorizado realizado en Suecia se observó que las RCP aplicadas por transeúntes podían aumentarse del 48% al 62% mediante la activación a través de mensajes de texto de ciudadanos con capacidad de respuesta (10). Esto indica que los sistemas de ciudadanos registrados con capacidad de respuesta pueden ser beneficiosos incluso en países en los que ya hay un porcentaje elevado

FIGURA 3 Intervenciones aplicadas por transeúntes que realizaron ciudadanos registrados cuando llegaron antes que el SEM



Esta figura ilustra la proporción de paradas cardíacas extrahospitalarias (PCEH) en las que ciudadanos registrados realizaron la reanimación cardiopulmonar (RCP), colocaron un desfibrilador externo automático (DEA) y aplicaron la desfibrilación cuando llegaron antes que los servicios de emergencias médicas (SEM). En el **ángulo superior izquierdo** se indican todas las PCEH incluidas. En el **ángulo superior derecho y en los ángulos inferior derecho e izquierdo**, se indican las PCEH estratificadas según el tiempo de respuesta del SEM.

de RCP aplicadas por transeúntes, y las regiones con un menor porcentaje de RCP aplicadas por transeúntes podrían obtener un beneficio aún mayor con un sistema de respuesta de ciudadanos registrados que conduce a una mayor concienciación y es un incentivo para realizar un curso de RCP.

El presente estudio pone de manifiesto que, cuando los ciudadanos que responden llegan a los pacientes con una parada cardíaca antes de que llegue el SEM, su repercusión en los resultados es mayor cuanto mayor es el tiempo de respuesta del SEM. Esto sugiere que los ciudadanos con capacidad de respuesta tienen un mayor potencial en zonas con tiempos de respuesta del SEM más prolongados, lo cual parece ocurrir también en el caso de que quienes respondan primero sean profesionales como la policía o los bomberos (23). No obstante, en las zonas rurales es frecuente que haya menos DEA de acceso público y un menor número de personas que puedan regis-

trarse como ciudadanos con capacidad de respuesta, y ello puede hacer que las distancias sean más largas e influir en el efecto del sistema de respuesta de ciudadanos en estos contextos. En nuestro caso, hubo zonas urbanas y zonas rurales, pero con una mediana del tiempo de respuesta del SEM breve, de 5 min cuando llegó primero el SEM, y ello podría no haber dejado a los ciudadanos que respondieron un período de tiempo suficiente para ir a buscar un DEA y llegar antes que el SEM.

Observamos que el porcentaje de desfibrilaciones aplicadas por transeúntes aumentó a más del triple cuando los ciudadanos que respondieron llegaron antes que el SEM, y hubo un aumento del porcentaje de supervivencia a 30 días, aunque sin alcanzar significación estadística (16,1% frente a 13,1%, $p = 0,38$). Sin embargo, en este estudio se han presentado datos de observación de 1 año tras la puesta en marcha de un sistema de respuesta de ciudadanos y no tuvo la potencia estadística necesaria

TABLA 2 Características de la parada cardíaca en las PCEH en las que los ciudadanos que respondieron llegaron al lugar de la PCEH antes que los SEM («los ciudadanos registrados llegaron antes») y en las PCEH en las que los SEM llegaron antes que los ciudadanos que respondieron («el SEM llegó antes»), con estratificación en tres grupos según el tiempo de respuesta del SEM

	Tiempos de respuesta del SEM								
	Grupo de < 5 min (n = 150)			Grupo de 5-10 min (n = 229)			Grupo de > 10 min (n = 59)		
	Los ciudadanos que respondieron llegaron antes	El SEM llegó antes	No disponible	Los ciudadanos que respondieron llegaron antes	El SEM llegó antes	No disponible	Los ciudadanos que respondieron llegaron antes	El SEM llegó antes	No disponible
Paradas cardíacas	35	115		107	122		42	17	
Edad, años	70 (64, 78)	71 (61, 80)	5	71 (65, 82)	71 (62, 81)	5	74 (65, 79)	74 (58, 82)	1
Hombres	25 (73,5)	76 (68,5)	5	74 (69,8)	78 (66,1)	5	26 (63,4)	13 (76,5)	1
En la vivienda	23 (65,7)	91 (79,1)	—	88 (82,2)	102 (83,6)	—	36 (85,7)	16 (94,1)	—
Presenciada	20 (57,1)	59 (51,3)	—	55 (51,4)	72 (59,5)	1	22 (52,4)	13 (76,5)	—
Ritmo desfibrilable (FV/TVsp)	7 (20,6)	30 (26,3)	2	38 (36,5)	34 (28,1)	4	16 (38,1)	4 (23,5)	—
Tiempo desde llamada hasta envío de SEM, min:s	00:46 (00:31, 01:03)	00:46 (00:35, 01:09)	—	00:46 (00:33, 01:00)	00:44 (00:33, 01:05)	—	00:57 (00:38, 01:15)	00:41 (00:25, 00:57)	—
Tiempo desde envío de SEM hasta detención de vehículo de SEM, min:s	04:10 (03:23, 04:33)	03:53 (02:59, 04:26)	—	07:05 (06:13, 08:22)	06:06 (05:18, 07:16)	—	11:30 (10:40, 13:55)	13:38 (11:12, 14:18)	—
Diferencia de tiempo entre envío del SEM y la activación de la respuesta de ciudadanos, min:s	00:07 (00:00, 00:37)	00:39 (00:12, 01:22)	—	00:21 (00:00, 01:12)	00:59 (00:21, 02:13)	—	00:47 (00:10, 01:55)	01:38 (00:55, 04:18)	—
Distancia entre ciudadano que responde y PCEH, m	422 (225, 717)	475 (267, 702)	—	534 (304, 813)	578 (360, 883)	—	694 (429, 954)	616 (333, 868)	—
Distancia entre ciudadano que responde, DEA y PCEH, m	566 (368, 862)	661 (453, 990)	—	765 (497, 1150)	805 (539, 1139)	—	901 (617, 1329)	715 (517, 1121)	—
Desfibrilación por parte del SEM	9 (25,7)	36 (31,3)	—	30 (28,0)	42 (34,4)	—	11 (26,2)	6 (35,3)	—
RCP por un transeúnte	27 (77,1)	84 (73,0)	—	94 (87,9)	95 (77,9)	—	36 (85,7)	16 (94,1)	—
Desfibrilación por un transeúnte	3 (8,6)	4 (3,5)	—	23 (21,5)	13 (10,7)	—	13 (31,0)	0 (0)	—
RCE a la llegada al hospital	11 (31,4)	35 (30,4)	—	36 (33,6)	36 (29,8)	1	10 (23,8)	6 (35,3)	—
Supervivencia a 30 días	4 (11,8)	16 (14,5)	6	17 (16,2)	15 (12,8)	7	8 (19,5)	1 (5,9)	1

Los valores corresponden a n, mediana (Q₁, Q₃), o n (%). Las distancias son en línea recta. Abreviaturas como en la **tabla 1**.

para identificar una diferencia de este tipo. En el ensayo aleatorizado de Suecia de activación de ciudadanos con capacidad de respuesta, se observó un aumento de la RCP aplicada por transeúntes, pero no hubo un incremento significativo de la supervivencia a 30 días (11,2% frente a 8,6%, $p = 0,28$) (10). En un estudio observacional de Pijls *et al.* (24) se observó un aumento de 2,8 veces en la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria de los pacientes con una PCEH cuando hubo una respuesta de ciudadanos a una alerta mediante mensaje de texto, en comparación con lo observado en los pacientes en los que no hubo ciudadanos que respondieran a la alerta. En Alemania, Stroop *et al.* (25) observaron un tiempo de respuesta inferior con los ciudadanos en comparación con el del SEM (4 min frente a 7 min), así como un porcentaje de supervivencia hasta el alta hospitalaria superior (18%

frente a 7%) si los ciudadanos que respondían iniciaban la RCP en comparación con lo observado en los pacientes en los que la RCP fue iniciada por el SEM, pero no observaron ninguna diferencia significativa de supervivencia al compararlos con los pacientes en los que la RCP fue iniciada por transeúntes aleatorios. Esto resalta la importancia de notificar las intervenciones realizadas por transeúntes, tanto si las lleva a cabo un ciudadano registrado como si las aplican transeúntes aleatorios, ya que los ciudadanos alertados pueden llegar antes que el SEM pero podrían no realizar la RCP y/o la desfibrilación si ya hay un transeúnte aleatorio que las está aplicando.

REPERCUSIONES FÍSICAS Y PSICOLÓGICAS PARA LOS CIUDADANOS REGISTRADOS QUE RESPONDIERON. Los ciudadanos registrados participan voluntaria-

mente en la reanimación de la PCEH y la mayoría de ellos han recibido una capacitación previa para la RCP. Esto podría hacer que sean menos vulnerables al desasosiego psicológico en comparación con los transeúntes aleatorios ante una PCEH. En nuestro estudio, menos del 2% sufrieron una afectación grave por lo que respecta a las repercusiones psicológicas. Esta proporción fue inferior a la observada en el estudio de Zijlstra *et al.* (26) en el que, de las personas que respondieron a un mensaje de texto, un 13% tuvieron repercusiones psicológicas graves a corto plazo, pero ninguna sufrió una alteración grave a largo plazo. Aunque no investigamos el estrés a largo plazo en este estudio, nuestros resultados indican que los ciudadanos registrados con capacidad de respuesta son una población resistente y que la aplicación de estos programas es segura en nuestro entorno. No obstante, debe disponerse de programas de entrevistas para proporcionar apoyo a quienes lo necesiten (26,27).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio tiene la limitación de su carácter observacional y los resultados deben interpretarse como asociaciones y no como relaciones de causalidad. Clasificamos las PCEH en 2 grupos en función de las respuestas al cuestionario. Así, los casos clasificados en la categoría de «el SEM llegó antes» fueron aquellos en los que no hubo ningún ciudadano que notificara haber llegado antes que el SEM. Dado que no obtuvimos respuestas en la totalidad de los casos, es posible que un caso se clasificara erróneamente en la categoría de «el SEM llegó antes» si un ciudadano registrado había llegado antes que el SEM pero no había completado el cuestionario. Además, el cuestionario lo respondieron los propios ciudadanos y no fue validado, y este es el motivo de que pudiera haber errores de clasificación de la RCP, la colocación del DEA y la desfibrilación realizada por los ciudadanos que respondieron.

Nuestros resultados se basan en datos de observación del primer año tras la puesta en marcha de un sistema de respuesta de ciudadanos registrados. Para poder valorar plenamente el efecto de estos sistemas, es esencial realizar estudios aleatorizados en los que se investigue la supervivencia tras la PCEH, teniendo en cuenta las posibles repercusiones negativas para los ciudadanos que responden. Se ha iniciado un ensayo controlado y aleatorizado en la Región de la Capital de Dinamarca (el ensayo HeartRunner Trial; NCT03835403).

CONCLUSIONES

Durante el primer año tras la puesta en marcha del sistema de respuesta de ciudadanos a través de una app de teléfono móvil, los ciudadanos que respondieron llegaron antes que el SEM en el 42,0% de las PCEH. La llegada de los ciudadanos que respondieron antes de que llegara el SEM se asoció a un aumento de la probabilidad de una RCP aplicada por transeúntes y a un aumento a más del triple en la probabilidad de una desfibrilación aplicada por transeúntes. Serán necesarios nuevos estudios, incluidos ensayos aleatorizados, para determinar el efecto que tiene sobre la supervivencia tras una PCEH el hecho de enviar a ciudadanos registrados con capacidad de respuesta.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a todos los voluntarios que dedicaron su tiempo a participar como ciudadanos registrados y al personal de los SEM por la notificación de los datos al Registro Cardíaco de Dinamarca.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Linn Andelius, Copenhagen Emergency Medical Services, University of Copenhagen, Telegrafvej 5, opgang 2, 3. sal, 2750 Ballerup, Dinamarca. Correo electrónico: linn.charlotte.andelius.01@regionh.dk. Twitter: @landelius.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: La activación a través del teléfono móvil de ciudadanos con capacidad de respuesta registrados aumenta el inicio de la reanimación cardiopulmonar y la desfibrilación cuando estos llegan al lugar de la PCEH antes que el SEM, y en especial cuando el tiempo de respuesta del SEM es largo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios ensayos aleatorizados para cuantificar las repercusiones que tienen los sistemas de respuesta de ciudadanos registrados en la supervivencia tras una PCEH, incluido el posible riesgo de lesiones físicas y desasosiego psicológico en los ciudadanos que responden.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, et al. Public-access defibrillation and out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *N Engl J Med* 2016;375:1649-59.
2. Nichol G, Elrod JA, Becker LB. Treatment for out-of-hospital cardiac arrest: is the glass half empty or half full? *Circulation* 2014;130:1844-6.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-292.
4. Ringgren KB, Christensen HC, Schønau L, et al. The Danish Cardiac Arrest Registry 2001-2018. Available at: <http://hjertestopregister.dk/wp-content/uploads/2019/11/Dansk-Hjertestop-register-2018-2.pdf>. Accessed November 1, 2019.
5. Tanaka H, Ong MEH, Siddiqui FJ, et al. Modifiable factors associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest in the Pan-Asian Resuscitation Outcomes Study. *Ann Emerg Med* 2018;71: 608-17.e15.
6. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, et al. Part 5: adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132 18 Suppl 2:S414-35.
7. 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.
8. Karlsson L, Malta Hansen C, Wissenberg M, et al. Automated external defibrillator accessibility is crucial for bystander defibrillation and survival: A registry-based study. *Resuscitation* 2019;136: 30-7.
9. The Danish AED Network. Available at: <https://hjertestarter.dk/english/>. Accessed June 30, 2017.
10. Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2316-25.
11. Smith CM, Wilson MH, Ghorbangholi A, et al. The use of trained volunteers in the response to out-of-hospital cardiac arrest—the GoodSAM experience. *Resuscitation* 2017;121:123-6.
12. Brooks SC, Simmons G, Worthington H, Bobrow BJ, Morrison LJ. The PulsePoint Respond mobile device application to crowdsource basic life support for patients with out-of-hospital cardiac arrest: challenges for optimal implementation. *Resuscitation* 2016;98:20-6.
13. Berglund E, Claesson A, Nordberg P, et al. A smartphone application for dispatch of lay responders to out-of-hospital cardiac arrests. *Resuscitation* 2018;126:160-5.
14. Zijlstra JA, Stieglis R, Riedijk F, Smeekes M, van der Worp WE, Koster RW. Local lay rescuers with AEDs, alerted by text messages, contribute to early defibrillation in a Dutch out-of-hospital cardiac arrest dispatch system. *Resuscitation* 2014; 85:1444-9.
15. Kleinman ME, Perkins GD, Bhanji F, et al. ILCOR scientific knowledge gaps and clinical research priorities for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a consensus statement. *Circulation* 2018;137:e802-19.
16. Rumsfeld JS, Brooks SC, Aufderheide TP, et al. Use of mobile devices, social media, and crowd-sourcing as digital strategies to improve emergency cardiovascular care: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e87-108.
17. Statistics Denmark. Available at: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/selectvarval/saveselections.asp>. Accessed September 1, 2019.
18. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: a consensus report from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation* 2019; 140:e746-57.
19. Pedersen CB. The Danish civil registration system. *Scand J Public Health* 2011;39 7 Suppl: 22-5.
20. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Available at: <https://www.R-project.org/>. Accessed November 3, 2019.
21. Grasner JT, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe: results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218-26.
22. Girotra S, van Diepen S, Nallamothu BK, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest survival in the United States. *Circulation* 2016;133: 2159-68.
23. Hansen CM, Kragholm K, Granger CB, et al. The role of bystanders, first responders, and emergency medical service providers in timely defibrillation and related outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: results from a statewide registry. *Resuscitation* 2015;96:303-9.
24. Pijls RW, Nelemans PJ, Rahel BM, Gorgels AP. A text message alert system for trained volunteers improves out-of-hospital cardiac arrest survival. *Resuscitation* 2016;105:182-7.
25. Stroop R, Kerner T, Strickmann B, Hensel M. Mobile phone-based alerting of CPR-trained volunteers simultaneously with the ambulance can reduce the resuscitation-free interval and improve outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a German, population-based cohort study. *Resuscitation* 2020;147: 57-64.
26. Zijlstra JA, Beesems SG, De Haan RJ, Koster RW. Psychological impact on dispatched local lay rescuers performing bystander cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2015;92: 115-21.
27. Møller TP, Hansen CM, Fjordholt M, Pedersen BD, Ostergaard D, Lippert FK. Debriefing bystanders of out-of-hospital cardiac arrest is valuable. *Resuscitation* 2014;85: 1504-11.

PALABRAS CLAVE DEA, reanimación cardiopulmonar, respuesta de ciudadanos, PCEH, aplicación de teléfono móvil, voluntario

APÉNDICE Puede consultarse información y una tabla complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Acercar desfibriladores, reanimadores y víctimas de parada cardíaca: un nuevo reto para los teléfonos móviles



Ramón Brugada

Ramón Brugada, MD, Pablo Loma-Orsorio, MD

La aparición de programas de desfibrilación pública y la generalización de los desfibriladores externos automáticos (DEA) han constituido en las últimas dos décadas un rayo de esperanza en la lucha contra la baja supervivencia de la parada cardíaca extra-hospitalaria (PCEH) (1). Sin embargo, su impacto sobre la mortalidad total ha sido modesto principalmente porque la mayor parte de las PCEH suceden lejos de las zonas de alta concurrencia donde se emplazan mayoritariamente los DEA (2). Una solución podría estar en el teléfono móvil que todos llevamos encima.

En su artículo en JACC y en este número de JACC en Español, Andelius et al describen los hallazgos de un estudio observacional prospectivo realizado en Dinamarca, en el que se evaluó el uso de una aplicación para teléfono (app) para enviar voluntarios a los lugares donde se produjo una PCEH (3). La app alertó sobre 819 PCEH de las cuales 438 (53,5%) fueron paradas confirmadas que cumplían los criterios del estudio (se excluyeron pacientes con evidente causa no cardíaca). En 134 ocasiones (42%) un voluntario activado por la app llegó antes que los servicios de emergencias. En estos casos las víctimas tuvieron el doble de probabilidades de recibir maniobras de RCP y el triple de probabilidades de ser desfibrilados antes de que llegara la ambulancia. Los voluntarios iniciaron RCP en el 69% de los casos, aplicaron el DEA en un 50% de los casos y desfibrilaron en un 10% de ocasiones; cifras que aumentaron cuanto más tardaba la ambulancia en llegar. En los casos en los que los voluntarios llegaron antes, se observó un aumento en la supervivencia sin alcanzar la significación estadística.

La forma más eficaz para mejorar las bajas tasas de supervivencia de las más de 600.000 paradas cardíacas que cada año hay en Europa es reforzar los primeros eslabones de la cadena de supervivencia. La realización de RCP por testigos dobla la probabilidad de sobrevivir a una parada cardíaca (4) y los mejores resultados se ob-

tienen cuando se consigue administrar una desfibrilación temprana (5). Gracias a los esfuerzos en formación la realización de maniobras de RCP ha mejorado de forma significativa en los últimos tiempos (6). Por el contrario, las tasas de uso de los DEA se mantienen por debajo del 10% en la mayoría de las series (7), a pesar de que diversos estudios han mostrado que más de un tercio de las PCEH suceden en un radio de 500 metros de un DEA (8).

Existen diversas app para teléfonos móviles con el objetivo de guiar a voluntarios hacia DEAs en PCEH y algunas de ellas se han evaluado prospectivamente con resultados menos alentadores que los del presente estudio (9). A continuación expondremos algunos datos que pueden ayudar a contextualizar el éxito de la iniciativa de Andelius et al: aquellos relacionados con las características del software utilizado y los relativos al entorno en el que se aplica.

La app utilizada, llamada "Heartrunner", tiene dos características únicas. Por un lado, la app está integrada dentro de los recursos con los que cuenta el centro coordinador de emergencias y es activada en paralelo con el sistema de ambulancias, estando éste en todo momento involucrado en la gestión de la parada. Esta circunstancia permite enviar voluntarios a los domicilios, donde ocurren un 70-80% de las PCEH, normalmente excluidas del uso de DEA públicos (10). Por otro lado, gracias a que los voluntarios han de aceptar el aviso en la app, el centro coordinador puede enviar al primer voluntario directamente al lugar de la parada y a los sucesivos en busca del desfibrilador y guiarlos gracias a la geolocalización.

En relación con el contexto geográfico y social del estudio, cabe destacar que Dinamarca es uno de los países más avanzados en desfibrilación pública y desde 2005 la formación en reanimación cardiopulmonar es obligatoria en las escuelas (11). Además este país desde 2010 dispone de un registro de carácter voluntario que cuenta con más de 5000 DEA, tanto públicos como privados con

información sobre su ubicación precisa y disponibilidad (12). Dicho registro está a disposición del centro coordinador de emergencias y en él se basa “Heartrunner” lo que permite disponer de una red muy densa de DEA, particularmente en la región de Copenhague, donde el estudio ha sido realizado. Además los investigadores contaron con un gran número de voluntarios de “perfil alto” (una cuarta parte eran profesionales sanitarios y casi la totalidad tenía formación en RCP) y se ha realizado en una población con una elevada sensibilización ante la parada cardíaca y civismo permitiendo el acceso de los voluntarios a domicilios privados cuando hizo falta.

Se plantean algunas incógnitas de cara a generalizar estos buenos resultados: si bien el estudio está realizado en un área de alta densidad de población e implantación de DEA (lo que facilita el éxito del programa), los tiempos de respuesta de los servicios de emergencias son muy buenos (5 minutos) dejando menos tiempo para la actuación de los voluntarios. Por otro lado, se desconoce en qué porcentaje sobre el total de paradas en el periodo de estudio pudo aplicarse el protocolo de estudio y no se ha podido analizar el papel en la reanimación de los “testigos no voluntarios”. Aunque por azar los testigos podían intervenir en ambos grupos, disponer de un voluntario cerca de una parada podría relacionarse con disponer de más testigos ayudando en la RCP.

Los autores sí que detallan que se necesitó realizar 6.836 alertas, aceptadas por 1.623 voluntarios, para conseguir llegar antes que los servicios de emergencias en 381 ocasiones (5.5%) y en un 37% (311/819) de los casos no se trataba de una PCEH, con el consiguiente peligro de desincentivar a los voluntarios.

Por último, aunque los investigadores exploraron el impacto físico y psíquico de la participación de los voluntarios del programa con excelentes resultados (un 99% expresó su deseo de continuar en el programa), el reclutamiento de voluntarios podría ser dificultoso en regiones o países con inferior sensibilización frente al problema de la parada cardíaca o con condicionantes culturales en los que el impacto sobre la privacidad de estar constantemente geolocalizado tuviera alguna importancia.

Esperamos con ilusión disponer pronto de los resultados del ensayo clínico en marcha (The Heartrunner Trial: NCT03835403) para poder aclarar estas cuestiones y el impacto de la aplicación de esta app sobre la supervivencia, para lo que el presente estudio no estaba dimensionado. En todo caso sólo cabe felicitar a Andelius et al. por el innovador trabajo que, si bien se intuye difícil de generalizar a otras localizaciones con menor desarrollo de programas de desfibrilación pública, ofrece una esperanza para atacar la tozudamente baja supervivencia de la PCEH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bækgaard JS, Viereck S, Møller TP, Ersbøll AK, Lippert F, Folke F. The Effects of Public Access Defibrillation on Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation* 2017;136:954-965.
2. Becker Linda, Eisenberg Mickey, Fahrenbruch Carol, Cobb Leonard. Public Locations of Cardiac Arrest. *Circulation* 1998;97:2106-2109.
3. Linn Andelius, Caronina Malta Hansen, Freddy K. Lippert, Lena Karisson, Christian Torp-Peersen, Annette Kjaer Esrbøll, Lars Kober, Helle Collatz Christensen, Stig Nikolaj Blomberg, Gunnar H. Gislason, Fredrik Folke. Smartphone activation of citizen responders to facilitate defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest JACC 2020; 76: 43-5
4. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2307-2315.
5. Capucci A, Aschieri D, Guerra F, et al. Community-based automated external defibrillator only resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am. Heart J.* 2016;172:192-200.
6. Gräsner J-T, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218-226.
7. Ringh M, Hollenberg J, Palsgaard-Moeller T, et al. The challenges and possibilities of public access defibrillation. *J. Intern. Med.* 2018;283:238-256.
8. Deakin CD, Anfield S, Hodgetts GA. Underutilization of public access defibrillation is related to retrieval distance and time-dependent availability. *Heart Br. Card. Soc.* 2018;104:1339-1343.
9. Brooks SC, Simmons G, Worthington H, Bobrow BJ, Morrison LJ. The PulsePoint Respond mobile device application to crowdsource basic life support for patients with out-of-hospital cardiac arrest: Challenges for optimal implementation. *Resuscitation* 2016;98:20-26.
10. Kiyohara K, Nishiyama C, Matsuyama T, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest at Home in Japan. *Am. J. Cardiol.* 2019;123:1060-1068.
11. Malta Hansen C, Zinckernagel L, Ersbøll AK, et al. Cardiopulmonary Resuscitation Training in Schools Following 8 Years of Mandating Legislation in Denmark: A Nationwide Survey. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6.
12. Hansen CM, Lippert FK, Wissenberg M, et al. Temporal Trends in Coverage of Historical Cardiac Arrests Using a Volunteer-Based Network of Automated External Defibrillators Accessible to Laypersons and Emergency Dispatch Centers. *Circulation* 2014;130:1859-1867.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Características de los adultos con cardiopatías congénitas en los Estados Unidos



Michelle Gurvitz, MD, MS,^a Julie E. Dunn, PhD,^b Ami Bhatt, MD,^c Wendy M. Book, MD,^d Jill Glidewell, MSN, MPH,^e Carol Hogue, PhD, MPH,^d Angela E. Lin, MD,^f George Lui, MD,^g Claire McGarry, MPH,^h Cheryl Raskind-Hood, MS, MPH,^d Alissa Van Zutphen, PhD,^{h,i} Ali Zaidi, MD,^j Kathy Jenkins, MD, MPH,^a Tiffany Riehle-Colarusso, MD, MPH^e

RESUMEN

ANTECEDENTES Aunque en los Estados Unidos hay más de 1 millón de personas adultas que viven con cardiopatías congénitas (CPC), existen algunas lagunas en el conocimiento de las necesidades de asistencia sanitaria que tiene esta creciente población.

OBJETIVOS En este estudio se evaluaron las características demográficas, las comorbilidades y el uso de recursos de asistencia sanitaria de los adultos de entre 20 y 64 años de edad con una CPC.

MÉTODOS Se identificaron las consultas de asistencia sanitaria de pacientes adultos con un código de CPC de la Clasificación Internacional de Enfermedades - 9ª revisión - modificación clínica, que tuvieron lugar entre el 1 de enero de 2008 (1 de enero de 2009 en el caso de Massachusetts) y el 31 de diciembre de 2010, a partir de múltiples fuentes de datos de 3 lugares de los Estados Unidos: Emory University (EU) en Atlanta, Georgia (5 condados), Departamento de Salud Pública de Massachusetts (todo el estado) y Departamento de Salud de Nueva York (11 condados). Se recogieron datos relativos a las características demográficas, las comorbilidades y las consultas de asistencia sanitaria. Las CPC se clasificaron como graves o no graves, excluyendo los casos de comunicación interauricular y/o foramen oval permeable aislados.

RESULTADOS La gravedad y las comorbilidades de las CPC mostraron diferencias entre los centros, y hasta un 20% de los adultos tenían una CPC grave y > 50% presentaban ≥ 1 comorbilidad cardiovascular adicional. La mayor parte de los adultos evaluados habían tenido ≥ 1 consulta de asistencia sanitaria ambulatoria (80% en la EU, 90% en Massachusetts y 53% en Nueva York). El tipo de cobertura de seguro difería en los tres lugares, de tal manera que en Massachusetts había una proporción elevada de Medicaid (75%) y en la EU y Nueva York había una proporción alta de cobertura de seguro privado (44% en la EU, 67% en Nueva York). Las proporciones estimadas de individuos adultos con consultas de asistencia sanitaria correspondientes a códigos de CPC mostraron grandes diferencias en función del lugar, con 1,2 (EU), 10 (Massachusetts) y 0,6 (Nueva York) por 1000 adultos, según los datos del censo de 2010.

CONCLUSIONES Esta fue la primera iniciativa de vigilancia de individuos adultos con consultas de asistencia sanitaria ambulatoria o en hospitalización que tenían códigos de CPC en 3 ubicaciones geográficas de los Estados Unidos con el empleo de fuentes de datos tanto administrativos como clínicos. Esta información aportará un conocimiento más claro del uso de los recursos de asistencia sanitaria por parte de esta creciente población. (J Am Coll Cardiol 2020;76:175-82) © 2020 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.



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 Cardiology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; ^bMassachusetts Department of Public Health, Boston, Massachusetts; ^cDepartment of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ^dDepartment of Cardiology, Emory University, Atlanta, Georgia; ^eCenters for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CDC** = Centers for Disease Control and Prevention**CIE-9-MC** = Clasificación Internacional de Enfermedades - 9ª revisión - modificación clínica**CPC** = cardiopatía congénita**EU** = Emory University**SU** = servicio de urgencias

Las cardiopatías congénitas (CPC) constituyen el grupo más frecuente de trastornos cardíacos en el nacimiento y afectan a cerca de un 1% de los nacidos vivos en los Estados Unidos (1). La mortalidad de los lactantes y niños afectados se ha reducido de forma significativa en las últimas 4 décadas, de tal manera que > 85% de los niños nacidos con una CPC alcanzan en la actualidad la edad adulta (2-4). Se estima que en los Estados Unidos hay > 2 millones de individuos que viven con una CPC, de los cuales alrededor de 1,4 millones son adultos (4). Esta población incluye a personas con todos los tipos de CPC, desde los defectos congénitos leves que tan solo requieren una supervisión clínica o medicamentos, hasta los muy complejos que requieren intervenciones quirúrgicas en una etapa temprana de la vida. Los datos de Canadá indicaron que, entre los años 2000 y 2010, la prevalencia de las CPC aumentó casi 6 veces más rápida en los adultos que en los niños, y al llegar al 2010, los adultos supusieron cerca del 66% de la población total de pacientes con CPC (5).

Los individuos adultos con una CPC tienen un riesgo de sufrir complicaciones a largo plazo como consecuencia de la CPC subyacente y/o de su tratamiento, si bien es frecuente que estas personas minimicen sus síntomas (6-13). A pesar de las recomendaciones de una asistencia a lo largo de toda la vida, las personas con una CPC pueden abandonar el seguimiento por parte de profesionales de la cardiología desde una edad de tan solo 6 años (14). Más del 40% de los adultos con cualquier tipo de CPC y un 25% de los que tienen CPC más complejas declaran haber tenido períodos de tiempo prolongados sin asistencia cardiológica (14,15). Así pues, las personas en las que se pierde el seguimiento pueden no acudir a la asistencia hasta que aparece una morbilidad importante, y ello podría explicar, en parte, las tasas elevadas de insuficiencia cardíaca y de arritmias que aparecen en la población adulta con CPC (16). Además, esta población tiene un riesgo de presentar otros trastornos crónicos típicos de la edad adulta, como la enfermedad renal y hepática,

la obesidad y la diabetes (17,18). No se conoce la prevalencia real de individuos adultos con CPC y de sus comorbilidades en los Estados Unidos, ya que los datos se limitan habitualmente a los de pacientes adultos de consultas especializadas de CPC, que constituyen < 30% de la población total estimada con CPC (19).

Todas estas cuestiones, junto con la falta de datos de vigilancia a nivel nacional, comportan verdaderos retos en el conocimiento y el manejo de la salud de la población de individuos adultos con CPC. Determinar las estimaciones de adultos con CPC a nivel nacional resulta especialmente difícil ya que las coberturas de seguro, el acceso a la asistencia sanitaria y el acceso a la asistencia especializada muestran diferencias geográficas en diversos lugares de Estados Unidos. Este análisis forma parte de un proyecto piloto de vigilancia más amplio de adolescentes y adultos con CPC, destinado a explorar esas diferencias en diversos lugares de Estados Unidos y explorar la capacidad de combinar datos procedentes de diferentes fuentes administrativas y clínicas para poner en marcha iniciativas de vigilancia y determinar estimaciones de la prevalencia (20). En el presente análisis hemos examinado las características demográficas, el uso de la asistencia sanitaria y las comorbilidades en individuos adultos con contactos de asistencia sanitaria con un código de CPC, de entre 20 y 64 años de edad, en 3 zonas geográficas concretas distintas. Para mejorar la supervivencia, la asistencia y la calidad de vida de esta población cada vez más amplia, es vital conocer las dificultades existentes para la obtención y combinación de datos procedentes de pacientes hospitalizados y ambulatorios en los que se producen consultas de asistencia sanitaria con códigos de CPC.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. Este análisis formó parte de un proyecto piloto de vigilancia de adolescentes y adultos con contactos de asistencia sanitaria con códigos de CPC en 3 lugares de Estados Unidos. Los lugares de realización del estudio se eligieron a través de un proceso de

and Developmental Disabilities, Atlanta, Georgia; ⁵Medical Genetics, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts; ⁶Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; ⁷New York State Department of Health, Albany, Nueva York; ⁸Department of Epidemiology, University at Albany School of Public Health, Rensselaer, Nueva York; y ⁹Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Nueva York. Este estudio contó con el apoyo de los Centers for Disease Control and Prevention (subvención/premio número: CDC-RFA-DD12-1207). Los resultados y las conclusiones presentadas en este artículo son las de los autores y no representan necesariamente la posición oficial de los Centers for Disease Control and Prevention. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. Rose Tompkins, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. P.K. Shah, MD, 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 30 de septiembre de 2019; original revisado recibido el 27 de abril de 2020, aceptado el 8 de mayo de 2020.

examen competitivo en función de los méritos mediante un Anuncio de Oportunidad de Financiación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC-RFA-DD12-1207). Las instituciones participantes fueron: 1) la Emory University (EU) en Atlanta, Georgia, que identificó casos de 5 condados del área metropolitana de Atlanta (Clayton, Cobb, Dekalb, Fulton y Gwinnett) con el empleo de datos de solicitudes de reembolso de Medicaid y datos administrativos y clínicos de 6 centros de asistencia de pacientes pediátricos y adultos; 2) el Departamento de Salud Pública de Massachusetts, que identificó casos de todo el estado mediante el empleo de la base de datos *Massachusetts All Payer Claims Database*, así como de datos clínicos y administrativos de 4 centros de asistencia de pacientes pediátricos y adultos; y 3) el Departamento de Salud del Estado de Nueva York, que identificó casos de 11 condados (Allegany, Bronx, Cattaraugus, Chautauqua, Erie, Genesee, Monroe, Niagara, Orleans, Westchester y Wyoming) basándose en los datos administrativos de 7 clínicas de cardiología pediátrica y datos de pacientes ingresados y ambulatorios de hospitales y consultorios del *New York Statewide Planning and Research Cooperative System*. La metodología empleada en el proyecto se ha detallado en un artículo aparte (20). Para este análisis, los casos fueron las personas adultas de entre 20 y 64 años de edad que tuvieron su residencia en las zonas geográficas de los lugares descritos durante los años 2008 a 2010, y se presumió que estaban vivas el día 1 de enero de 2010, en las que hubo una consulta de asistencia sanitaria que comportó un código diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades - 9ª revisión - modificación clínica (CIE-9-MC) correspondiente a una CPC entre el 1 de enero de 2008 (1 de enero de 2009 en el caso de Massachusetts) y el 31 de diciembre de 2010. Los centros participantes utilizaron metodologías diversas para la vinculación entre los datos clínicos y los administrativos (20). Cada institución planificó la obtención de datos para las mismas variables preespecificadas, que incluyeron características demográficas, tipo de contacto de asistencia sanitaria y códigos de las CPC, las comorbilidades y las intervenciones cardíacas. Se obtuvo la aprobación del comité de ética de investigación de cada institución de forma independiente, y se establecieron acuerdos con los CDC para el uso de los datos para la puesta en común de datos des-identificados.

CATEGORIZACIÓN DE LOS DATOS. Como se ha descrito anteriormente, se establecieron agrupaciones de códigos de pruebas diagnósticas e intervenciones cardíacas y no cardíacas de manera específica para el proyecto (20). Los casos se clasificaron en 1 de 5 grupos jerarquizados de gravedad de la CPC, mutuamente excluyentes (grave, válvula, comunicación, válvula + comunicación, otros) ba-

sados en los empleados por Marelli *et al.* (21). Para el presente análisis, estas 5 categorías se agruparon en los grupos de grave y no grave. Los casos en los que había tan solo un código 745.5 de la CIE-9-MC se excluyeron de este análisis. Este último grupo incluía los casos con un código 745.5 y ningún otro código de CPC que se encontraban en 1 de los grupos de gravedad, ya que el código común de la CIE-9-MC, es decir, 745.5, incluye tanto la comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* como el foramen oval permeable. El foramen oval permeable no se considera una CPC y se da en hasta un 25% de la población adulta (22). Los códigos de la CIE-9-MC no relacionados con diagnósticos de CPC se agruparon en 24 categorías de comorbilidades basándose en modificaciones del Sistema de Clasificación Clínica específicas para el proyecto (23). Las exploraciones de imagen cardíacas, las intervenciones cardíacas y las operaciones quirúrgicas y vasculares se clasificaron según los códigos de intervenciones de la CIE-9-MC y los códigos de la terminología actualizada de procedimientos médicos (*Current Procedural Terminology*) (20). Las exploraciones de imagen incluyeron técnicas como la ecocardiografía transtorácica y la cardiorresonancia magnética. Las intervenciones cardíacas incluyeron eventos como la colocación de marcapasos y la cirugía intracardiaca. Las intervenciones vasculares incluyeron las de cirugía aórtica y vascular, el implante de *stents* endovasculares, el pinzamiento de aneurismas y la flebografía y/o angiografía periféricas y abdominales. El tipo de consulta de asistencia sanitaria se determinó a partir de los registros disponibles y se agrupó con fines descriptivos en las categorías de servicio de urgencias (SU), paciente hospitalizado, paciente ambulatorio y otros y/o desconocido. En el caso de que hubiera múltiples contactos de asistencia sanitaria el mismo día, se contabilizaban en el paciente como 1 solo contacto, y el código se establecía según la siguiente jerarquización: 1) paciente hospitalizado; 2) SU; 3) paciente ambulatorio; y 4) otros y/o desconocido. El tipo de cobertura de seguro de salud, primario o secundario, se determinó teniendo en cuenta cualquier seguro que tuviera el individuo durante el período del proyecto; por consiguiente, una persona podía tener > 1 tipo de cobertura de seguro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se presentan las frecuencias y proporciones de casos según la institución y las características demográficas. El denominador para expresar la proporción específica según la edad en cada institución se determinó con el empleo de los datos del censo de Estados Unidos de 2010 a nivel de condado. La proporción de casos se definió como el número de casos que estaban vivos el 1 de enero de 2010 en los que hubo un código de diagnóstico de CPC elegible para el estudio en el período del proyecto (1 de enero de 2008 [1 de enero de 2009 en el caso de Massachusetts] a 31 de diciembre de 2010)

dividido por la población total de la zona geográfica correspondiente según los datos del censo de 2010, y se presentó en forma de número por cada 1000 personas. Como se ha comentado antes, los casos en los que hubo tan solo un código 745.5 aislado se excluyeron de todos los análisis. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SAS versión 9.3 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos).

RESULTADOS

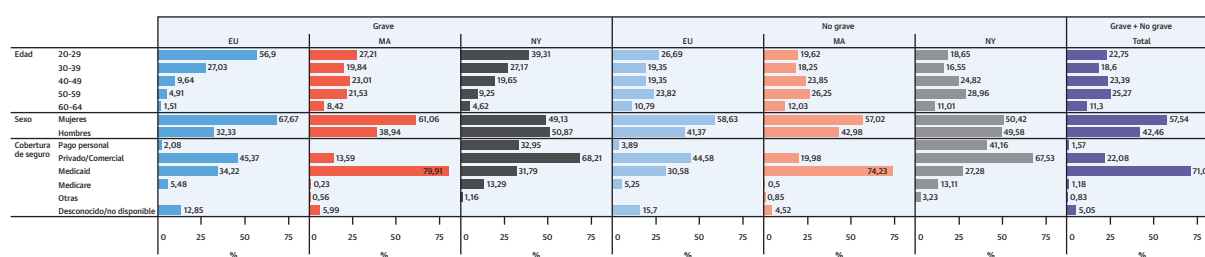
A fecha de 31 de diciembre de 2010, la proporción calculada de personas adultas de entre 20 a 64 años de edad con consultas de asistencia sanitaria correspondientes a un código de CPC en las 3 instituciones fue de 1,2 (EU), 10,0 (Massachusetts) y 0,6 (Nueva York) por 1000 individuos adultos. La proporción calculada variaba según la institución para las CPC graves (0,3, 1,6 y 0,1, respectivamente) y las CPC no graves (1,0, 9,0 y 0,5, respectivamente). En la **figura 1** se presentan las características demográficas específicas observadas en cada institución. Al excluir los casos con tan solo el código 745.5 de la CIE-9-MC aislado, la proporción de personas adultas con una CPC grave fue de entre el 11% en Nueva York y el 20% en la EU; los individuos con CPC graves fueron de menor edad, de tal manera que aproximadamente un 50% a

80% de los pacientes tenían menos de 40 años, según el lugar. Además, había más mujeres que hombres en los grupos de CPC graves y no graves, tanto en la EU como en Massachusetts, pero no así en Nueva York, en donde la proporción de sexos estaba más equilibrada.

Cada persona podía tener > 1 cobertura de seguro de salud para las consultas de asistencia sanitaria durante el período de seguimiento establecido; en la **figura 1** se indican todos los tipos de seguro. El tipo de cobertura variaba en los distintos lugares. En Massachusetts había una cobertura casi universal a nivel de todo el estado (95%) (24), de tal manera que $\geq 75\%$ de las personas adultas con CPC utilizaron los servicios de Medicaid y < 20% dispusieron de seguros privados o comerciales. En cambio, en Nueva York, el 28% de los adultos incluidos utilizaron el Medicaid, aproximadamente dos tercios partes tuvieron una cobertura de un seguro privado o comercial, y hubo un porcentaje relativamente alto (40%) de personas con pago personal por el servicio y/o sin cobertura de seguro. El tipo de cobertura de seguro en los adultos de la zona de la EU se situó entre la de Massachusetts y la de Nueva York, de tal manera que aproximadamente un 31% utilizaron el Medicaid y un 45% contaron con un seguro comercial o privado.

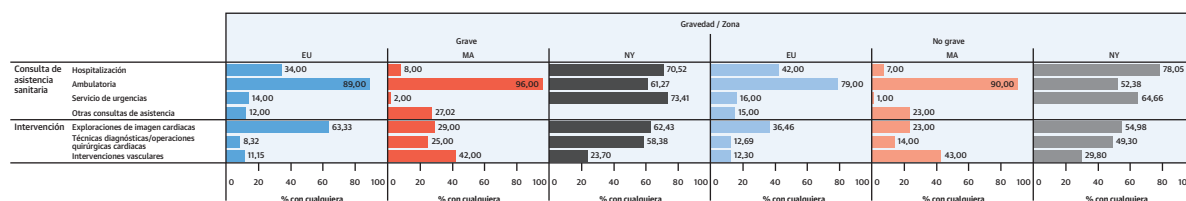
En la **figura 2** se presenta el uso de recursos de asistencia sanitaria a lo largo del período de seguimiento,

FIGURA 1 Características demográficas de los adultos con CPC en función de la gravedad de esta en 3 instituciones de los Estados Unidos, 2008 a 2010*



Edad, sexo y cobertura de seguro de salud de individuos adultos con cardiopatías congénitas (CPC) según la zona y según la gravedad de la CPC. *2009 a 2010 en el caso de Massachusetts. EU = Emory University: condados de Clayton, Cobb, DeKalb, Fulton y Gwinnett, Georgia; MA = Massachusetts: todo el estado; NY = Nueva York: condados de Allegany, Bronx, Cattaraugus, Chautauqua, Erie, Genesee, Monroe, Niagara, Orleans, Westchester y Wyoming.

FIGURA 2 Tipos de consultas de asistencia sanitaria de interés, según la gravedad de la CPC en 3 zonas de Estados Unidos, 2008 a 2010*



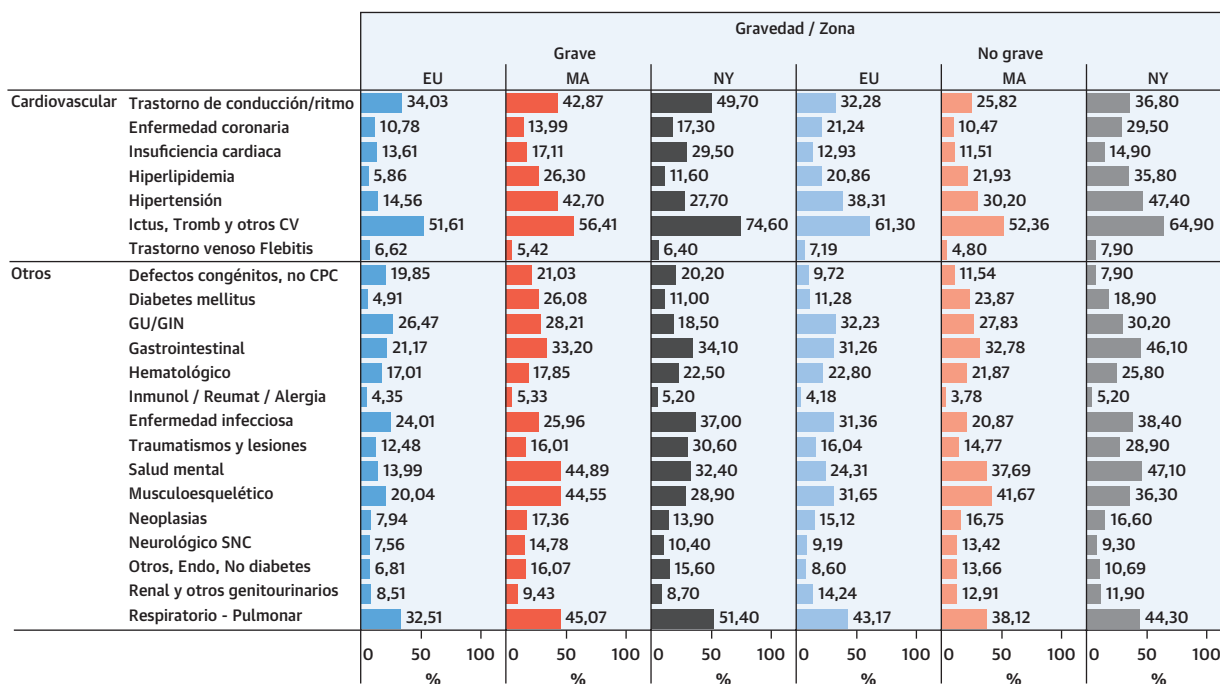
Tipos de consultas de asistencia sanitaria y de intervenciones, y porcentajes de pacientes adultos con CPC según la zona y según la gravedad de la CPC. *2009 a 2010 en el caso de MA. Abreviaturas como en la **figura 1**.

mediante la proporción de adultos con cada tipo de consulta de asistencia sanitaria. El uso de recursos de asistencia sanitaria en cada zona se veía intensamente influido por la zona y por el tipo de origen de los datos utilizado. En términos generales, en las dos categorías de gravedad establecidas, los individuos adultos de Nueva York utilizaron más tipos de asistencia sanitaria que los de la zona de la EU o los de Massachusetts. En más de la mitad de los adultos incluidos de Nueva York hubo consultas de asistencia sanitaria ambulatorias y en aproximadamente un 70% hubo hospitalizaciones o visitas en el SU. En la zona de la EU y en Massachusetts, la mayor parte de los adultos tuvieron consultas de asistencia sanitaria ambulatoria ($\geq 79\%$), y la proporción de los que tuvieron hospitalizaciones o contactos de asistencia sanitaria en el SU fue muy inferior. En la **figura 2** se muestra también la variabilidad existente en el uso de exploraciones de imagen cardíacas, técnicas diagnósticas cardíacas y/o intervenciones quirúrgicas y vasculares según la zona y la gravedad de la CPC. Hubo una mayor cantidad de individuos en los que se realizaron exploraciones de imagen que de personas en las que se aplicaron técnicas diagnósticas cardíacas e intervenciones vasculares en la EU. En los adultos de Massachusetts se realizaron más intervenciones vasculares y se llevaron a cabo muchas

menos exploraciones de imagen, mientras que en los de Nueva York hubo una mayor proporción de técnicas cardíacas e intervenciones quirúrgicas.

En la **figura 3** se muestra que las comorbilidades existentes en los adultos incluidos diferían según la zona y la gravedad de la CPC, aunque en todas las zonas el trastorno más frecuente fue el ictus y/o la trombosis u otros trastornos cardiovasculares. Los patrones de comorbilidad cardíaca mostraron unos porcentajes relativamente elevados de hipertensión (15% a 47%), trastornos de la conducción y/o del ritmo (26% a 50%) e ictus y/o trombosis u otros trastornos cardiovasculares (5% a 75%). Este último grupo incluía múltiples tipos de eventos, como los de ictus, accidente isquémico transitorio y tromboembolismo venoso. Por lo que respecta a las comorbilidades no cardíacas, hubo porcentajes relativamente elevados de individuos con CPC tanto graves como no graves que presentaban problemas respiratorios y/o pulmonares (33% a 51%), gastrointestinales (21% a 46%) y de enfermedades infecciosas (21% a 38%). Unos pocos trastornos, como los de diabetes y trastornos de salud mental, evidenciaron diferencias más notables en los porcentajes existentes en los distintos lugares y los diferentes grupos de gravedad de la CPC.

FIGURA 3 Comorbilidades de interés según la gravedad de la CPC en 3 zonas de los Estados Unidos, 2008 a 2010*



Comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares en los pacientes adultos con CPC según la zona y según la gravedad de la CPC. *2009 a 2010 en el caso de Massachusetts. Se excluyeron los casos con tan solo un código 745.5 de la CIE-9-MC aislado. SNC = sistema nervioso central; CV = cardiovascular; endo = endocrino; GU/GIN = genitourinario/ginecológico; Inmunol = inmunológico; reumat = reumatológico; tromb = trombótico; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

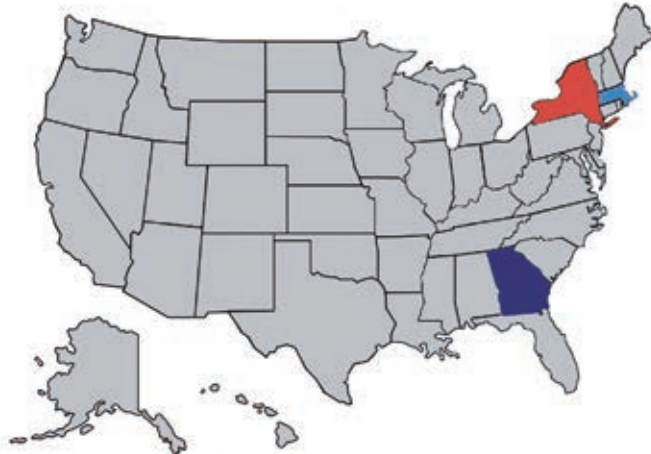
DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en el que se describen y combinan cohortes diversas de adultos con consultas de asistencia sanitaria en hospitalización o ambulatorios con códigos de CPC, dentro y fuera de centros de especialidad de 3 zonas geográficas de los Estados Unidos (**ilustración central**). En estudios previos de este tipo se incluyeron tan solo las consultas de asistencia sanitaria en hospitalización o los pacientes atendidos en centros de especialidad. Dado que la mayor parte de los contactos de asistencia sanitaria se produjeron generalmente en el ámbito ambulatorio, este análisis resultaba crucial para conocer las necesidades futuras de asistencia y recursos sanitarios de los individuos adultos con CPC. Se han realizado estudios de ámbito nacional o provincial con el empleo de datos administrativos en Canadá y en Europa, en países que disponen de sistemas nacionales de asistencia sanitaria (5,21,25). Sin embargo, abordar estas cuestiones en los Estados Unidos planteaba retos importantes debido a las diferencias regionales existentes en las prácticas de asistencia sanitaria, la accesibilidad de esta y la cobertura de seguros de salud. En este estudio piloto respaldado por los CDC se exploraron las posibilidades de estandarizar las definiciones de los casos y las variables de múltiples fuentes de datos de los Estados

Unidos, con objeto de permitir una recogida uniforme de los datos, que pusiera de manifiesto las semejanzas y diferencias de resultados en zonas geográficas diversas.

Las estimaciones locales de la proporción de individuos con consultas de asistencia sanitaria con códigos de CPC durante el período de 3 años del proyecto fueron diferentes en las distintas instituciones, con valores de entre 0,5 y 10,0 por cada 1000 individuos. Esta cifra correspondía tan solo a las personas que solicitaron asistencia sanitaria y no incluye a las que podrían haber quedado fuera de la asistencia o las que la solicitaron pero no se les asignó un código de CPC. Hay muchos factores que podrían influir en estas estimaciones en cada institución, como los orígenes de los datos, los patrones regionales de la asistencia sanitaria, las prácticas de asignación de códigos, el acceso a la asistencia sanitaria y la disponibilidad de seguros de salud. Es probable que estas diferencias correspondieran a la diversidad existente en el sistema de asistencia sanitaria, y las dificultades que plantea llevar a cabo una actividad de seguimiento en diversos lugares de los Estados Unidos. Por ejemplo, los pacientes que solicitaron asistencia por una CPC compleja podrían haber optado por vivir cerca de áreas metropolitanas con centros médicos grandes que dispusieran de asistencia especializada para las CPC o zonas con mayor accesibilidad de seguros de salud. En

ILUSTRACIÓN CENTRAL Características de los adultos con cardiopatías congénitas



Departamento de Salud del Estado de Nueva York, 11 condados

- 11% tuvieron una CPC grave
- 53% tuvieron ≥ 1 consulta de asistencia sanitaria ambulatoria
- 28% utilizaron Medicaid
- 67% utilizaron un seguro privado o comercial

Departamento de Salud Pública de Massachusetts, todo el estado

- 15% tuvieron una CPC grave
- 90% tuvieron ≥ 1 consulta de asistencia sanitaria ambulatoria
- $\geq 75\%$ utilizaron Medicaid
- $< 20\%$ utilizaron un seguro privado o comercial

Emory University de Atlanta, Georgia, 5 condados

- 20% tuvieron una CPC grave
- 80% tuvieron ≥ 1 encuentro ambulatorio
- 31% utilizaron Medicaid
- 45% utilizaron un seguro privado o comercial

Gurvitz, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):175-82.

Los individuos adultos con cardiopatías congénitas que acceden a la asistencia sanitaria tienen ciertas características en común, como ser de mediana edad, tener consultas de asistencia sanitaria ambulatorias, presentar múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas y disponer de una cobertura de seguro de salud público.

otros pacientes podría haberse perdido el seguimiento en el paso de la asistencia pediátrica a la de adultos para las CPC, sin que accedieran a la asistencia cardiológica especializada, o podría no haberseles asignado correctamente el código de CPC. Además, el número de consultas de asistencia sanitaria fue mayor en las personas con una enfermedad no grave que en los que tenían un trastorno grave. Dado que no había ningún estudio previo de pacientes adultos con CPC en el que se hubieran incluido los contactos de asistencia sanitaria ambulatorios, no se conocían los patrones de asistencia habituales en estos pacientes. El número de consultas de asistencia sanitaria podría estar más relacionado con la edad del paciente, ya que la cohorte de casos no graves estaba formada por pacientes de mayor edad que los de la cohorte de casos graves, y por lo tanto tenía una mayor susceptibilidad a enfermedades no relacionadas con las CPC y a otras comorbilidades. En futuras investigaciones sobre las características y la prevalencia de individuos con CPC en los Estados Unidos será necesario tener en cuenta esta variabilidad y las diferencias existentes.

Es probable que las diferencias específicas observadas entre las distintas zonas por lo que respecta a los porcentajes de cobertura de seguro, las características demográficas y el tipo de consultas de asistencia sanitaria fueran también multifactoriales. En primer lugar, dado que los individuos incluidos se identificaron en función de las consultas de asistencia sanitaria con códigos de CPC, era necesario que una persona tuviera la posibilidad de acudir a un profesional de la salud para que fuera incluida en la base de datos; por consiguiente, como se ha comentado anteriormente, las diferencias existentes en el acceso a la asistencia sanitaria entre las diversas regiones geográficas afectarían a los resultados. Globalmente, hubo una proporción superior de mujeres identificadas, de manera específica en la EU y en Massachusetts. Esto era coherente con lo observado en la población general, puesto que las mujeres solicitan asistencia sanitaria general ambulatoria de manera más regular que los hombres (26). En Nueva York, esta proporción podría haber tenido un sesgo, ya que la base de datos de partida procedía de un sistema de base hospitalaria, con un menor número de contactos de asistencia sanitaria ambulatoria. En Massachusetts, en donde la cobertura de seguro de salud ha sido casi universal desde 2006 (24), un mayor acceso a la atención primaria podría comportar un mayor número de contactos de asistencia sanitaria ambulatoria y un número inferior de contactos en el SU. En términos generales, en 2010 el porcentaje de personas sin cobertura de seguro en las distintas zonas osciló entre aproximadamente un 5% en Massachusetts y aproximadamente un 12% en Nueva York o aproximadamente un 19% en el área atendida por la EU, y ello podría haber influido en los porcentajes de identificación

en las distintas zonas. En Nueva York, los datos procedieron principalmente de una gran base de datos de pacientes ambulatorios y hospitalizados, de origen hospitalario, y es probable que ello influyera en el mayor porcentaje de contactos de asistencia sanitaria en hospitalización o en el SU, y en el porcentaje elevado de técnicas e intervenciones quirúrgicas cardíacas. Estos resultados no indicaban necesariamente que los adultos de Nueva York tuvieron un mayor uso de la asistencia sanitaria o una mayor gravedad, sino que reflejaban el origen de los datos y la necesidad de tenerlo en cuenta para estas iniciativas de vigilancia. Otra causa de variabilidad de los datos específicos de cada zona podría estar relacionada con los patrones regionales de práctica clínica en la asistencia cardíaca. Por ejemplo, hubo un número elevado de ecocardiografías en los adultos de la zona de la EU, mientras que en los de las otras zonas hubo más intervenciones vasculares u otros tipos de exploraciones y pruebas.

Las comorbilidades mostraron tendencias similares en las diferentes zonas y los distintos grupos de gravedad de la CPC. Tanto en los individuos adultos con CPC graves como en los que tenían CPC no graves, se observó un porcentaje elevado de presencia de hipertensión, trastornos de la conducción y/o el ritmo e ictus y/o trombosis, u otros trastornos cardiovasculares. Desde una perspectiva no cardíaca, hubo una prevalencia elevada de trastornos respiratorios-pulmonares y gastrointestinales. Los trastornos más frecuentes registrados fueron similares a los observados en estudios de base poblacional de otros países y en estudios de centros de especialidad de los Estados Unidos (18, 27-31). Sin embargo, las estimaciones de un número elevado de comorbilidades presentadas aquí no se habían descrito anteriormente en los Estados Unidos. La mayor parte de los adultos de las 3 zonas tenían CPC no graves, y una parte considerable de ellos presentaban comorbilidades y tuvieron un uso sustancial de recursos de asistencia sanitaria. Esto podría estar relacionado con la mayor edad de esta población y podría estar relacionado también o no con la CPC subyacente o las intervenciones previas para las CPC; no obstante, estos resultados pusieron de manifiesto que los individuos adultos con CPC no graves contribuían de manera sustancial a producir la carga global de mortalidad en esta población. Además, estos resultados pusieron de manifiesto la necesidad de una coordinación de la asistencia entre los servicios de atención primaria, cardiología de trastornos congénitos y otras subespecialidades.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio tuvo las limitaciones inherentes al uso de datos administrativos. Los diagnósticos específicos de la CIE-9-MC, en especial en cuanto a los trastornos de complejidad leve, podrían ser inexactos; sin embargo, la exactitud mejora para los defectos congénitos más complejos (22, 32-35). El

empleo de códigos administrativos para el seguimiento podría haber conducido a una infravaloración del número de casos, si los pacientes no recibían ningún tipo de asistencia o si se les asignaban códigos de «insuficiencia cardíaca congestiva» o de «arritmia» en vez de los de CPC, o podría haber comportado una sobrevaloración del número de casos por lo que respecta a trastornos que no siempre tienen trascendencia clínica, como las anomalías coronarias y las anomalías venosas. Las prácticas de codificación podrían haberse diferido también en las distintas zonas geográficas, lugares de prestación de asistencia (SU, hospitalización o asistencia ambulatoria), tipos de profesionales encargados (asistencia general o de especialidad) y personas responsables de la asignación de los códigos (personal administrativo o profesional de la salud) (36). No estaba claro si las diferencias en la ubicación geográfica o en las personas que accedían a la asistencia reflejaban o no diferencias en la población general con CPC; serán necesarias nuevas investigaciones al respecto. Aunque los resultados obtenidos en las 3 zonas no eran generalizables a otros lugares de Estados Unidos, el conocimiento de los patrones de uso de recursos de asistencia será una información útil para planificar las estrategias de futuras iniciativas de vigilancia y para mejorar la prestación de la asistencia sanitaria para los adultos con CPC. El uso de definiciones y métodos de obtención de datos estandarizados en las distintas instituciones participantes permitió obtener un conocimiento más claro de los pacientes con CPC atendidos por el sistema de salud y esta información será útil para futuros trabajos.

CONCLUSIONES

Este es el primer proyecto de vigilancia de pacientes adultos con consultas de asistencia sanitaria en hospitalización o ambulatorios con códigos de CPC realizado en los Estados Unidos en el que se utilizaron múltiples orígenes de datos clínicos y administrativos y diferentes zonas geográficas. Las definiciones de los datos permitieron combinar y comparar los de diferentes lugares para identificar semejanzas y diferencias. Aunque las conclusiones de base poblacional fueron limitadas, los datos

aportaron la siguiente información importante. La edad de los individuos incluidos en la cohorte reflejaba la existencia de una población creciente y cada vez de mayor edad de adultos con CPC. Las tasas elevadas de comorbilidades cardíacas y no cardíacas en los individuos con CPC graves o no graves, así como el gran número de consultas de asistencia sanitaria, fueron observaciones notables, en especial en el ámbito ambulatorio. Por último, hubo diferencias de cobertura de seguros de salud entre las distintas zonas, lo cual podría haber influido en el acceso a la asistencia y los resultados globales. La información aportada por nuestros resultados podría ser útil para futuras iniciativas de vigilancia y para los planes de prestación de asistencia a individuos adultos con CPC.

AGRADECIMIENTOS. Declaración de replicación de DCDD: Este análisis ha sido objeto de una replicación por Xiaoli Chen.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Michelle Gurvitz, Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, 300 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115. Correo electrónico: Michelle.gurvitz@cardio.chboston.org. Twitter: @mgurvitzmd.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: Los individuos adultos con CPC constituyen una población cada vez mayor y de edad creciente, con una incidencia elevada de comorbilidades cardíacas y no cardíacas y una tasa alta de uso de recursos de asistencia sanitaria, con independencia de la complejidad anatómica de la cardiopatía estructural que presenten.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para conocer los patrones y las limitaciones del uso de recursos médicos por parte de los adultos con CPC, con objeto de mejorar los resultados y optimizar el valor.

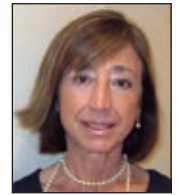
BIBLIOGRAFÍA

1. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008;153:807-13.
2. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1170-5.
3. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010; 122: 2254-63.
4. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, et al. Congenital heart defects in the United States: estimating the magnitude of the affected population in 2010. *Circulation* 2016;134:101-9.
5. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014; 130:749-56.
6. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the

- American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-121.
7. Gurvitz MZ, Inkelas M, Lee M, Stout K, Escarce J, Chang RK. Changes in hospitalization patterns among patients with congenital heart disease during the transition from adolescence to adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:875-82.
8. Afialo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Marelli AJ. Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1509-15.
9. Bhatt AB, Rajabali A, He W, Benavidez OJ. High resource use among adult congenital heart surgery admissions in adult hospitals: risk factors and association with death and comorbidities. *Congenit Heart Dis* 2015;10:13-20.
10. Zomer AC, Vaartjes I, Uiterwaal CS, et al. Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2012;109:1657-63.
11. Schoormans D, Mulder BJ, van Melle JP, et al. Illness perceptions of adults with congenital heart disease and their predictive value for quality of life two years later. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;13:86-94.
12. Schoormans D, Sprangers MA, Budts W, Mulder BJ, Apers S, Moons P. Perceived health is partially associated with the symptomatological profile in patients with benign and severe conditions: the case of congenital heart disease. *Qual Life Res* 2013;22:1295-304.
13. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:51-8.
14. Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Therrien J, Pilote L, Abrahamowicz M, Marelli AJ. Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? *Circulation* 2009;120:302-9.
15. Gurvitz M, Valente AM, Broberg C, et al. Prevalence and predictors of gaps in care among adult congenital heart disease patients: HEARTACHD (The Health, Education, and Access Research Trial). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2180-4.
16. Opatowsky AR, Siddiqi OK, Webb GD. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:460-7.
17. Christman MP, Castro-Zarraga M, Defaria Yeh D, Liberthson RR, Bhatt AB. Adequacy of cancer screening in adult women with congenital heart disease. *ISRN Cardiol* 2013;2013:827696.
18. Lui GK, Saidi A, Bhatt AB, et al. Diagnosis and management of noncardiac complications in adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e348-92.
19. Patel MS, Kogon BE. Care of the adult congenital heart disease patient in the United States: a summary of the current system. *Pediatr Cardiol* 2010;31:511-4.
20. Glidewell J, Book W, Raskind-Hood C, et al. Population-based surveillance of congenital heart defects among adolescents and adults: surveillance methodology. *Birth Defects Res* 2018;110:1395-403.
21. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163-72.
22. Rodriguez FH 3rd., Ephrem G, Gerardin JF, Raskind-Hood C, Hogue C, Book W. The 745.5 issue in code-based, adult congenital heart disease population studies: relevance to current and future ICD-9-CM and ICD-10-CM studies. *Congenit Heart Dis* 2018;13:59-64.
23. Elixhauser A SC, Palmer L. Clinical Classification Software. Rockville, MD: U.S. Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.
24. Kaiser Family Foundation. State Health Facts. 2019. Available at: <https://www.kff.org/statedata>. Accessed January 2020.
25. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2005;26:2325-33.
26. Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: a QUALICOPC study. *BMC Fam Pract* 2016;17:38.
27. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in adults with congenital heart disease: incidence, cumulative risk, and predictors. *Circulation* 2015;132:2385-94.
28. Waldmann V, Laredo M, Abadir S, Mondesert B, Khairy P. Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2019; 287:148-54.
29. Alshawabkeh LI, Opatowsky AR. Burden of heart failure in adults with congenital heart disease. *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:247-54.
30. Opatowsky AR, Webb GD. Population-based data on congenital heart disease and stroke. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
31. Rajpal S, Alshawabkeh L, Almaddah N, et al. Association of albuminuria with major adverse outcomes in adults with congenital heart disease: results from the Boston Adult Congenital Heart Biobank. *JAMA Cardiol* 2018; 3:308-16.
32. Weiss JB, Grant A, Marelli A, et al. Assessment of electronic health information system use and need in US adult congenital heart disease centers. *Congenit Heart Dis* 2011;6:134-8.
33. Broberg C, McLarry J, Mitchell J, et al. Accuracy of administrative data for detection and categorization of adult congenital heart disease patients from an electronic medical record. *Pediatr Cardiol* 2015;36:719-25.
34. Steiner JM, Kirkpatrick JN, Heckbert SR, et al. Identification of adults with congenital heart disease of moderate or great complexity from administrative data. *Congenit Heart Dis* 2018;13: 65-71.
35. Khan A, Ramsey K, Ballard C, et al. Limited accuracy of administrative data for the identification and classification of adult congenital heart disease. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
36. Lorence DP, Ibrahim IA. Benchmarking variation in coding accuracy across the United States. *J Health Care Finance* 2003;29:29-42.

PALABRAS CLAVE cardiopatía congénita del adulto, epidemiología, vigilancia

COMENTARIO EDITORIAL



Maite Subirana

Adultos con una Cardiopatía Congénita: una nueva y creciente población con necesidades asistenciales no totalmente establecidas

Maite Subirana, MD

Hasta hace pocas décadas, y con escasas excepciones, solo aquellos niños con una cardiopatía congénita (CC) que comportase una repercusión hemodinámica ligera, alcanzaban la adolescencia y/o la edad adulta. Desde que Gross y Hubbard, en 1939 (1), ligaron por primera vez un Conducto Arterioso Persistente, los grandes avances médicos, especialmente de las técnicas de imagen, de la Cirugía y, posteriormente, del Cateterismo intervencionista, han permitido que actualmente el 85-90% de los pacientes con una CC alcancen la edad adulta (2-7). Ha nacido una nueva población de adultos con una patología cardiológica congénita, poco conocida por la mayoría de los cardiólogos, pero por otra parte cada vez más abundante, y que supera actualmente, en número, la población de niños con una CC (8).

En cualquier caso, si bien los avances tecnológicos han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes con una CC, no podemos decir que han logrado su curación. La presencia de lesiones residuales, secuelas y/o complicaciones, independientemente del tipo de tratamiento aplicado, tanto médico, como intervencionista, es la regla; ello, con el paso de los años puede conducir a un progresivo deterioro hemodinámico, que suele reflejarse, principalmente, en forma de insuficiencia cardíaca y/o arritmias, a la vez que afectación de otros órganos o sistemas como riñón, hígado, cerebro, etc. Es imprescindible identificar cual es la verdadera prevalencia de las CC en la edad adulta, su distribución en cuanto a severidad, las técnicas adecuadas para su diagnóstico, los tratamientos requeridos, las necesidades de control ambulatorio u hospitalario, etc., con el fin de poder adecuar y proporcionar los recursos sanitarios suficientes para

esta nueva población cardiológica. Dicha tarea no siempre es fácil, especialmente para países como Estados Unidos que no disponen de un Sistema Nacional de Salud, y en donde el acceso a los Seguros Médicos, a la atención sanitaria, a las unidades especializadas, etc., difiere de forma importante de un área geográfica a otra.

Gilboa SM et al (4), en su publicación del año 2016, reportaron que en Estados Unidos (EU) podían haber alrededor de 1,4 millones de adultos con una CC; decimos “podían haber”, dado que las cifras se obtuvieron a partir de las publicadas en la población de Quebec, Canadá, en donde a cada individuo, en el primer año de vida, se le asigna un único número de Medicare (sistema sanitario público canadiense, con carácter universal), a partir del cual pueden conocerse todos los diagnósticos y tipos de asistencia sanitaria prestada a lo largo de su vida. Ciertamente, con el fin de que los resultados fueran extensibles, no solo a la población blanca no hispánica, sino también a la población negra e hispánica, se introdujeron unos factores de corrección, pero realmente no es una estimación directa.

Gurvitz M, et al. (9) intentan estudiar cual es la verdadera prevalencia de las CC en la población adulta de EU, su severidad, técnicas utilizadas para su diagnóstico y tratamiento, recursos consumidos, etc., con la dificultad que entraña, no solo no disponer de un Sistema Nacional de Salud, ni de un Registro Nacional de CCs, sino también la variabilidad existente entre las distintas áreas geográficas de EU en cuanto a posibilidad de acceder a un Seguro Médico o a un Sistema de Salud, más o menos especializado. En su Metodología, a partir de bases de datos clínicas y administrativas de diversas áreas de tres estados de EU: Massachusetts, Atlanta, y New York, y utilizando la codificación existente para CC dentro de la

Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición (ICD-9-CM) analizaron concretamente el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2008 (1 de Enero de 2009 para Massachusetts) y 31 de Diciembre, 2010. A diferencia de otros estudios realizados previamente, incluyeron datos procedentes de la atención médica de centros especializados en CCs, pero también de no especializados, y no solo de ingresos hospitalarios, sino también de consultas ambulatorias. Analizaron variables demográficas, presencia y tipo de Seguro Médico que poseían los enfermos, utilización y clase de atención médica requerida (urgente, hospitalaria, ambulatoria), tipo y severidad del defecto (código específico para las distintas CCs), comorbilidades, y procedimientos cardiacos aplicados, ya sean diagnósticos y/o terapéuticos.

En cualquier caso, es fácilmente deducible la posible interrelación entre todos estos factores y los posibles errores que pueden cometerse partiendo de una información, en sí misma, heterogénea e incompleta:

1. Solo se incluyeron pacientes que habían accedido o acudido al Sistema Sanitario y de los cuales existía registro. En el mundo de las CC, es ampliamente conocida, la etapa denominada por algunos autores, como: "fase de luna de miel" y que corresponde a los años comprendidos entre neonato/lactante/niño pequeño hasta la adolescencia avanzada/edad adulta, cuando los pacientes pueden estar asintomáticos o paucisintomáticos y en donde no es infrecuente la pérdida del seguimiento médico. Ciertamente, tras unos primeros años de vida en que el paciente puede haber requerido abundantes cuidados médicos, procedimientos diagnósticos y actuaciones terapéuticas, suele existir una etapa más o menos larga en que la falta de sintomatología es la regla; es una fase transitoria de bienestar (10,11), pudiendo llevar asociada una ausencia de controles médicos. Así pues, dado que las bases de datos utilizadas para el estudio derivan de registros de actos médicos, es fácil deducir que pueda existir una importante pérdida de información, especialmente de aquellos enfermos que no disponían de un Seguro Médico o que tenían dificultad para acceder al Sistema Sanitario, más teniendo en cuenta que el análisis abarca un periodo máximo de 3 años.
2. No se incluyeron pacientes con una comunicación interauricular (CIA). En el sistema de codificación ICD-9-CM, el mismo código (745.5), es utilizado para las CIAs y para el foramen oval permeable (FOP), por lo que los autores decidieron eliminarlo para evitar que, casos con un FOP, presente en un 25% de la población (12), se incluyeran como casos con una CC. Ello conllevó desprestigiar una de las CCs más frecuentes en la edad adulta, como es la CIA.
3. Solo se incluyeron enfermos en rango de edad entre los 20 y 64 años, pensando en que a edad ≥ 65 años,

las posibilidades de que la cardiopatía fuera adquirida eran mucho más altas; así pues, obviaron verdaderas CCs que pueden alcanzar edades avanzadas.

4. Posibles errores en la codificación llevada a cabo en distintos centros. Se incluyeron datos procedentes de atención ambulatoria y de ingresos hospitalarios, de centros especializados y no especializados, y realizada por diversos facultativos u otros responsables no siempre conocedores de la patología cardíaca congénita.
5. Los pacientes tenían distintos tipos de Seguro Médico, con mayor o menor cobertura o incluso algunos no disponían de aseguranza médica. La falta de un Seguro Médico podría no solo haber influido en el momento en que se accede a la atención sanitaria, sino también podría explicar las diferencias en cuanto a número y tipo de técnica diagnóstica y/o terapéutica utilizada; la cobertura puede ser más o menos limitada, pero también los Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos pueden ser distintos.

Resulta difícil aceptar que la prevalencia de las CCs en la población adulta estudiada sea tan distinta como 1,2 por 1000 adultos en Atlanta, 10,0/1000 en Massachusetts y 0,6/1000 en Nueva York; lo mismo aplicaría para las diferencias observadas en cuanto a severidad de la anomalía, con un 11% de adultos con una CC severa en Nueva York y un 20% en Atlanta, o para la edad de los pacientes con una CC severa. Tampoco son similares el tipo de asistencia médica utilizado, y/o las técnicas diagnósticas y terapéuticas registradas en las distintas áreas geográficas. En Atlanta y Massachusetts, el número de consultas ambulatorias fueron las predominantes, mientras que, en Nueva York, aproximadamente, un 70% de actos médicos correspondieron a ingresos hospitalarios o consultas urgentes, sin que ello pudiera explicarse por el tipo, ni la severidad de la cardiopatía. Sin duda, son datos a confirmar en futuros estudios.

Por otra parte, resulta interesante observar que, en cuanto a comorbilidad, la cardiovascular, descrita globalmente, fue la más prevalente en todas las áreas estudiadas, pero difirió cuando se analizó y concretó en forma de hipertensión, arritmias, accidentes vasculares cerebrales u otros tipos de trombosis ya sean arteriales y/o venosas en distintos territorios vasculares. Asimismo, importantes diferencias se observaron en relación con otro tipo de comorbilidades como nefropatía, neumopatía, patología gastrointestinal, complicaciones infecciosas, y fundamentalmente en relación con la presencia de diabetes y trastornos mentales, sin que ello pudiera relacionarse con la severidad de la CC; quizás pueda explicarse por la edad de la población estudiada, pero también por los distintos procedimientos médicos a que dichos pacientes estuvieron sometidos. En cualquier caso, son recursos

médicos que dicha población consume o requiere y que deben ser tenidos en cuenta al diseñar un plan de atención sanitaria para esta población.

En conclusión, el estudio de Gurvitz (9), si bien adolece de importantes dificultades para que, basándose en sus resultados, se pueda planificar adecuadamente una estructura sanitaria con los recursos necesarios para el control y tratamiento de la población de adultos con una CC de EU, sí que pone de manifiesto las diferencias existentes entre las distintas áreas geográficas y la necesidad de mejorar y aumentar de manera más homogénea la atención de estos enfermos; es, sin duda, un aliciente

para perseverar en la búsqueda de información en la que apoyarse para establecer una Red Asistencial, no solo más homogénea, sino de la máxima calidad. Ello podríamos hacerlo extensible a España, en donde a pesar de disponer de un sistema Nacional de Salud y una cobertura médica universal, tampoco disponemos de datos definitivos en cuanto a la prevalencia de las CCs en los adultos, y, a semejanza de lo que ocurre en EU, y ha sido publicado recientemente por Oliver Ruiz JM et al (13), cuando se analizan los recursos destinados al control de esta población, entre las distintas comunidades autónomas existe una evidente desigual distribución de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gross RE, Hubard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of the first successful case. *JAMA*, 1939; 112:729-731.
2. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37:1170-5.
3. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*, 2010; 122:2254-63.
4. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, et al. Congenital heart defects in the United States: estimating the magnitude of the affected population in 2010. *Circulation*, 2016; 134:101-9.
5. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*, 2007; 115:163-172.
6. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56:1149-1157.
7. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*, 2013; 131:e1502-e1508.
8. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*, 2014; 130:749-75.
9. Gurvitz M, Dunn JE, Bhatt A, et al. Characteristics of adults with congenital heart defects in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 76:175-82.
10. Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Therrien J, Pilote L, Abrahamowicz M, Marelli AJ. Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? *Circulation*, 2009; 120:302-9.
11. Gurvitz M, Valente AM, Broberg C, et al. Prevalence and predictors of gaps in care among adult congenital heart disease patients: HEARTACHD (The Health, Education, and Access Research Trial). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61:2180-4.
12. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*, 1984; 59:17-20.
13. J. Oliver, L. Dos Subirá, A. Gonzalez Garcia, et al. Adult congenital heart disease in Spain. Health care structure and activity and clinical characteristics. *Rev Esp Cardiol*, 2020; 73:804-811

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

Discrepancias en la medición de la aorta torácica

Revisión JACC Tema de la semana



John A. Eleftheriades, MD, PhD (HON),^a Sandip K. Mukherjee, MD,^{a,b} Hamid Mojiabian, MD^{a,c}

RESUMEN

Los clínicos se encuentran a menudo con discrepancias en la medición de la aorta ascendente que impiden, complican y dificultan una evaluación clínica apropiada, incluso para cuestiones clave como la presencia o ausencia de aumento de tamaño de la aorta, velocidad de aumento y necesidad de una intervención quirúrgica. Estas discrepancias pueden surgir dentro de una misma modalidad de exploración de diagnóstico por la imagen (tomografía axial computarizada, resonancia magnética o ecocardiografía) o entre distintas modalidades de exploración. Los autores exploran el origen y la importancia de estas discrepancias, y muestran que generalmente hay algo de «verdad» en todas las mediciones discrepantes, cada una de las cuales examina la aorta ascendente desde perspectivas diferentes y con distintas definiciones de las dimensiones. Los autores concluyen con un apartado práctico de «preguntas y respuestas» en el que se abordan problemas concretos frecuentes en la interpretación y el manejo de los pacientes de la práctica clínica real. (J Am Coll Cardiol 2020;76:201-17) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

No es infrecuente encontrar discrepancias sustanciales con el empleo de una o varias modalidades de diagnóstico por la imagen (ecocardiografía, tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética [RM]) en la medición de la aorta de un mismo paciente. La introducción de nuevas mediciones informatizadas ha incrementado las discrepancias y ha creado cierta confusión en los clínicos respecto al proceso de medida de la aorta ascendente. En este artículo se aborda el origen, la importancia y la posible resolución de tales discrepancias (**ilustración central**). Tal como han resaltado Plonek *et al.* (1), «definir la dimensión máxima real debe ser el patrón de referencia al evaluar la aorta de un paciente». Sin embargo, alcanzar este objetivo no es sencillo ni está exento de complejidades problemáticas (2).

En las exploraciones de imagen de la aorta es esencial la decisión de dónde realizar las mediciones. Nosotros hemos publicado nuestras propias directrices para la estandarización del registro de los diferentes segmentos (3) (**figura 1**). Consideramos que los datos de mayor interés para las zonas largas, como la aorta descendente propiamente dicha (entre la unión senotubular y el arco [cayado] aórtico) y la aorta descendente (entre la arteria subclavia izquierda y el diafragma) pueden obtenerse mediante el registro del diámetro máximo en cualquier lugar de esas zonas, en vez del diámetro medido en puntos de referencia preestablecidos independientes del paciente.

Conviene resaltar aquí una recomendación que hemos presentado en una publicación anterior (4). Concretamente, recomendamos vivamente que los radiólogos y los clínicos se acostumbren a comparar la exploración de



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

^aAortic Institute at Yale-New Haven, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^bSection of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; y ^cDepartment of Diagnostic Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. El Dr. Eleftheriades es Director de CoolSpine; forma parte del Consejo de Vigilancia de Datos y Seguridad de Terumo; y es consultor de CryoLife. 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 22 de enero de 2020; original revisado recibido el 20 de marzo de 2020, aceptado el 31 de marzo de 2020.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ECG** = electrocardiograma**ETE** = ecocardiografía
transesofágica**ETT** = ecocardiografía transtorácica**RM** = resonancia magnética**TAC** = tomografía axial
computarizada

imagen actual, no solo con la inmediatamente anterior, sino con la primera de las exploraciones previas de que se disponga. La aorta ascendente aumenta de tamaño lentamente, en alrededor de 0,5 mm a 1 mm al año (5). Si la imagen utilizada para la comparación es reciente, no se observará ningún cambio. Por consiguiente, es posible que se haga una interpretación de «ausencia de cambios» de manera secuencial y repetida, cuando en realidad se está produciendo un aumento de tamaño lento de la aorta. Así pues, nosotros recomendamos vivamente que el radiólogo y el clínico dediquen el tiempo y el esfuerzo necesarios a comparar las imágenes actuales de la aorta con las de la primera de las exploraciones previas de que se disponga. Es posible que sea necesario disponer la transmisión electrónica o en disco desde otros centros, y esto es algo que debe hacerse si es preciso.

En el texto que sigue, comentamos las causas específicas y la trascendencia clínica de las diferencias en las mediciones radiográficas de la aorta ascendente.

UNA ESTRUCTURA VIVA

La aorta es un vaso sanguíneo dinámico, que se expande y se contrae con cada latido cardíaco durante la sístole y la diástole (**figura 2, vídeo 1**). Ni siquiera los bordes anatómicos de la aorta están completamente bien definidos. La adventicia y los tejidos fibrosos circundantes, en especial hacia el lado de la arteria pulmonar, pueden fusionarse, lo cual hace que los límites no estén bien definidos, incluso en una intervención quirúrgica en el quirófano (**figura 3**). Así pues, la medición de la aorta es intrínsecamente más compleja y menos exacta que las mediciones que se realizan en las ciencias físicas no médicas. Incluso un mismo especialista experto en la aorta puede establecer fácilmente en diferentes sesiones mediciones que difieran en hasta 3 mm o más al medir la misma aorta en imágenes idénticas del mismo paciente (6-9).

¿INCLUIR O NO LA PARED?

La pared de la aorta tiene generalmente un grosor de entre 1 y 3 mm. Por consiguiente, en función de si se incluye o no entre los cursores la pared de ambos lados, la dimensión medida de la aorta puede variar en hasta 2 a 6 mm. Esta es una causa muy importante de discrepancias (**figura 4**). Así pues, al comparar imágenes secuenciales, es esencial indicar qué mediciones se han hecho con la inclusión de la pared y cuáles se han hecho sin ella.

Las imágenes obtenidas sin contraste no diferencian entre la pared de la aorta y la luz vascular. Por lo tanto, las imágenes obtenidas sin contraste reflejan la dimensión total de la aorta, incluida la pared (**figura 5**).

PUNTOS CLAVE

- Las mediciones de la aorta ascendente muestran a menudo discrepancias entre las distintas modalidades de diagnóstico por la imagen de TAC, RM y ecocardiografía o dentro de una misma modalidad diagnóstica.
- Las discrepancias son consecuencia del procesamiento de la imagen, la definición del diámetro, el contorno irregular de la aorta y la ausencia de uniformidad en los patrones de notificación.
- Se exploran las repercusiones que tienen los siguientes factores específicos:
 - ¿Exploración sincronizada o no?
 - ¿Exploración con o sin contraste? ¿Incluir o no la pared? ¿Sístole o diástole?
 - ¿Medición manual o medición automática de la línea central?
 - ¿Oblicua o perpendicular? ¿Diámetro mínimo o máximo?
 - Para la raíz aórtica: ¿medición de seno a comisura o de seno a seno?

Las imágenes obtenidas con contraste resaltan tan solo la luz de la aorta, y proporcionan un diámetro inferior, ya que el grosor de la pared no es opacificado y no se incluye en la medición.

En consecuencia, cuando sea posible, es mejor comparar las imágenes obtenidas con contraste con otras imágenes con contraste y las imágenes obtenidas sin contraste con otras imágenes sin contraste.

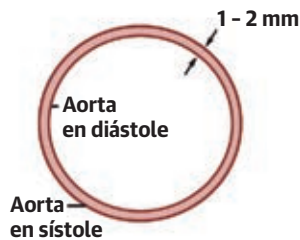
SÍSTOLE FRENTE A DIÁSTOLE

La aorta se expande varios milímetros durante la sístole y se contrae hasta recuperar la dimensión original en la diástole (**figura 2, vídeo 1**). Pueden surgir discrepancias sustanciales si las imágenes se captan en fases diferentes del ciclo cardíaco. La sincronización con el electrocardiograma (ECG) facilita considerablemente la eliminación de las discrepancias derivadas de la variación sistólica/diastólica (10). Nosotros consideramos que la sincronización con el ECG es esencial para medir con exactitud el tamaño de la aorta (1). Sin sincronización, el movimiento de la pared aórtica puede hacer que sea imposible obtener mediciones precisas (2). Concretamente, un artefacto debido al movimiento puede hacer que la aorta parezca más grande que su dimensión real. Puede conseguirse una sincronización efectiva de forma prospectiva o retrospectiva, pero

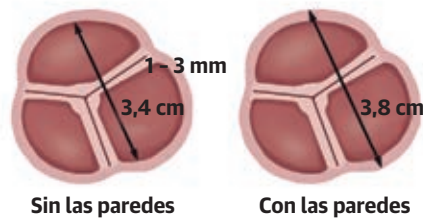
ILUSTRACIÓN CENTRAL Causas de discrepancias en las mediciones de la aorta ascendente

Orígenes de discrepancias en las exploraciones de imagen

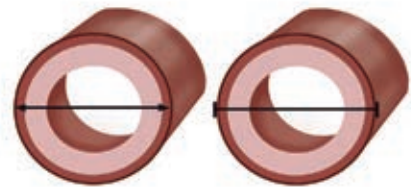
1. ¿Medición sistólica o diastólica?



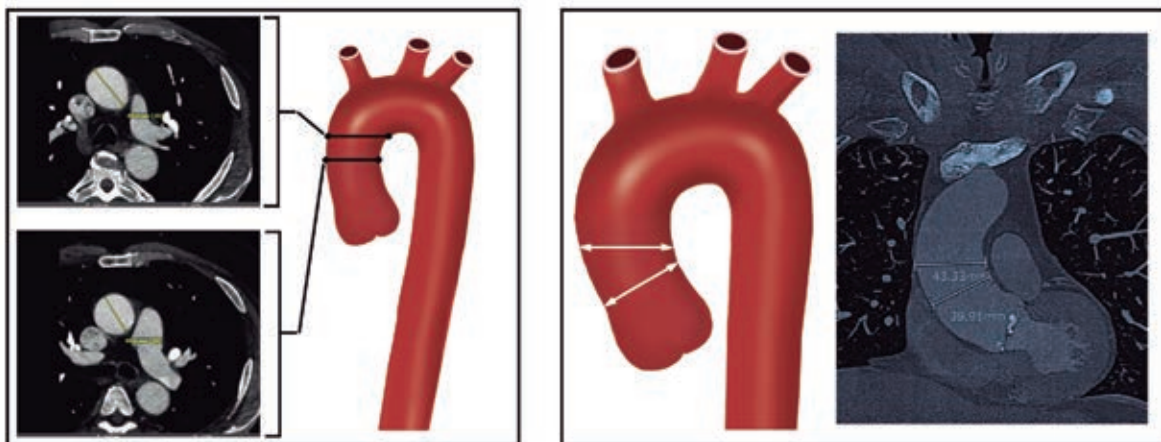
2. ¿Luz solamente o luz más pared aórtica?



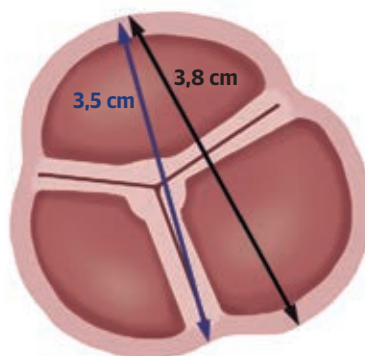
3. Cursor en la pared aórtica o justo fuera de ella



4. Oblicuidad del trayecto aórtico

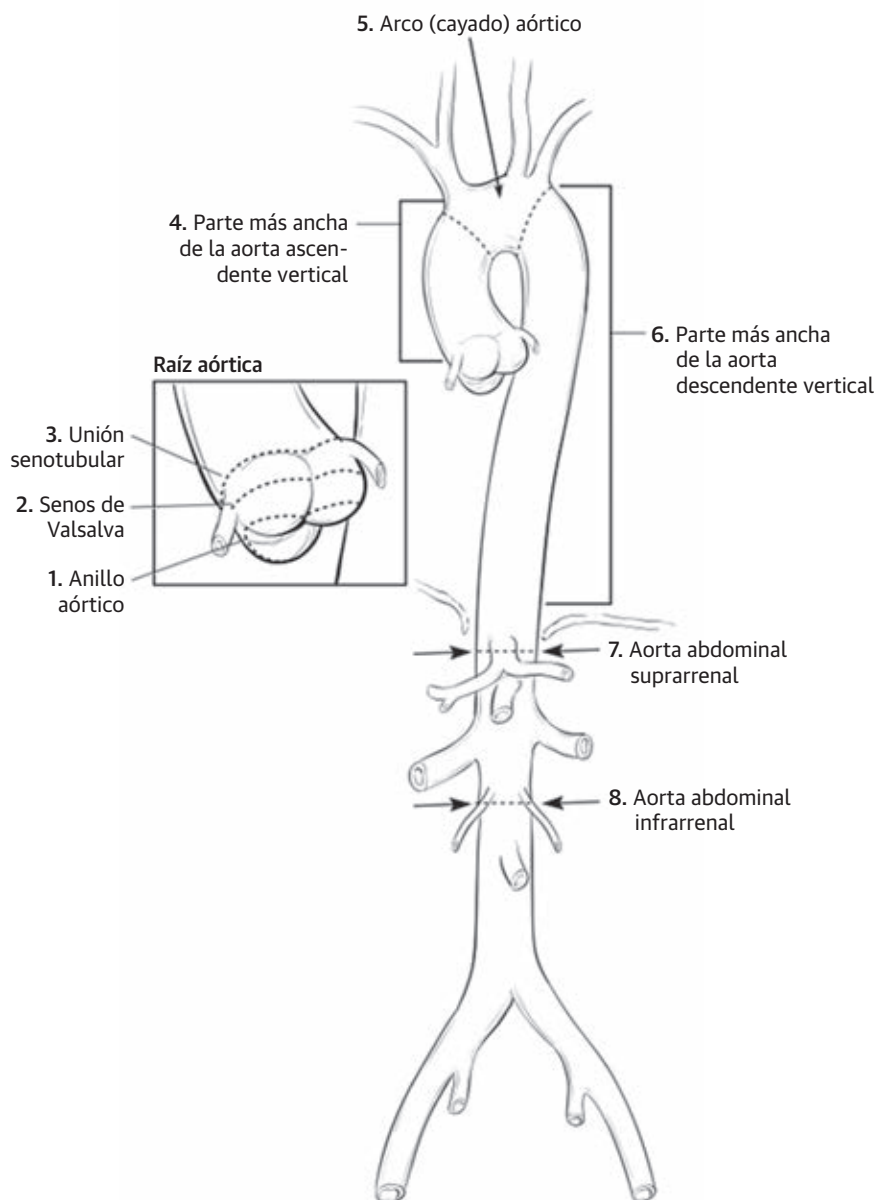


5. Seno de Valsalva: ¿comisura a seno o seno a seno?



Elefteriades, J.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):201-17.

Causas de discrepancias en las mediciones del aneurisma de la aorta torácica en una misma modalidad de exploración de imagen y entre diferentes modalidades.

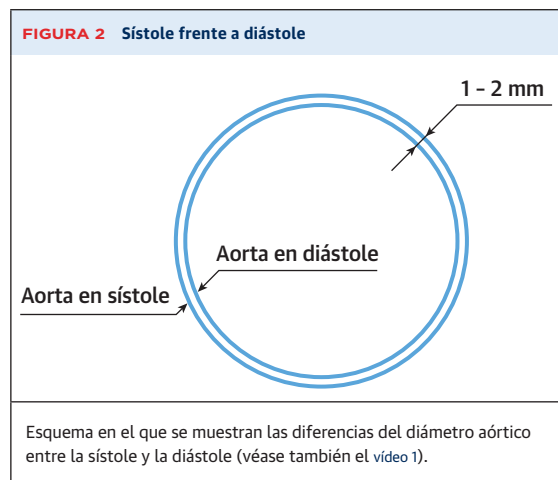
FIGURA 1 Lugares de medición estandarizados

Ocho ubicaciones para la medición y presentación uniformes del diámetro de la aorta. Las mediciones se realizan como sigue: 1) anillo aórtico; 2) senos de Valsalva; 3) unión senotubular; 4) parte más ancha de la aorta ascendente vertical (a cualquier altura específica); 5) diámetro máximo de la región del arco aórtico entre el origen del tronco innominado y el margen distal de la arteria subclavia izquierda; 6) parte más ancha de la aorta descendente vertical (a cualquier altura específica); 7) parte suprarrenal de la aorta abdominal; y 8) parte infrarrenal de la aorta abdominal. Reproducido con permiso de Berger y Eleftheriades (3).

la sincronización prospectiva reduce de forma drástica el grado de exposición a la radiación (11). La sincronización suele hacerse en el punto medio de la diástole, cuando los ventrículos tienen el grado más bajo de movimiento (10). La RM y el TAC también pueden sincronizarse (2).

Las mediciones de la aorta pueden presentar una variación sustancial entre los conjuntos de imágenes

obtenidos con y sin sincronización, y ello refleja las diferencias existentes en el tamaño de la aorta en las diferentes fases del ciclo aórtico. A menudo (y probablemente esto sea lo más frecuente), los aneurismas de la aorta ascendente se identifican de forma accidental en exploraciones de imagen realizadas por otras razones. Estas exploraciones se habrán realizado con frecuencia



sin sincronización. Sería útil indicar la anotación de «sin sincronización» de manera sistemática en el informe radiográfico oficial.

TIPO Y COLOCACIÓN DE CURSOR

Los cursores y los marcadores de medición que estos producen difieren en los distintos sistemas de presentación de la imagen. Cuando el cursor produce tan solo una línea recta, parece natural colocarlo de manera que la línea termine exactamente en la pared aórtica. Cuando el cursor produce una línea con un pequeño trazo perpendicular, lo más natural parece colocar el trazo perpendicular inmediatamente por fuera, y tangencial, al contorno de la aorta (figura 6). Estas diferencias existentes en los cursores y la colocación del marcador pueden comportar una discrepancia de uno o 2 milímetros por cursor (y, por consiguiente, de un total de 2 a 4 mm en la medición de la aorta).

DIÁMETRO MÍNIMO O MÁXIMO DE UN CORTE AXIAL

Un corte axial de la aorta ascendente puede no ser exactamente circular. Puede tener, y a menudo tiene, un contorno oval (figura 7). Algunos autores toman la dimensión máxima, ya que la aorta puede ser asimétrica, por lo cual la dimensión máxima del contorno oval sería más representativa del diámetro aórtico máximo. Otros autores consideran que un contorno oval puede reflejar una oblicuidad de la aorta en el plano de imagen para el eje largo de la aorta, y no una forma realmente oval de esta. En tales circunstancias, el diámetro mínimo sería el más pertinente.

OBLICUIDAD EN LA PARTE ALTA DE LA AORTA ASCENDENTE

Tal vez el error más frecuente en la medición de la aorta ascendente sea el que se produce como consecuencia de

una medición oblicua cerca del arco aórtico. El operador, con el empleo de un conjunto de imágenes axial, sube y baja por la aorta ascendente. Si realiza una medición en el arco aórtico en el plano axial, el arco aórtico se apreciará en forma de un «perrito caliente» de forma oblonga en vez de un círculo redondo (figura 8), y la dimensión obtenida no será realmente apropiada para la interpretación.

Cuando se nos dice que «la aorta ha aumentado de tamaño muy rápidamente», esto constituye a menudo un informe erróneo que es consecuencia de la oblicuidad del corte a la altura del arco aórtico. Se nos apremia a identificar todos los casos en los que pueda haber un aumento de tamaño extremadamente rápido de la aorta ascendente. La aorta descendente y la aorta abdominal si que muestran ocasionalmente un aumento rápido real de su tamaño (5).

MEDICIÓN MANUAL O MEDICIONES OBLICUAS DOBLES ASISTIDAS POR ORDENADOR EN LA PARTE MEDIA DE LA AORTA ASCENDENTE

Tal vez la causa más frecuente de discrepancias en mediciones recientes de la aorta sea la transición de los radiólogos para pasar de la medición manual a las mediciones basadas en la «línea central» o las mediciones «oblicuas dobles» asistidas por ordenador. Las técnicas de medi-

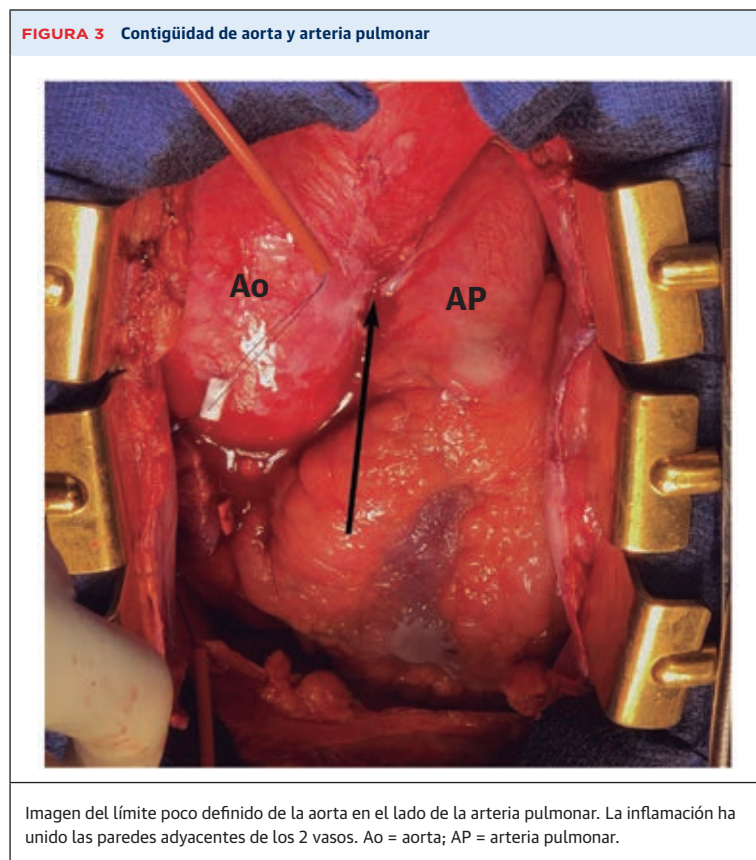
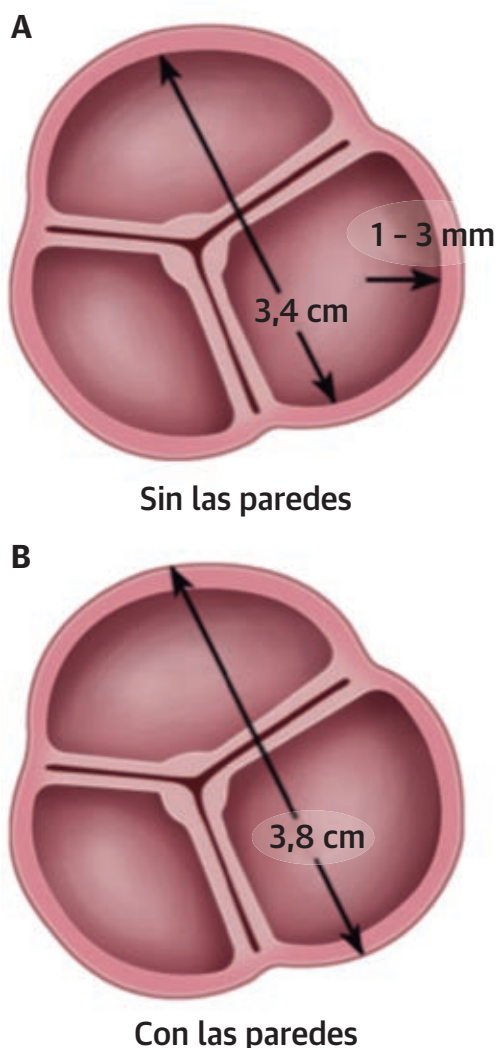
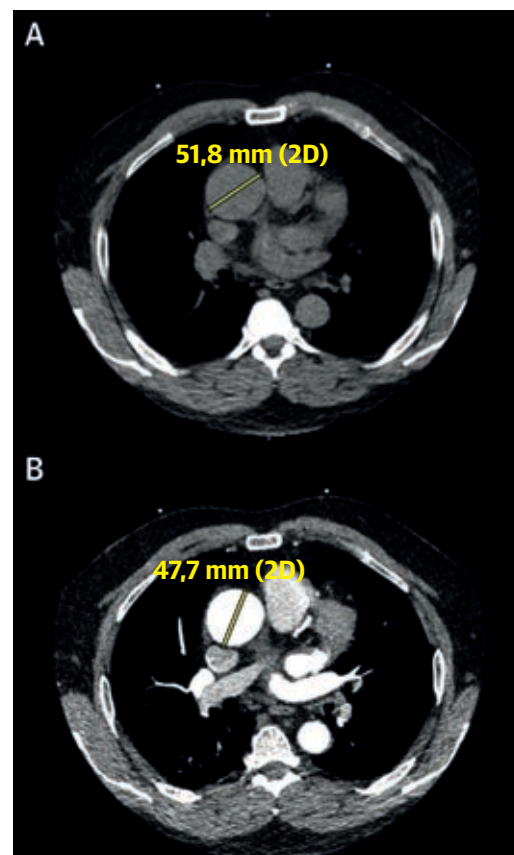


FIGURA 4 ¿Incluir o no la pared? — Representación esquemática

Esquema de las diferencias en la medición del diámetro aórtico con o sin incluir las paredes de la aorta (es decir, solamente la luz o la luz más las paredes). (A) La pared aórtica tiene un grosor de 1 a 3 mm. La inclusión o no de la pared puede comportar una diferencia significativa en el diámetro medido de la aorta. (B) Un grosor de la pared de 2 mm dará lugar a una diferencia global de 4 mm en el diámetro medido si se incluye en él la pared aórtica.

ción oblicua doble y de medición de línea central son métodos diferentes, en ambos casos diseñados para proporcionar un corte transversal para la medición que no sea oblicuo, sino perpendicular al eje largo de la aorta.

En este corte, nos centramos en la oblicuidad ya que esta afecta a las mediciones realizadas en la parte media de la aorta ascendente. Cuando la parte media de la aorta ascendente se alarga, tiene que curvarse, con la parte cóncava hacia el lado izquierdo y la parte convexa hacia el lado derecho. Como consecuencia de esa curvatura, un

FIGURA 5 ¿Incluir o no la pared? — Imagen radiográfica

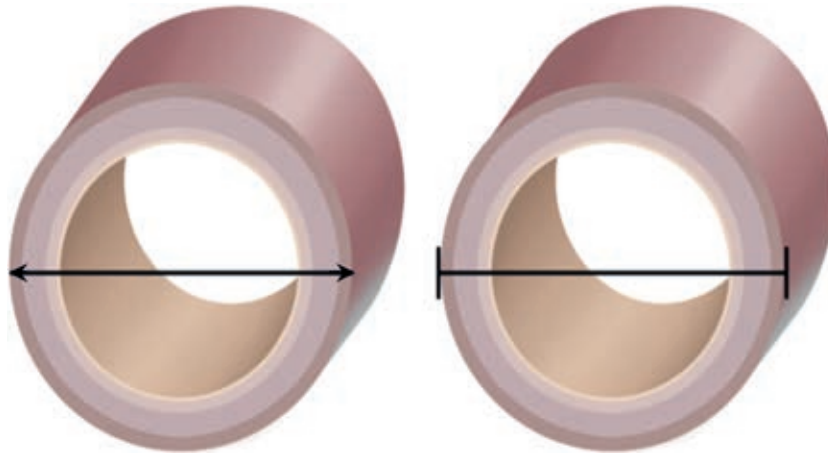
Diferencias entre «incluir o no la pared» en las mediciones de la aorta. Obsérvese que en la imagen sin contraste (A) se obtiene una medición mayor que la de la imagen con contraste (B). El contraste marca tan solo la luz, y no la pared, mientras que en una imagen sin contraste no se diferencia la luz de la pared. 2D = bidimensional.

plano axial puede no ser perpendicular a la línea central de la aorta (**figura 9**). Los clínicos se encuentran a menudo más cómodos al realizar mediciones a partir de imágenes axiales, aun aceptando que ello puede comportar una exageración de carácter menor del diámetro aórtico real. Es frecuente que los clínicos introduzcan un «control» respecto a este efecto realizando también mediciones en imágenes coronales, que contrarrestan la vulnerabilidad a la sobreestimación que tienen las mediciones manuales.

MEDICIÓN MANUAL O MEDICIÓN DE LA LÍNEA CENTRAL PARA LOS SENOS DE VALSALVA

Los problemas de medición y discrepancia se complican al evaluar los senos de Valsalva (**figura 10**) (2). La raíz aórtica es la parte geoméricamente más compleja de la aorta. ¿Cómo se define el diámetro de un trébol? Además, el trébol es casi siempre asimétrico en los pacientes con

FIGURA 6 Tipos de cursor



El tipo de cursor puede tener influencia en el tamaño aórtico medido. Con el empleo de líneas simples, el final de la línea termina justo en el borde de la aorta. Cuando se emplean trazos verticales, las marcas se colocan de forma natural por fuera del contorno de la aorta, tangencialmente, por así decirlo. Esto puede explicar pequeñas diferencias en el diámetro obtenido.

aneurisma de la raíz de la aorta, de tal manera que el seno no coronario es el más dilatado (carece del soporte de fibras de colágeno que existen en las inserciones de la arteria coronaria derecha o izquierda (**figura 11**). Más difícil aún que definir el centro de un trébol es el problema de definir el centro y el diámetro de este trébol asimétrico. Plonek *et al.* (1) señalan que «el diámetro de la raíz de la aorta no existe ya que es asimétrica y no circular». Por otra parte, muchos de los sistemas de línea central comercializados están patentados y usan metodologías de «diámetro» opacas.

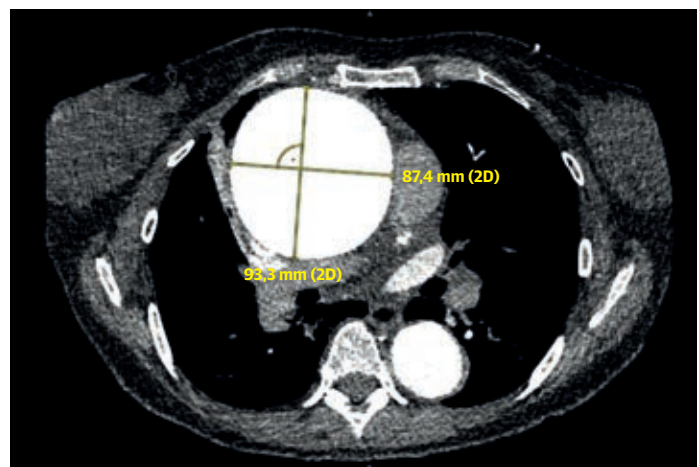
La medición de la raíz aórtica asistida por ordenador puede infravalorar gravemente el diámetro máximo real en los senos de Valsalva, dando lugar a una infradetección y el consiguiente infratratamiento de un aumento de tamaño sustancial de la raíz de la aorta (1, 12). Las diferencias entre el diámetro mínimo y el máximo fueron de > 5 mm en más de la mitad de los pacientes. Se ha ressaltado la posibilidad de que ello comporte consecuencias adversas graves para los pacientes, y existe el temor real de que puedan aparecer complicaciones «con peligro para la vida» como consecuencia del retraso en la intervención quirúrgica necesaria.

Método de seno a comisura. Con las técnicas de línea central estándares (13), el «diámetro» de la aorta a la altura de los senos de Valsalva se determina trazando una línea desde el punto más profundo de un seno perpendicularmente hacia el «centro» de la comisura opuesta. Esto se denomina medición «de seno a comisura» (**figura 12**). Con ella se obtiene una dimensión precisa, pero pequeña (1). Si se colocara el compás calibrador en los senos en esos lugares del «diámetro», no se podría rotar

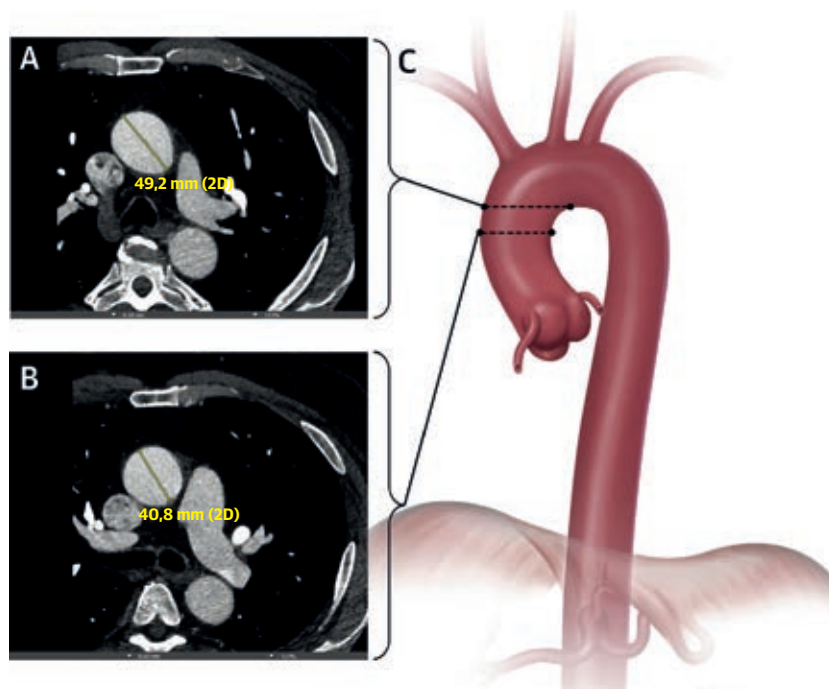
la aorta alrededor del centro, puesto que la protrusión de los senos adyacentes «bloquearía» la rotación del compás (vídeo 2). En este proceso de determinación de la línea central, es imprescindible elegir el plano de interrogación de tal manera que capte la parte más ancha de los senos de Valsalva, generalmente en la parte media de los senos. Es importante no elegir un plano caudal o craneal a este nivel de máxima amplitud (**figura 13**).

MÉTODO DE SENO A SENO. Cabría argumentar que una definición alternativa del diámetro máximo de la raíz

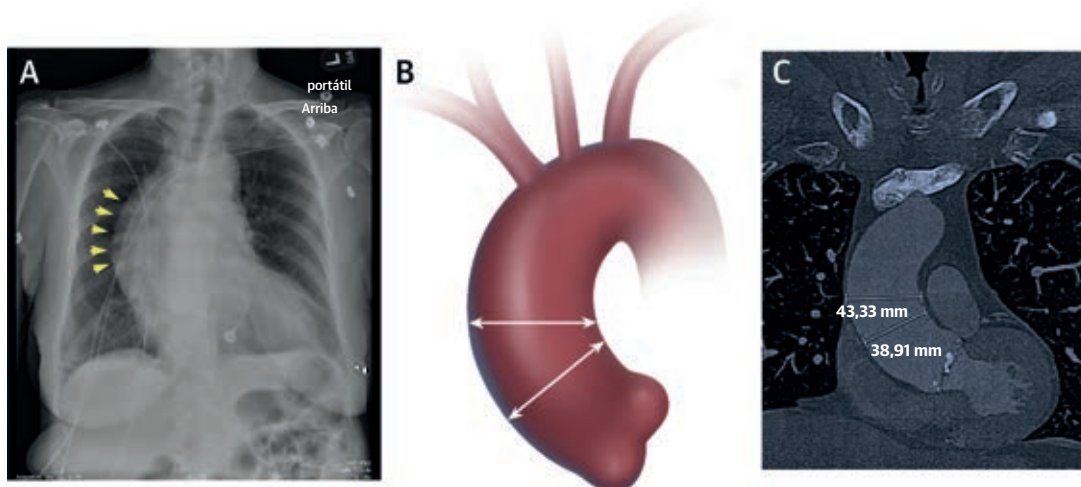
FIGURA 7 Contorno oval



Obsérvese que, en esta imagen, la luz aórtica es oval y no redonda. La diferencia de diámetro depende de si se elige la línea más corta o más larga a través de la luz. Véase el texto. 2D = bidimensional.

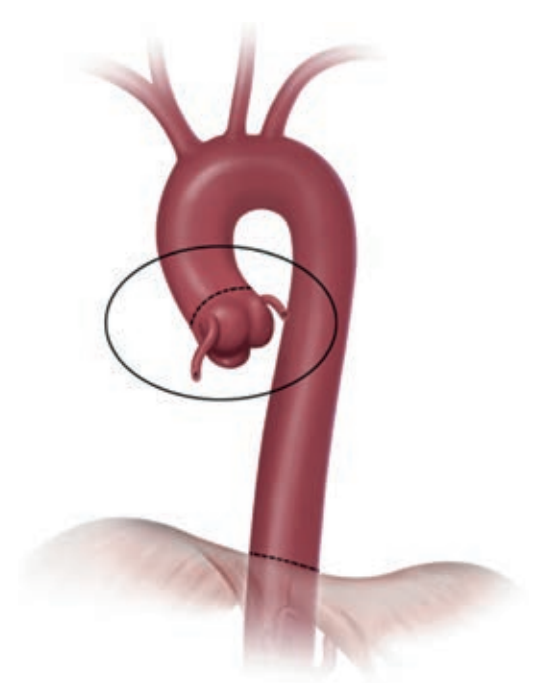
FIGURA 8 Oblicuidad a través del arco aórtico

Una imagen axial (transversal) elegida en un lugar un poco demasiado alto **(A)** exagerará la dimensión real de la aorta debido al plano oblicuo a través del arco aórtico, en comparación con lo que ocurre con una imagen elegida de manera adecuada en la parte más alta de la aorta ascendente, pero por debajo del arco aórtico en sí **(B)**. Esquema de los planos de corte axiales **(C)**: la ubicación de la **línea punteada superior** es demasiado alta; la ubicación de la **línea punteada inferior** es apropiada, y está situada de forma precisa en la parte más alta de la aorta ascendente, pero no tan alta como para producir un corte oblicuo a través del arco aórtico. 2D = bidimensional.

FIGURA 9 Forma en C de la aorta ascendente

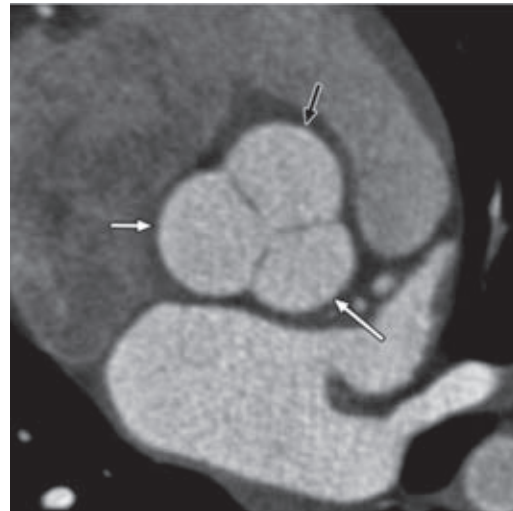
La forma en C de una aorta ascendente con elongación puede distorsionar las mediciones axiales del diámetro aórtico. **(A)** Obsérvese que esta aorta está tan alargada y curvada que se observa claramente que su convexidad se extiende más allá de la sombra mediastínica derecha normal. Las **flechas** señalan el contorno de la pared aórtica. **(B)** Representación esquemática de la forma en C de una aorta con elongación. La medición axial será superior a la medición real perpendicular al eje largo de la aorta. **(C)** Nuevamente, en esta imagen de tomografía computarizada real, una medición axial sobrevalorará la medición perpendicular real. Véase el texto.

FIGURA 10 Raíz de la aorta



La raíz aórtica (**señalada con un círculo**) es la parte más proximal de la aorta ascendente, desde la válvula aórtica hasta la unión senotubular.

FIGURA 11 Hoja de trébol

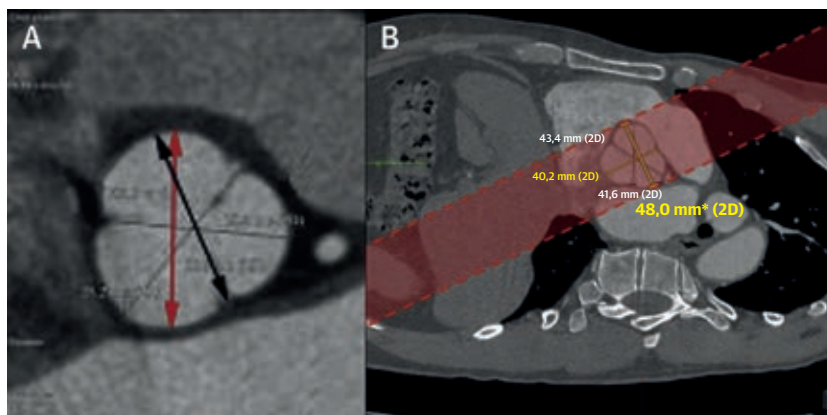


Configuración asimétrica de la raíz de la aorta en hoja de trébol. Obsérvese la geometría de los 3 senos: izquierdo (**flecha blanca larga**), derecho (**flecha negra**) y no coronario (**flecha blanca corta**). Reproducido con permiso de Freeman *et al.* (2)

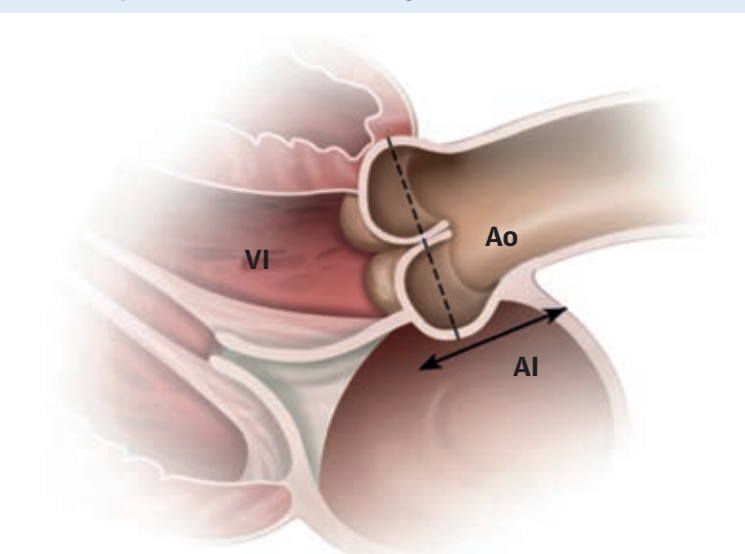
de la aorta sería la de la línea más larga que puede trazarse dentro del contorno de la raíz aórtica, generalmente desde el centro del seno más profundo hasta el centro de un seno adyacente. Goldstein *et al.* (13) denominan a este

método medición «de seno a seno» y señalan que generalmente produce un diámetro superior en 2 mm o más al que indica el método de seno a comisura (**figura 12**). Tal como se muestra en la **figura 14**, a poder ser deben medirse las 3 dimensiones de seno a seno. Como alternativa puede indicarse la mayor de las 3. Colocando el compás calibrador en estos lugares de la medición de seno a seno, se puede rotar la raíz de la aorta dentro del compás, tal

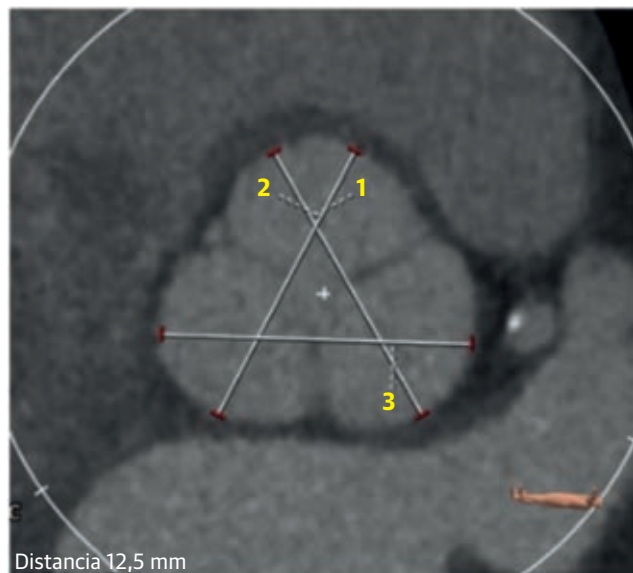
FIGURA 12 Método de seno a comisura frente a método de seno a seno



Dos imágenes en las que se muestran los 2 métodos diferentes de medir el «diámetro» de la hoja de trébol asimétrica constituida por la raíz aórtica. **(A)** Obsérvese que el método de seno a comisura (**línea negra**) produce una dimensión menor que la que proporciona el método de seno a seno (**línea roja**). Reproducido con permiso de Goldstein *et al.* (13). **(B)** Obsérvese que las 3 líneas de seno a comisura son más cortas que la línea **amarilla** de seno a seno. Una imagen obtenida a lo largo del **pasillo rojo** produciría esta dimensión de seno a seno, más representativa. 2D = bidimensional.

FIGURA 13 Optimización de la medición ecocardiográfica de la raíz de la aorta

En este proceso de determinación de la línea central, es imprescindible elegir el plano de interrogación de tal manera que capte la parte más ancha de los senos de Valsalva, generalmente en la parte media de los senos. Es importante no elegir un plano proximal o distal al de este nivel de máxima amplitud. Ao = aorta; AI = aurícula izquierda; VI = ventrículo izquierdo.

FIGURA 14 Tres mediciones de senos

ID	Tipo	Etiqueta	Valor
1	Diámetro	Diámetro	39,8 mm
2	Diámetro	Diámetro	39,3 mm
3	Diámetro	Diámetro	41,0 mm

Obsérvense los 3 diámetros de seno a seno que pueden medirse. Pueden presentarse las 3 dimensiones medidas o bien la que tenga el valor mayor.

como se aprecia en el vídeo 2, sin contactar con ellos, ya que el compás está situado en los puntos más «rellenos» de la raíz. Goldstein *et al.* (13) apuntan que el método «de seno a seno» tiene ventajas respecto al método «de seno a comisura», como son la semejanza con las mediciones monoplanares del TAC (cortes coronales), la estrecha correlación con las mediciones ecocardiográficas y la mayor facilidad de aplicación a válvulas bicúspides. Desde un punto de vista biomecánico, sería de prever que este diámetro fuera más representativo de la tensión máxima en la pared de la aorta, y por lo tanto predijera de manera más natural los eventos aórticos (1).

USO DE UNA IMAGEN CORONAL DE LA RAÍZ AÓRTICA

CA. Puede obtenerse una aproximación de la dimensión máxima de la profundidad de un seno a la profundidad de otro seno en las imágenes coronales (o sagitales) mediante técnicas manuales sencillas (figura 15). Se toma el diámetro máximo que encaja en la zona de la raíz aórtica en las imágenes coronales. Consideramos que esta dimensión tiene un significado clínico. Además, la determinación del diámetro más «grueso» en las imágenes coronales permite obviar el problema de las técnicas de línea central de identificar el plano caudal a craneal apropiado a lo largo de la línea central para poder realizar las mediciones. El diámetro máximo se pone claramente de manifiesto en las imágenes coronales simples. Por otra parte, como veremos en el apartado siguiente, la dimensión de la profundidad de un seno a la profundidad de otro seno es una metodología que se parece mucho a la de la medición de la dimensión de la raíz aórtica mediante ecocardiografía. A los operadores de ecocardiografía se les enseña a orientar el haz de ultrasonidos de manera precisa para captar la dimensión transversal máxima.

Resulta crucial recordar que nuestros nomogramas clínicos predictivos de Yale, ampliamente utilizados y citados en las guías (14), se basan todos ellos en mediciones realizadas manualmente a partir de imágenes ortogonales estándares. El empleo de mediciones de la raíz aórtica automáticas mediante ordenador, basadas en métodos de seno a comisura, puede exponer a los pacientes a un riesgo clínico de ruptura.

PROBLEMAS DE LA ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía transtorácica (ETT) y la ecocardiografía transesofágica (ETE) permiten visualizar bien la raíz aórtica y la aorta proximal. Sin embargo, es frecuente que la parte media y superior de la aorta ascendente queden fuera de la ventana ecocardiográfica.

Las convenciones, trucos y dificultades de la evaluación ecocardiográfica de la raíz aórtica y la aorta ascendente han sido objeto de una revisión reciente por parte de Hull (15) y de un examen detallado por parte de Golds-

tein *et al.* (13). La aorta ascendente suele visualizarse en la proyección de eje largo paraesternal (**figura 16**).

FASE DEL CICLO CARDIACO. Por convención, las mediciones del anillo se realizan en la parte media de la sístole y las mediciones aórticas se obtienen en la fase telediastólica. El hecho de no atenderse a la fase del ciclo cardiaco puede comportar una discrepancia de varios milímetros.

¿INCLUIR O NO LA PARED?. Por convención, la medición de la aorta se realiza con la técnica de «borde delantero a borde delantero» (*leading edge-to-leading edge*). En este nombre, «delantero» indica el primer borde de la aorta con el que se encuentra el haz de ultrasonidos (**figura 16**). En la ETT, esto corresponde a la pared anterior de la aorta, cerca de la pared torácica. En la ETE, corresponde a la pared posterior de la aorta, cerca del esófago. El primer borde delantero está «volteado» entre la ETT y la ETE (de delante a atrás) (15).

Las mediciones del diámetro se realizan desde el borde externo de la pared aórtica cercana hasta el borde interno de la pared aórtica lejana. Por consiguiente, la medición global incluye 1 pared y la luz, pero no la otra pared. En cierto sentido, corresponde a un «promedio» de las opciones de medir tan solo la luz o realizar la medición incluyendo las paredes. Hay múltiples razones que subyacen en la decisión de usar la técnica de borde delantero a borde delantero. En primer lugar, el empleo de una convención es esencial para que haya una uniformidad en la interpretación. En segundo lugar, el borde delantero es el lugar más próximo a la sonda de ecocardiografía y el primero con el que se encuentra el haz de ultrasonidos. Por consiguiente, el borde delantero es el que proporciona la mayor resolución. Por último, se ha observado que la técnica de borde delantero a borde delantero es la que muestra una mejor correlación con las mediciones aórticas correspondientes en la TAC, lo cual mejora las comparaciones entre distintas modalidades de exploración.

MEDICIÓN DEL SENO. Para obtener una evaluación exacta del diámetro de la llamada raíz aórtica en los senos de Valsalva, se requiere pericia y atención. Es esencial rotar el haz de ultrasonidos para visualizar las «caderas» de los senos aórticos. Si no se abren así los senos, la raíz aórtica aparecerá plana en la zona del seno y producirá un diámetro pequeño erróneo. Ello puede conducir a infravaloraciones muy notables, de hasta 5 mm o más (**figura 17**) (1, 13). Es importante mantener la línea de medición del diámetro paralela al anillo aórtico y perpendicular al eje largo de la aorta. Goldstein *et al.* (13) afirman que «sino se busca la medición máxima correctamente orientada puede infravalorarse el diámetro de la raíz aórtica», y ello tiene consecuencias clínicas negativas.

CORRECCIÓN SEGÚN EL TAMAÑO CORPORAL Y LA EDAD. Los rangos normales de las dimensiones ecocar-

FIGURA 15 Raíz aórtica en el plano coronal



Medición del diámetro máximo de la raíz de la aorta en el plano coronal en la imagen de tomografía computarizada. 2D = bidimensional.

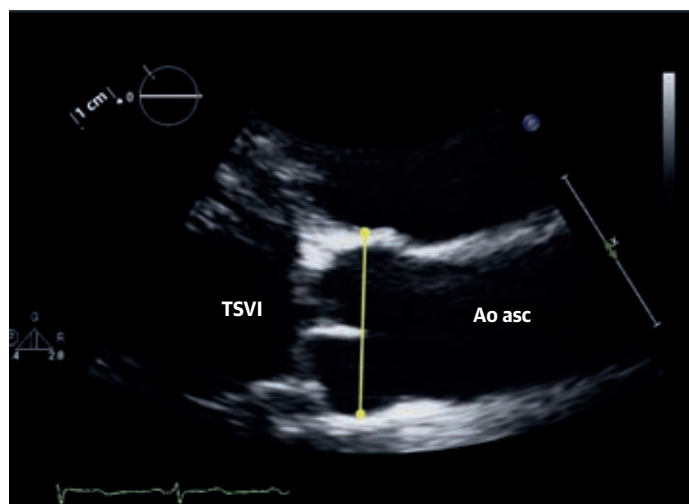
diográficas de la raíz aórtica varían en función del tamaño corporal y de la edad del paciente. En los individuos con un tamaño corporal mayor o de mayor edad es «aceptable» que el tamaño de la raíz aórtica sea mayor. Los nomogramas que se reproducen en la **figura 18** permiten tener en cuenta estos parámetros. El mismo principio es el que subyace en los nomogramas de área de superficie corporal y de altura corporal que ha publicado el *Aortic Institute at Yale* (5, 16).

INTEGRACIÓN

¿De qué forma integramos toda esta información?

Es justo decir que cada una de estas distintas metodologías y técnicas de medición tiene algo de verdad. No existe una única verdad universal en la medición de la aorta ascendente.

AORTA ASCENDENTE PROPIAMENTE DICHA. Consideremos la aorta ascendente propiamente dicha (por encima de la unión senotubular). En la mayor parte de

FIGURA 16 Medición ecocardiográfica de los senos de Valsalva

Ecocardiografía transtorácica en proyección de eje largo paraesternal que muestra la medición del diámetro de la raíz de la aorta a la altura del seno de Valsalva en la fase telediastólica, con el empleo del método de borde delantero a borde delantero (*leading edge-to-leading edge*). Ao asc = aorta ascendente; TSVI = tracto de salida ventricular izquierdo. Reproducido con permiso de Goldstein et al. (13).

aortas, que han sufrido poco alargamiento y, por lo tanto, poca curvatura, las mediciones realizadas con el simple diámetro en imágenes axiales diferirán muy poco de las mediciones oblicuas dobles realizadas mediante ordenador. Cuando la aorta ascendente ha sufrido una elongación considerable y, por consiguiente, se ha curvado, la oblicuidad del plano axial respecto a la línea central de

la aorta introducirá una discrepancia moderada de varios milímetros; las mediciones axiales «sobreestimarán» el diámetro respecto al obtenido con las mediciones oblicuas dobles. En el ámbito clínico, una simple medición adicional del diámetro en las imágenes coronales permitirá corregir esa oblicuidad.

ARCO AÓRTICO. La oblicuidad es inherente, por definición, en el cayado de la aorta. Debe tenerse cuidado de no realizar una medición oblicua a través del arco aórtico en imágenes axiales y obtener por tanto las dimensiones aórticas astronómicas de un corte transversal inapropiado.

RAÍZ AÓRTICA. Las mayores discrepancias (infravaloración del diámetro en comparación con las mediciones ortogonales convencionales) son las que se producen en la zona de la raíz aórtica. La raíz de la aorta es la parte que tiene mayor complejidad de medición, debido a las dificultades que comporta definir y medir un trébol asimétrico. Se han descrito las limitaciones que tiene el método de seno a comisura en comparación con el método de «protrusión más gruesa» (método de seno a seno o medición ortogonal simple en una imagen coronal). Una posible opción para el futuro puede ser el examen de nuevas formas de medición del trébol asimétrico de la raíz aórtica. Es posible que el perímetro o el área transversal resulten ser índices mejores (más predictivos) que el diámetro por sí solo (figura 19).

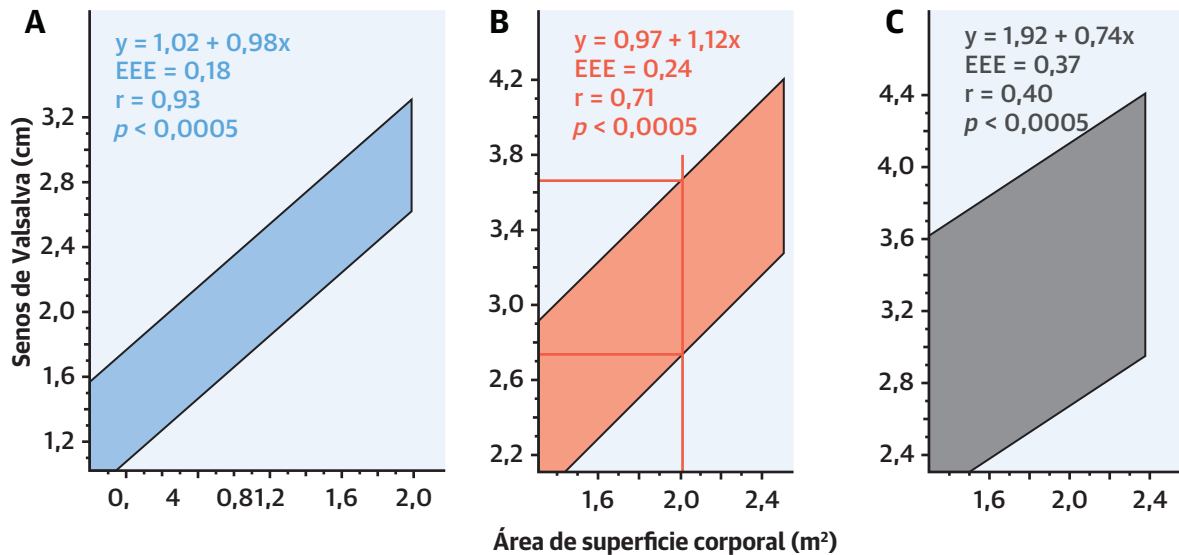
SÍNTESIS. Es importante señalar que muchas de las guías para la intervención aórtica (14, 17) se basan de forma sustancial en nuestros estudios de la evolución natural del trastorno (18-20) realizados en el *Yale Aortic Institute*. Conviene resaltar que nuestras evaluaciones y cálculos se basan en todos los casos en mediciones manuales tradicionales de la dimensión de la parte media de la aorta ascendente en las imágenes axiales y en la dimensión de la raíz aórtica en las imágenes coronales. En Yale se han acumulado muchos miles de mediciones a lo largo de décadas, y la metodología de evaluación manual uniforme es previa a la introducción de los métodos de medición oblicua doble y de línea central. Las mediciones oblicuas dobles y las mediciones de línea central producirán, comparativamente, una infravaloración. Por consiguiente, podemos optar o bien por realizar las mediciones tradicionales o bien por desplazar «a la izquierda» nuestros valores de decisión de intervención (a diámetros de intervenciones menores compatibles con la infravaloración relativa que producen las técnicas informatizadas más recientes) (figura 20) (16).

Quienes tratamos las enfermedades aórticas nos encontramos en una encrucijada. Las técnicas asistidas por ordenador proporcionan unas mediciones que no son estrictamente comparables con las de los métodos larga-

FIGURA 17 Medición errónea del seno «plano»

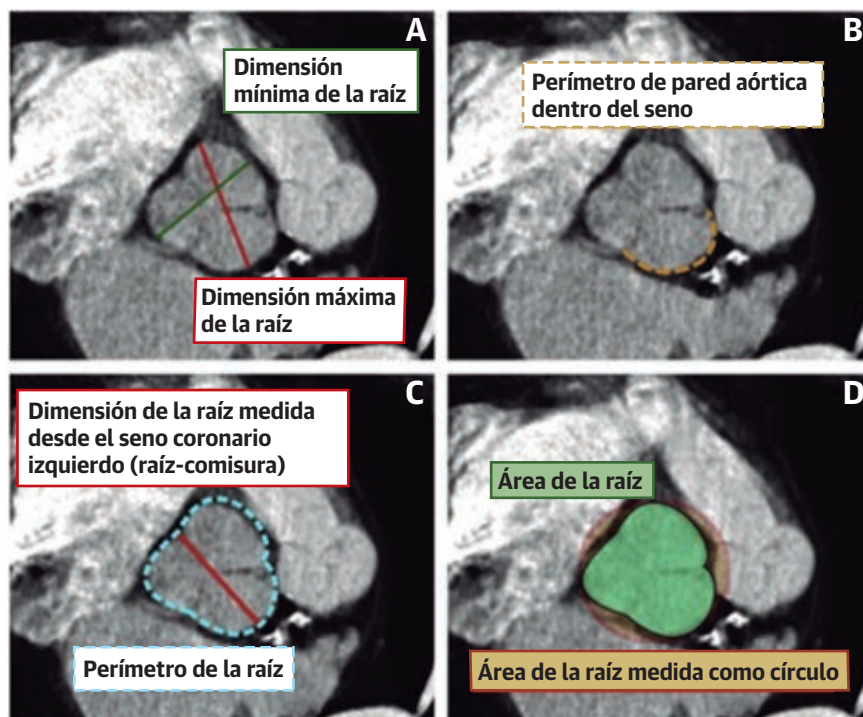
Obsérvese que una adquisición deficiente de la imagen puede dar lugar a un «seno plano» (asterisco), que no se corresponde con la anatomía normal de la raíz aórtica e infravalora la dimensión real de esta. Reproducido con permiso de Son et al. (23).

FIGURA 18 Tamaño aórtico normal según el ASC y la edad



Relación entre el rango normal de tamaño de la raíz aórtica y el área de superficie corporal (ASC) en individuos <15 años (A), 20 a 39 años (B) y > 40 años de edad (C). Reproducido con permiso de Goldstein *et al.* (13). EEE = error estándar de la estimación.

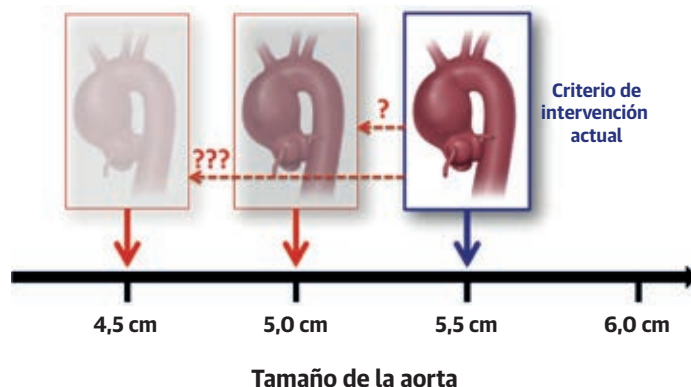
FIGURA 19 Perspectivas futuras para la medición de la raíz aórtica



Nuevas sugerencias de medición para captar de forma óptima el aumento de tamaño de la raíz de la aorta. (A) Mediciones de "diámetro" convencionales. (B) Perímetro de un solo seno. (C) Perímetro de la raíz aórtica. (D) Área de la raíz aórtica representada por un círculo que la envuelve. Reproducido con permiso de Plonek *et al.* (1).

FIGURA 20 ¿«Desviación a la izquierda» en los criterios quirúrgicos?

¿Ha llegado el momento de aplicar una desviación a la izquierda en las guías para la intervención sobre la aorta ascendente?



¿Ha llegado el momento de aplicar una desviación a la izquierda en las guías para la intervención sobre la aorta ascendente? La infravaloración del diámetro aórtico, en comparación con las mediciones manuales tradicionales, en las que se basan las guías, puede contrarrestarse mediante una «desviación a la izquierda» de nuestros criterios, para pasar a utilizar dimensiones menores de las que se habían recomendado anteriormente. Reproducido con permiso de Ziganshin et al. (16).

mente utilizados que subyacen en las recomendaciones de intervención de las guías actuales. Es posible que sea necesario aceptar un «factor de desplazamiento» de entre 3 y 5 mm. Ha de advertirse a los clínicos que no deben poner en peligro a sus pacientes esperando a que las dimensiones obtenidas mediante ordenador cumplan los criterios de intervención quirúrgica que se basan en mediciones obtenidas manualmente.

Un avance en este sentido, según lo indicado por Freeman et al. (2), es el de presentar para todos los pacientes mediciones tanto de seno a comisura como de seno a seno. De esta forma se detecta y se presenta tanto el «diámetro» menor como el mayor. Nosotros respaldamos esa sugerencia. También apoyamos la sugerencia de Freeman (2) de que se incluya en el informe oficial la técnica exacta utilizada para medir la raíz aórtica, con objeto de permitir una comparación adecuada con otros estudios. Podría considerarse la posible conveniencia de presentar tanto las mediciones por ordenador basadas en la línea central como las mediciones coronales tradicionales en todos los pacientes. Otra solución sería rebajar nuestro umbral para la intervención aórtica, como se ha comentado antes en el texto, con objeto de adaptar los criterios a las mediciones actuales realizadas con el método de la línea central mediante ordenador (16).

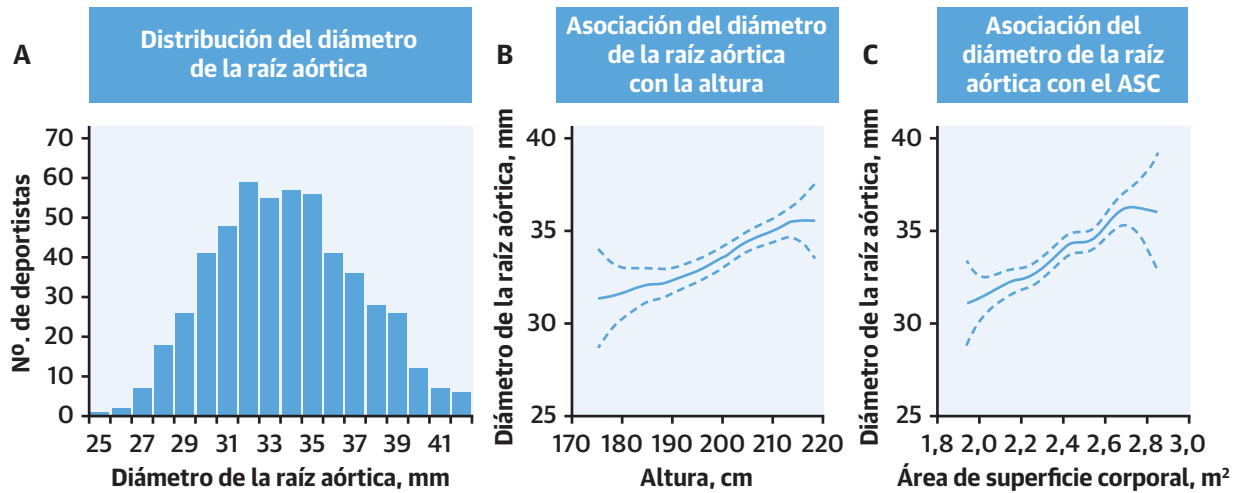
Todas las modalidades de medición descritas aquí son «verdaderas» en sus contextos específicos. Simplemente debemos continuar siendo conscientes de las adverten-

cias antes mencionadas respecto a la toma de decisiones clínicas. Reconocer la existencia de discrepancias en la medición será útil para reducir la confusión en los clínicos y mejorar la seguridad de los pacientes.

PREGUNTAS FRECUENTES

1. ¿Cómo definimos un aneurisma de la aorta ascendente? Nosotros utilizamos un criterio de 4 cm para definir un aneurisma y para iniciar el seguimiento clínico de la aorta. Sabemos bien que el tamaño de la aorta varía en función del tamaño corporal (véase el texto previo). Sin embargo, incluso en los jugadores de baloncesto profesionales es frecuente que no se supere la dimensión aórtica de > 4 cm (figura 21).
2. ¿Cuál es el cambio mínimo de diámetro que debe considerarse real o significativo? Teniendo en cuenta las considerables variaciones que hemos comentado, pensamos que las mediciones de la aorta deben tomarse «con ciertas reservas». Se pueden producir fácilmente diferencias de 2 a 3 mm en las mediciones entre una exploración y otra sin que haya ningún cambio real del tamaño de la aorta.
3. ¿En dónde debe medirse la aorta ascendente? Es esencial medir la aorta a la altura de la raíz y de la parte ascendente. En muchos pacientes la dilatación puede estar limitada a 1 de estas localizaciones (figura 22). Ambas zonas proporcionan datos concluyentes. Estos diámetros deben presentarse por separado. Por lo que respecta a la aorta ascendente en sí, nosotros sugerimos presentar la dimensión máxima, sea cual sea el lugar en la que se haya obtenido, desde la unión senotubular hasta el arco aórtico.
4. ¿Debemos incluir o no la pared en las mediciones de la aorta? Nosotros recomendamos incluir la pared, ya que en muchos pacientes las exploraciones de TAC iniciales o posteriores se realizarán sin contraste. Sin el empleo de contraste, no es posible diferenciar la pared de la luz, lo cual hace que se incluya automáticamente la pared en la medición. Así pues, si se realizan exploraciones de imagen posteriores con contraste, hay que tener también la precaución de presentar las mediciones con la inclusión de la pared. De esta forma, las mediciones realizadas en exploraciones con y sin contraste serán comparables.
5. ¿Qué ocurre con las imágenes de exploraciones «antiguas»? Hay que tener precaución al hacer comparaciones con exploraciones realizadas años atrás, cuando los métodos de adquisición de las imágenes eran muy diferentes de los actuales (por ejemplo, sin sincronización). Estas imágenes anti-

FIGURA 21 Dimensiones de la aorta ascendente en jugadores de baloncesto



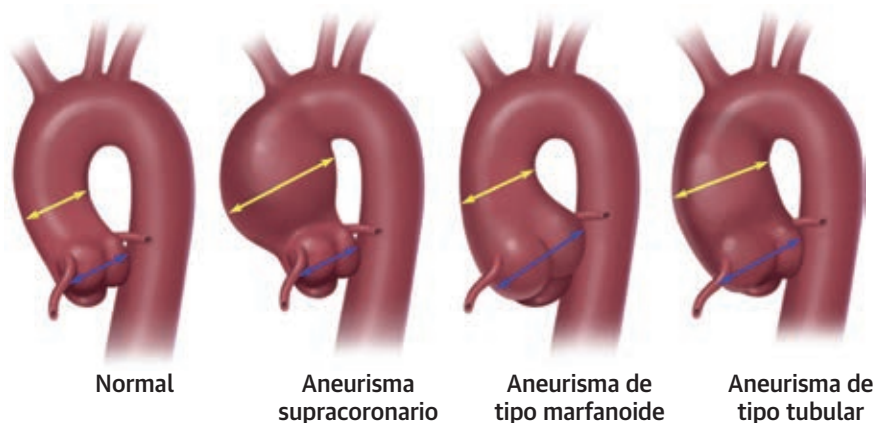
Dimensión máxima de la aorta en jugadores profesionales de baloncesto (altura media 2,01 m). Obsérvese en **A** que la dimensión de la aorta superó los 4 cm tan solo en muy pocos pacientes. Obsérvese en **B** y **C** la estabilización de las líneas medias continuas (diámetro de la raíz aórtica) incluso a una altura corporal extrema. Reproducido con permiso de Engel et al. (24). ASC = área de superficie corporal.

guas pueden no ser directamente comparables con las de las exploraciones efectuadas con los métodos modernos.

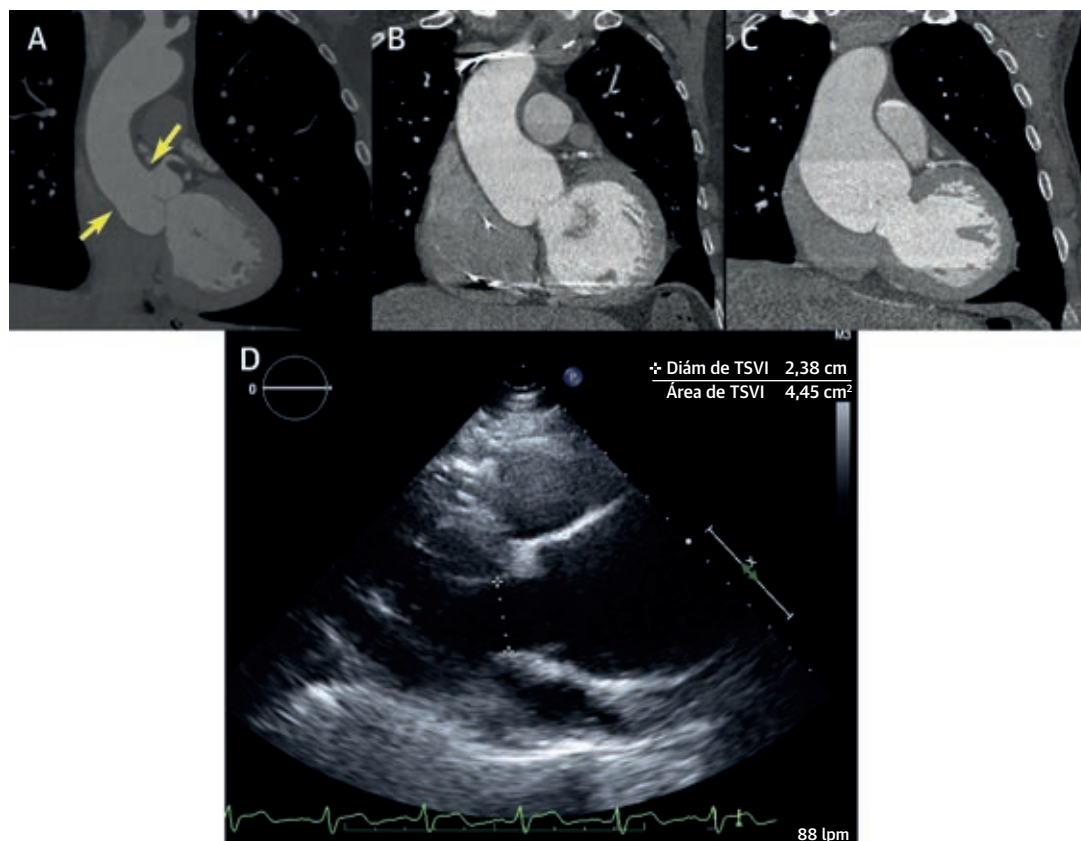
6. ¿Con qué frecuencia deben repetirse las exploraciones de imagen? Por lo que respecta al examen ordinario de los aneurismas de la aorta ascendente de tamaño pequeño o moderado, recomendamos repetir el examen ordinario de TAC con una frecuencia no superior a la de cada 2 o 3 años. La aorta torácica

dilatada aumenta de tamaño lentamente, en alrededor de 1 a 2 mm al año (5, 21, 22). (En la aorta abdominal puede haber a veces un aumento de tamaño rápido, pero no así en la torácica. La mayor parte de informes que indican un aumento rápido del tamaño de la aorta ascendente corresponden a casos falsos, debidos a la oblicuidad de la imagen o a la comparación de segmentos que no se corresponden.) Por consiguiente, no hay una necesidad

FIGURA 22 Tres patrones de dilatación aneurismática de la aorta ascendente



Recomendamos medir la aorta ascendente a la altura de la raíz aórtica (flechas azules) y a la altura de la aorta ascendente supracoronaria (flechas amarillas). Esto facilita la distinción de 3 tipos principales diferentes de aneurismas aórticos: supracoronarios (que afectan tan solo a la aorta ascendente y no a la raíz aórtica), marfanoides (que afectan tan solo a la raíz aórtica y no a la aorta ascendente, de manera similar a la afectación de la raíz que se da en los pacientes con síndrome de Marfan, de ahí su nombre) y tubulares (que afectan tanto a la raíz aórtica como a la aorta ascendente).

FIGURA 23 Borramiento aórtico

(A) Raíz aórtica normal con la «cintura» indicada mediante las **flechas amarillas** (véase el texto). (B y C) Ejemplos de borramiento aórtico tal como se observan en una tomografía computarizada, indicativos de una enfermedad de la pared aórtica. (D) Borramiento observado en la ecocardiografía. TSVI = tracto de salida ventricular izquierdo.

- clínica de exponer a los pacientes a la radiación de una TAC a intervalos anuales. Las exploraciones de ecocardiografía son completamente inocuas, por lo que no hay objeción a realizarlas anualmente. Sin embargo, con la ecocardiografía sola, sin exámenes intermitentes mediante TAC, generalmente no se visualizará la parte media y superior de la aorta ascendente.
- ¿Cómo abordar una dilatación aórtica temprana detectada en imágenes de TAC obtenidas para otros fines? Dado que el aneurisma de la aorta torácica es en gran medida una enfermedad asintomática, es frecuente que se detecte en exploraciones (de ecocardiografía o TAC) realizadas por otras razones. La dilatación aórtica se detecta con frecuencia en exploraciones de TAC realizadas por otros motivos (por ejemplo, detección del cáncer de pulmón, puntuación de calcio coronario o descartar una embolia pulmonar). Recomendamos vivamente que se señalen los informes radiológicos que muestren un aneurisma de la aorta ascendente, con objeto de poner en marcha un seguimiento secuencial de la aorta.

- ¿En qué fase del ciclo cardíaco (sístole o diástole) deben obtenerse las imágenes de la aorta? No hay un consenso entre los centros al respecto. Nosotros sugerimos obtener las imágenes y realizar las mediciones en la fase mesodiastólica de la TAC sincronizada con el ECG. Esta fase es la más larga; la obtención de las imágenes en esta fase reduce la probabilidad de que aparezcan artefactos causados por el movimiento de la raíz aórtica. Como mínimo, el informe de TAC debe indicar la fase en la que se han obtenido las imágenes.
- ¿Qué otras características de la aorta se evalúan aparte del tamaño? Consideramos que el «borramiento» aórtico (en el que se pierde la «cintura» normal de la aorta a la altura de la unión senotubular)

lar) es un indicador importante de la enfermedad intrínseca de la pared de la aorta (figura 23) y que debe mencionarse específicamente en el informe aórtico.

10. ¿Qué especificaciones técnicas cabe esperar encontrar en un informe de TAC aórtica? Para optimizar las comparaciones entre distintos centros, nosotros sugerimos que los informes de TAC aórtica incluyan las siguientes especificaciones mediante un anexo estándar del centro añadido a los dictámenes:

- ¿Exploración sincronizada o no sincronizada?
- ¿Exploración con o sin contraste?
- ¿Medición incluyendo o no las paredes?
- ¿Imágenes obtenidas en sístole o en diástole?
- ¿Mediciones realizadas en la parte ascendente, en la raíz o en ambas zonas?
- ¿Método de medición de la raíz: de seno a comisura o de seno a seno?

CONCLUSIONES

Las exploraciones de diagnóstico por la imagen constituyen un elemento central de la evaluación aórtica y la asistencia. Esperamos que esta revisión y comentario sean de utilidad a los clínicos para abordar las complejidades de las técnicas modernas de obtención de imágenes de la aorta y su interpretación clínica, y les permitan realizar una interpretación juiciosa de las discrepancias observadas en la medición de la aorta ascendente.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los Drs. Bulat A. Ziganshin y Mohammad A. Zafar por su ayuda en la preparación del artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. John A. Elefteriades, Aortic Institute at Yale New Haven, 789 Howard Avenue, Clinic Building, CB-317, New Haven, Connecticut 06519, Estados Unidos. Correo electrónico: john.elefteriades@yale.edu. Twitter: @JElefteriades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plonek T, Berezowski M, Bochenek M, et al. A comparison of aortic root measurements by echocardiography and computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:479-86.
2. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W581-92.
3. Berger JA, Elefteriades JA. Toward uniformity in reporting of thoracic aortic diameter. *Int J Angiol* 2012;21:243-4.
4. Elefteriades JA, Rizzo JA, Coady MA. Thoracic aorta. *Radiology* 1999;211:889.
5. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:841-57.
6. Regeer MV, van Rosendaal PJ, Kamperidis V, et al. Effect of statins on aortic root growth rate in patients with bicuspid aortic valve anatomy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:1583-90.
7. Rudarakanchana N, Bicknell CD, Cheshire NJ, et al. Variation in maximum diameter measurements of descending thoracic aortic aneurysms using unformatted planes versus images corrected to aortic centerline. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:19-26.
8. Singh K, Jacobsen BK, Solberg S, et al. Intra- and interobserver variability in the measurements of abdominal aortic and common iliac artery diameter with computed tomography. *The Tromso study. Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25: 399-407.
9. Quint LE, Liu PS, Booher AM, Watcharotone K, Myles JD. Proximal thoracic aortic diameter measurements at CT: repeatability and reproducibility according to measurement method. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:479-88.
10. Desjardins B, Kazerooni EA. ECG-gated cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:993-1010.
11. Velankar P, Chaikrangkrai K, Dewal N, et al. Prognostic performance of prospective versus retrospective electrocardiographic gating in coronary computed tomographic angiography. *Tex Heart Inst J* 2018;45:214-20.
12. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Aortic root measurement by cardiovascular magnetic resonance: specification of planes and lines of measurement and corresponding normal values. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:104-13.
13. Goldstein SA, Evangelista A, Abbata S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28: 119-82.
14. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e27-129.
15. Hull S. Tips and pitfalls of imaging of echocardiographic imaging of the aorta. *AORTA (Stamford)* 2020. In press.
16. Ziganshin BA, Zafar MA, Elefteriades JA. Descending threshold for ascending aortic aneurysmectomy: is it time for a "left-shift" in guidelines? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:37-42.
17. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
18. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-91.
19. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-27.
20. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169-77.
21. Elefteriades JA, Ziganshin BA, Rizzo JA, et al. Indications and imaging for aortic surgery: size and other matters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149 Suppl:S10-3.
22. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1938-50.
23. Son MK, Chang SA, Kwak JH, et al. Comparative measurement of aortic root by transthoracic echocardiography in normal Korean population based on two different guidelines. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:28.
24. Engel DJ, Schwartz A, Homma S. Athletic cardiac remodeling in US professional basketball players. *JAMA Cardiol* 2016;1:80-7.

PALABRAS CLAVE raíz aórtica, aorta ascendente, tomografía computarizada, ecocardiografía, discrepancias en exploraciones de imagen, aorta torácica

APÉNDICE Pueden consultarse vídeos complementarios en la versión online de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Aclarando el enigma de medir adecuadamente el diámetro máximo aórtico



Arturo Evangelista

Arturo Evangelista, MD, Gisela Teixido-Tura, MD, José Rodríguez-Palomares, MD

La patología aórtica puede condicionar un alto riesgo de complicaciones graves como la disección o la ruptura aórtica, pero a diferencia de la mayoría de enfermedades cardiovasculares acostumbra a evolucionar de forma silente, sin síntomas ni alteraciones en la exploración física. Clásicamente se ha demostrado que la dilatación de aorta es el principal predictor de complicaciones (1-3) y el diámetro aórtico es el parámetro sobre el que pivota el manejo del paciente y particularmente la indicación de cirugía. En pacientes con patología aórtica, las Guías de práctica clínica establecen unos valores de diámetro aórtico máximo como la principal indicación para el tratamiento quirúrgico (4,5). No obstante, estos valores se han establecido a partir de estudios clásicos que relacionaban la presencia de eventos graves con un diámetro máximo aórtico obtenido con equipos y metodologías de medida diferentes a las actuales (1-3).

El importante avance de las técnicas de imagen en las últimas dos décadas ha condicionado la oportunidad de obtener una medida más exacta del diámetro aórtico con diferentes técnicas de imagen como la ecocardiografía transtorácica (ETT), tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La ecocardiografía transesofágica tiene una baja reproducibilidad en las medidas de la aorta más allá de la raíz de aorta debido a que tiende a hacer medidas en cortes oblicuos; por otra parte esta técnica es semi-invasiva, precisa sedación y no es aconsejable para el seguimiento rutinario del diámetro aórtico. Aunque el uso de la imagen multimodal se acompaña de información adicional importante, paradójicamente ha permitido evidenciar importantes discrepancias en las medidas de la aorta (6,7). Sin duda, estas disparidades deberían cuestionar la toma de decisiones clínicas, como puede ser el tratamiento quirúrgico, simplemente a partir de sólo un valor del diámetro aórtico reportado en un informe. En este sentido, el artículo de Elefteriades et al.

(8) aborda un tema tan importante como son las discrepancias en la medida de la aorta torácica. Aunque el artículo tiene un enfoque muy metodológico y va dirigido a los especialistas de imagen, no deja de alertar a los cardiólogos clínicos sobre las inconsistencias en la medida de este importante parámetro que frecuentemente se considera exacto e incuestionable.

El artículo reafirma las Guías de imagen multimodalidad publicadas en el 2015 (9). Estas Guías de imagen reflejaron los resultados de diversos estudios que demostraron que la ecocardiografía, especialmente con la utilización de la imagen armónica, condiciona un aumento del grosor de las interfaces entre la cavidad y las estructuras, y por tanto de la pared de la aorta. El grosor de la pared de la aorta en un mismo paciente medido por ecocardiografía con imagen fundamental es de 1,8 mm, con imagen armónica de 3,2 mm y sólo de 0,8 mm por TC (10). Este aumento del grosor, inherente a los ultrasonidos, condiciona que si se mide el diámetro aórtico de borde externo a borde externo se sobreestime el tamaño aórtico y si se mide de borde interno a borde interno se infraestime, ya que por ultrasonidos la pared de la aorta se refleja hacia afuera y hacia adentro, ocupando más espacio que el real. Por tanto, la forma de evitar estos errores es medir de primer eco a primer eco, ya que de esta forma no cuenta el grosor de la pared de la aorta. El hecho de incluir o no la pared de la aorta es importante porque considerando los dos grosores de la sección, la diferencia puede llegar a ser de 2 a 5 mm. En las últimas Guías de la AHA y ACC de patología aórtica publicadas en el 2010 (4) se recomendó medir la aorta por ecocardiografía de borde interno a borde interno y por TAC y RM de borde externo a externo. No obstante, siguiendo estas recomendaciones la ecocardiografía podría infraestimar el diámetro máximo de la aorta 4-5 mm respecto al TC o RM. Llamativamente las Guías Americanas de Ecocardiografía en población pediátrica (11) recomiendan medir la

aorta de borde interno a borde interno, pero en mesosístole. En realidad, la expansión sistólica de la aorta es de 2-3 mm, lo cual se aproxima bastante al grosor del grosor de la pared de la aorta que se incluye en la medida en diástole. El motivo para seguir midiendo en diástole es porque el tamaño de la aorta está menos influido por los cambios de presión arterial o frecuencia cardiaca, por lo que mejora la reproducibilidad y se mide en el mismo momento del ciclo cardiaco que se realiza para la TC y la RM. La mejor concordancia en la medida del diámetro máximo de la raíz de aorta se consigue cuando se mide en telediástole de borde externo a borde interno por ecocardiografía y de borde interno a borde interno por TC y RM.

Otro punto que ha generado una importante controversia es si la medida del diámetro máximo de la raíz aortica por TC y RM debe de realizarse de seno a seno contralateral o de seno a comisura. En la aorta dilatada la medida entre senos puede ser 2-3 mm superior a la obtenida entre seno y comisura, por tanto, es mejor utilizar el diámetro máximo entre senos.

LA TC es la técnica de imagen más utilizada en el estudio de la patología aórtica y la que tiene la mejor resolución espacial. Aunque los cortes axiales son horizontales, la aorta ascendente no es vertical y la aorta descendente tiene frecuentemente elongaciones, por tanto la sección aórtica adopta una morfología ovoide con un diámetro mayor y otro menor. En casos en que la aorta está muy elongada la diferencia entre estos dos diámetros es importante. En un estudio publicado en 2011 (12) se demostró que considerando el diámetro axial mayor se sobreestimaba el diámetro de forma significativa y este error podía condicionar que en un 32% de los casos se indicara tratamiento quirúrgico de forma innecesaria. Para evitar este error el diámetro aórtico máximo debe medirse de forma perpendicular a la pared de la aorta, lo que se consigue utilizando la doble oblicuidad. Esta metodología debe de aplicarse para medir cualquier segmento de la aorta. Algunos grupos consideran que la medida del diámetro máximo de la raíz de aorta mediante u corte coronal se aproxima más al paraesternal longitudinal definido por ecocardiografía (8). No obstante, diversos estudios demuestran que en corte transversal con doble oblicuidad es el que las medidas más reproducibles entre técnicas (10).

Otros aspecto que apenas se refiere el artículo de Eleftriades et al (8) es la asimetría de la raíz de aorta. La raíz de aorta tiene una morfología en hoja de trébol pero que no raramente es asimétrica. Si consideremos que la raíz es asimétrica cuando la diferencia ente los diámetros entre senos es superior a 5mm, el 39% de los pacientes con válvula aórtica bicúspide presentan esta asimetría (13) y el 20% de los pacientes con síndrome de Marfan (14). Frecuentemente el diámetro mayor esta entre los senos derecho e izquierdo. Este diámetro no se visualiza

liza en la proyección paraesternal longitudinal de la ecocardiografía y la proyección paraesternal transversal está limitada por su baja resolución lateral.

Es bien conocida la dificultad de la ecocardiografía en visualizar la aorta distalmente a la aorta tubular media. En estos casos es posible visualizar la aorta ascendente en el 50% de los casos, desplazando el transductor a uno o dos espacios intercostales superiores. Por tanto, para solventar algunas limitaciones de la ecocardiografía es importante utilizar ocasionalmente una técnica tridimensional como el TC o la RM que permita confirmar las medidas obtenidas por ecocardiografía. Si las diferencias son menores a 3mm puede seguirse el paciente con ecocardiografía de forma bianual, anual o semestral dependiendo del grado de dilatación aórtica. En cualquier caso siempre será interesante disponer de una técnica tridimensional como estudio basal para comparar la evolución cuando hayan pasado años o se plantee la necesidad de tomar decisiones clínicas.

Uno de los aspectos más importantes en el seguimiento de los pacientes con dilatación de aorta es valorar el crecimiento anual del diámetro aórtico mediante técnicas de imagen. Frecuentemente los cambios en el diámetro aórtico condicionan decisiones clínicas, pero pocos clínicos conocen la reproducibilidad de las medidas y a partir de que aumento del valor del diámetro se puede asegurar que es un progresión real del diámetro aórtico y no la consecuencia de la propia variabilidad del método en la medición del mismo. Las Guías Europeas de valvulopatías (15) consideraron que un aumento anual de ≥ 3 mm en el diámetro máximo es un criterio de indicación de tratamiento quirúrgico sin especificar con que técnica de imagen se ha valorado. Algunos estudios han analizado esta reproducibilidad y evidenciaron que utilizando la mejor aproximación con imagen sincronizada con el ECG y la medida en telediástole, la variabilidad por ecocardiografía es de 3,4 mm (10) y por TC con contraste es de 2,8 mm (16). Por tanto, un incremento inferior a estos valores no debe implicar necesariamente que la aorta se ha dilatado. Parece lógico que para que una progresión en la dilatación anual de la aorta se considere significativa como para implicar indicación de tratamiento quirúrgico, debería implicar al menos el doble del valor que se requiere para asumir que la dilatación es real; en este sentido las Guías Americanas establecen una dilatación de 5 mm/año (4). Otra circunstancia podría ser que la progresión en la dilatación anual fuera uniforme 2-3 mm cada año en los estudios realizados en los últimos años.

El artículo de Eleftriades et al. (8) remarca los aspectos metodológicos imprescindibles que deben seguirse para una adecuada obtención y de medición del diámetro máximo de la aorta. El artículo está en línea con las recomendaciones que establecimos en la Guías de

Multimodalidad de la Patología de la Aorta (9). No obstante, varios estudios siguen demostrando que, aún en centros especializados con alto nivel de experiencia, no se sigue de una forma uniforme el protocolo aconsejable de adquisición de las imágenes ni se mide la aorta de la misma forma (6). Estas disparidades pueden condicionar cambios muy significativos en el valor de los diámetros de la aorta y confundir al clínico en la toma de decisiones, principalmente si no analiza el estudio el mismo explorador o se utilizan diferentes técnicas imagen.

La principal lectura para el clínico debería ser no fijarse solo en el valor del diámetro máximo que reporta el informe, sino tener en consideración si el resultado es coherente con la evolución previa, si está validado por alguna otra técnica de imagen y ser consciente de las posibles limitaciones de esta medida antes de tomar una decisión clínica. Quizás deberíamos volver a remarcarla importancia de realizar un angioTC con sincronización con el ECG cuando se diagnostique una aorta dilatada para que nos sirva de referencia según la evolución del paciente (17).

Las técnicas de imagen siguen avanzando y aunque el diámetro aórtico ha sido la piedra angular del manejo de esta patología, sabemos por los resultados del IRAD que más del 50 % de los pacientes con disección tipo A se disecan con diámetros inferiores a los establecidos por la

Guías de práctica clínica (18). Faltan evidencias que nos confirmen si la indexación del diámetro máximo por el tamaño corporal, o considerando la patología de base, la edad o los factores de riesgo cardiovasculares permitirían individualizar el manejo de estos pacientes. Nuevos predictores de complicaciones obtenidos por biomarcadores séricos, genéticos o de imagen pueden ayudar a personalizar el manejo y la indicación del tratamiento quirúrgico. En este sentido recientes estudios con 4D-flow (19) y con strain (20) aportan parámetros de biomecánica de la pared de aorta que han demostrado tener un valor independiente respecto al diámetro aórtico o a los predictores clínicos. Mientras estos nuevos parámetros sean validados por estudios longitudinales, el cardiólogo clínico debe seguir utilizando el diámetro máximo de la aorta pero sabiendo las limitaciones a las que está sometido, principalmente cuando no se sigue una metodología adecuada tanto en la obtención como en la medida de este parámetro por técnicas de imagen.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Artur Evangelista, Institut de Recerca del Vall d'Hebron, Servei de Cardiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P^o Vall d'Hebron 119- 08035 Barcelona. Correo electrónico: arturevangelistasip@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-91.
2. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-27.
3. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169-77.
4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e27-129.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
6. Asch FM, Yuriditsky E, Prakash SK, et al. The Need for Standardized Methods for Measuring the Aorta: Multimodality Core Lab Experience From the GenTAC Registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016 Mar;9(3):219-26.
7. Bons LR, Duijnhouwer AL, Bocalini S, et al. Intermodality variation of aortic dimensions: How, where and when to measure the ascending aorta. *Int J Cardiol*. 2019; 276:230-235.
8. Elefteriades JA, Mukherjee SK, Mojibian H. Discrepancies in Measurement of the Thoracic Aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):201-217.
9. Goldstein SA, Evangelista A, Abbata S, Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(2): 119-82.
10. Rodríguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Galuppo V et al. Multimodality Assessment of Ascending Aortic Diameters: Comparison of Different Measurement Methods. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(9):819-826.
11. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95. quiz 576-7.
12. MendozaDD, Kochar M, DevereuxRB, et al. Impact of image analysis methodology on diagnostic and surgical classification of patients with thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2011;92(3):904-12.
13. Vis JC, Rodriguez-Palomares J, Teixido-Tura G, Implications of Asymmetry and Valvular morphology on echocardiographic measurements of the aortic root in bicuspid aortic valve. 2019; 32:105-112.
14. Meijboom L J , Groenink M, van der Wall E E, et al. Aortic root asymmetry in marfan patients; evaluation by magnetic resonance imaging and comparison with standard echocardiography. *Int J Card Imaging* 2000;16:161-8.
15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791.
16. Leslie E, Quint LE, Liu PS, Boover A M. Proximal thoracic aortic diameter measurements at CT: repeatability and reproducibility according to measurement method- *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29:479-488.
17. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart* 2014;100:909-915.
18. Pape AL, Tsai TT, Isselbacher ME, et al . Aortic Diameter ≥ 5.5 cm Is Not a Good Predictor of Type A Aortic Dissection. *Circulation*. 2007;116:1120-1127.
19. Guala A, Rodríguez-Palomares J, Dux-Santoyo L. Influence of Aortic Dilation on the Regional Aortic Stiffness of Bicuspid Aortic Valve Assessed by 4-Dimensional Flow Cardiac Magnetic Resonance: Comparison With Marfan Syndrome and Degenerative Aortic Aneurysm *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019; 12: 1020-1029.
20. Guala A, Teixido-Tura G, Rodríguez-Palomares J, et al. Proximal aorta longitudinal strain predicts aortic root dilation rate and aortic events in Marfan syndrome. *European Heart Journal* 2019;40: 2047-2055.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Resultados a largo plazo de la terapia con desfibrilador automático implantable en el ensayo SCD-HeFT



Jeanne E. Poole, MD,^a Brian Olshansky, MD,^b Daniel B. Mark, MD, MPH,^c Jill Anderson, RN,^d George Johnson, BSEE,^d Anne S. Hellkamp, MS,^e Linda Davidson-Ray, MA,^c Daniel P. Fishbein, MD,^a Robin E. Boineau, MD, MA,^f Kevin J. Anstrom, PhD,^e Per G. Reinhall, PhD,^g Douglas L. Packer, MD,^h Kerry L. Lee, PhD,^e Gust H. Bardy, MD,ⁱ por los investigadores del estudio SCD-HeFT

RESUMEN

ANTECEDENTES El estudio SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) incluyó a 2521 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) moderada en la asignación aleatoria a un tratamiento con amiodarona, un placebo farmacológico o un desfibrilador automático implantable (DAI). El seguimiento del ensayo original finalizó el 31 de octubre de 2003. A lo largo de una mediana de seguimiento de 45,5 meses, la amiodarona no influyó en la supervivencia en comparación con el placebo, mientras que la asignación aleatoria a un DAI redujo de forma significativa la mortalidad por cualquier causa en un 23%.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo describir la supervivencia a largo plazo en el grupo de tratamiento de la cohorte del ensayo SCD-HeFT.

MÉTODOS Se obtuvieron los resultados de mortalidad entre los años 2010 y 2011 de los 1855 pacientes que continuaban con vida al final del ensayo SCD-HeFT. Estos datos se combinaron con los de las 666 muertes que se produjeron en el estudio original, para comparar los resultados a largo plazo totales y de algunos subgrupos clave especificados *a priori*.

RESULTADOS La mediana (centiles 25 a 75) de seguimiento fue de 11,0 (10,0 a 12,2) años. En el análisis por intención de tratar, el grupo de DAI presentó un beneficio de supervivencia global en comparación con el de placebo farmacológico (*hazard ratio* [HR]: 0,87, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,76 a 0,98, $p = 0,028$). Al examinar el beneficio del tratamiento en función del tiempo transcurrido tras la aleatorización, se observó una atenuación del beneficio aportado por el DAI después de los 6 años (valor de p para la interacción = 0,0015). Los análisis por subgrupos pusieron de manifiesto que el beneficio aportado por el DAI variaba en función de la etiología de la IC y de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA): IC isquémica HR: 0,81; IC del 95%: 0,69 a 0,95; $p = 0,009$; IC no isquémica HR: 0,97; IC del 95%: 0,79 a 1,20; $p = 0,802$; clase funcional II de la NYHA HR: 0,76; IC del 95%: 0,65 a 0,90; $p = 0,001$; clase funcional III de la NYHA HR: 1,06; IC del 95%: 0,86 a 1,31, $p = 0,575$).

CONCLUSIONES El seguimiento de los pacientes del ensayo SCD-HeFT durante un total de 11 años puso de manifiesto unos patrones heterogéneos de supervivencia a largo plazo en relación con el tratamiento, de tal manera que el beneficio aportado por el DAI era más evidente a los 11 años en los pacientes con una IC isquémica y en los que tenían síntomas de clase funcional II de la NYHA en el momento de la inclusión en el ensayo (SCD-HeFT 10 Year Follow-up [SCD-HeFT10 Yr]; NCT01058837) (J Am Coll Cardiol 2020;76:405-15) © 2020 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.



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 Medicine, Division of Cardiology, University of Washington, Seattle, Washington; ^bDepartment of Medicine, Division of Cardiology, University of Iowa, Iowa City, Iowa; ^cDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Duke University, Durham, North Carolina; ^dSeattle Institute for Cardiac Research, Seattle, Washington; ^eDepartment of Biostatistics and

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DAI = desfibrilador automático implantable

FE = fracción de eyección

HR = hazard ratio

IC = insuficiencia cardíaca

IC = intervalo de confianza

NYHA = New York Heart Association

TRC = terapia de resincronización cardíaca

TRC-D = terapia de resincronización cardíaca – desfibrilador

En el ensayo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) se incluyó a un total de 2521 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en una clase funcional II o III de la *New York Heart Association* (NYHA) y una fracción de eyección ventricular izquierda (FE) $\leq 35\%$, a los que se asignó aleatoriamente a un tratamiento con un desfibrilador automático implantable (DAI), amiodarona o un placebo farmacológico. Los pacientes a los que se administró el placebo constituyeron el grupo control, tanto para los pacientes asignados aleatoriamente al DAI como para los asignados

a la amiodarona. La inclusión de pacientes en el estudio se inició en 1997, y el seguimiento del ensayo finalizó en 2003 (1). Los pacientes debían recibir un tratamiento médico óptimo para la IC según lo establecido por las recomendaciones de guías científicas en vigor en el momento en el que se realizó el ensayo.

Según lo presentado anteriormente, el ensayo SCD-HeFT demostró un beneficio de supervivencia significativo con un DAI en comparación con los pacientes del grupo de placebo farmacológico (*hazard ratio* [HR]: 0,77, intervalo de confianza [IC] del 97,5%: 0,62 a 0,96; $p = 0,007$) (1). Un análisis de ciertos subgrupos clave especificados *a priori* sugirió que no había ningún beneficio apreciable en los pacientes que tenían una clase funcio-

nal III de la NYHA en el momento de la inclusión en el ensayo, mientras que los que tenían una clase funcional II de la NYHA sí presentaban una reducción sustancial de la mortalidad con el tratamiento con un DAI (HR: 0,54; IC del 97,5%: 0,40 a 0,74). El beneficio relativo del tratamiento con un DAI en comparación con el grupo control fue similar en los subgrupos de IC de etiología isquémica y no isquémica (HR: 0,79; IC del 97,5%: 0,60 a 1,04) y (HR: 0,73; IC del 97,5%: 0,50 a 1,07), respectivamente.

Después de finalizar el ensayo, se informó a los pacientes supervivientes del ensayo SCD-HeFT (1855 de los 2521 iniciales) sobre el beneficio de supervivencia aportado por el tratamiento con un DAI, y se recomendó a sus médicos que contemplaran la posible conveniencia de implantar un DAI en los pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de amiodarona o placebo farmacológico. Desde entonces, el tratamiento profiláctico con un DAI ha pasado a ser el patrón de referencia establecido para los pacientes con unas características similares a las de los pacientes del ensayo SCD-HeFT (2). En esta recomendación de las guías subyace la presunción de que el beneficio observado a lo largo de una mediana de 45,5 meses en el análisis inicial del ensayo SCD-HeFT se mantendría durante gran parte del resto de la esperanza de vida de la cohorte del estudio.

Después de que la guía de 2008 sobre el tratamiento de anomalías del ritmo cardíaco mediante dispositivos

Bioinformatics, Duke University, Durham, North Carolina; ^fNational Center for Complementary and Integrative Health, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; ^gDepartment of Mechanical Engineering, University of Washington, Seattle, Washington; ^hDepartment of Cardiology, Division of Cardiac Electrophysiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; y ⁱDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Seattle Institute for Cardiac Research, Seattle, Washington. Este trabajo fue financiado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* de los *National Institutes of Health* (Ley American Recovery and Reinvestment Act de 2009), con una subvención subsidiaria de St Jude Medical Corporation. La Dra. Poole ha recibido apoyo institucional para investigación de Medtronic, Biotronik, AtriCure y Kestra, Inc.; ha dictado conferencias para Boston Scientific, Medtronic y MediaSphere Medical, LLC; ha formado parte de un consejo asesor de Boston Scientific; ha formado parte de un comité de estudio de Medtronic; ha formado parte de un comité de vigilancia de datos y seguridad de EBR Systems; ha recibido pagos por derechos de autor de Elsevier; y ha recibido compensaciones de la *Heart Rhythm Society* por su labor como Editor Jefe de la revista *Heart Rhythm* O2. El Dr. Olshansky ha sido consultor de Lundbeck, Amarin, Respicardia, Respironics y Sanofi; ha formado parte de un comité de vigilancia de datos y seguridad de Amarin; ha sido coordinador de un ensayo clínico de Boehringer Ingelheim; y ha dictado conferencias para Lundbeck. El Dr. Mark ha recibido subvenciones de los *National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute* (NIH/NHLBI [U01 HL55496]) y la Mayo Clinic, Merck, Oxygen Therapeutics y HeartFlow, sin relación con el trabajo presentado; y ha sido consultor de CeleCor, Cytokinetics y NovoNordisk, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Packer ha prestado servicios de asesoría sin remuneración a Abbott, Biosense-Webster, Boston Scientific, Medtronic, Siemens, SigNum Preemptive Healthcare, Inc., Spectrum Dynamics, Johnson and Johnson y Thermedical; ha prestado servicios de asesoría con una remuneración modesta a Biotronik y MediaSphere Medical LLC.; recibe financiación de Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific/EPT, CardiInsight, CardioFocus, Endosense, German Heart Foundation, Hansen Medical, Medtronic, NIH, Robertson Foundation, St. Jude Medical, Siemens y Thermedical; con la *Mayo Clinic* tiene intereses económicos en tecnologías de mapeo con St Jude Medical; con la *Mayo Clinic* tiene intereses económicos en tecnologías de Analyze-AVW con pago de derechos de autor al centro (*Mayo Clinic*); y con su centro posee acciones de External Beam Ablation Medical Devices, de Wiley & Sons, Oxford. El Dr. Lee ha recibido subvenciones del HNI/NHLBI (U01 HL55297) y la *Mayo Clinic*, sin relación con el trabajo presentado; y ha formado parte de comités de vigilancia de datos y seguridad de Merck, AstraZeneca y Medtronic, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Bardy ha recibido las subvenciones U01 HL55766 y RC01-1HL 100625-01. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Eric Stecker, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Deepak L. Bhatt, MD, MPH, 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 27 de julio de 2019; original revisado recibido el 24 de mayo de 2020, aceptado el 28 de mayo de 2020.

fuera avalada por el *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y la *Heart Rhythm Society*, se han expresado preocupaciones respecto a la comparación de beneficios y riesgos del tratamiento con DAI, debido en parte a que muchos pacientes que cumplen las indicaciones para el tratamiento establecidas en la guía pueden ser seguidos durante muchos años sin que haya signos de taquiarritmias ventriculares que requieran la activación de un DAI (2-4). La incertidumbre respecto a la magnitud y duración del beneficio aportado por el tratamiento con un DAI resulta especialmente problemática en el caso de la miocardiopatía no isquémica, dado que los resultados de otros ensayos clínicos han sido ambiguos (5). El objetivo de esta publicación es describir los resultados de una prolongación del seguimiento de los pacientes del ensayo SCD-HeFT.

MÉTODOS

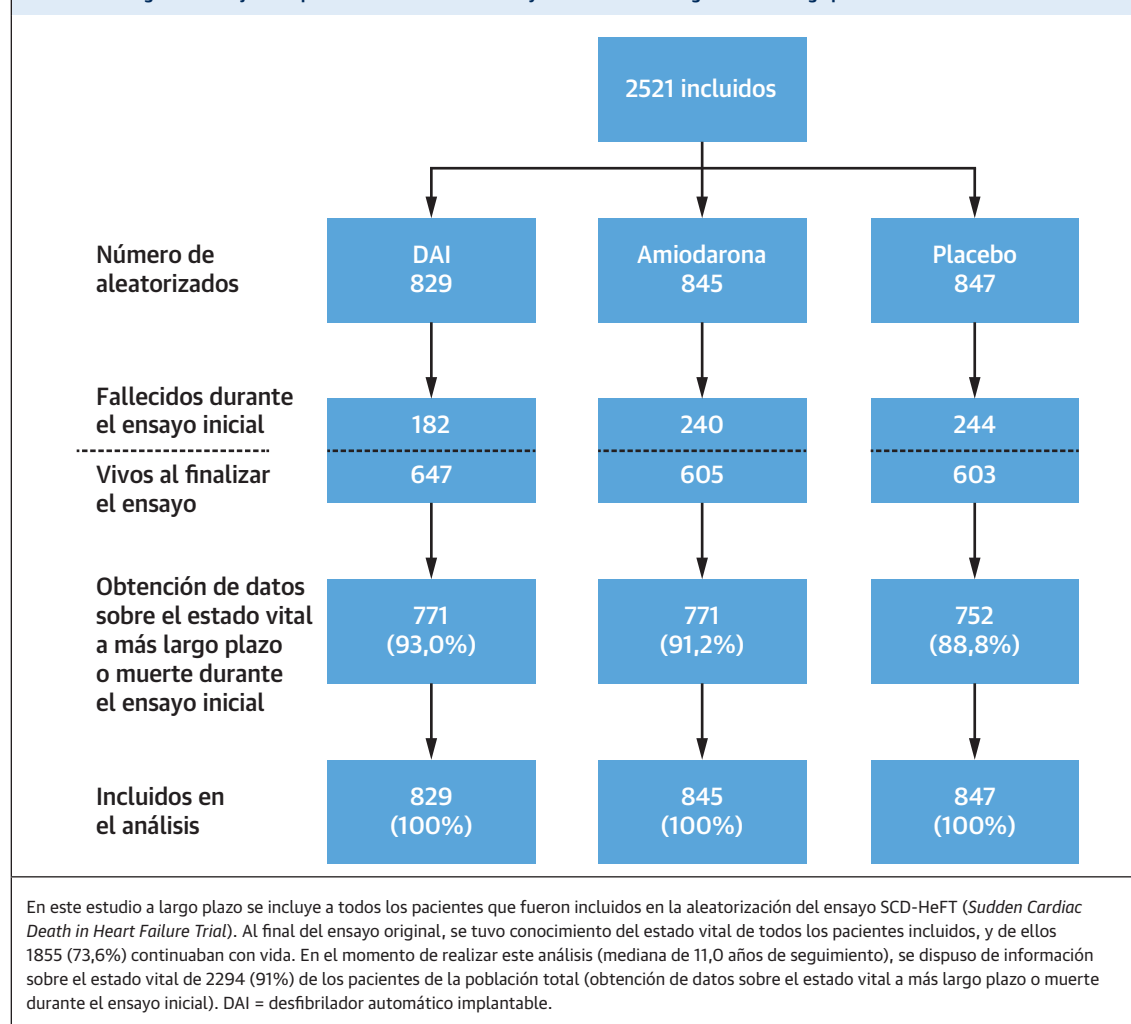
Se ha presentado una información detallada sobre el protocolo original del ensayo SCD-HeFT en otra publicación (1,6). El ensayo SCD-HeFT tuvo unas características únicas entre los grandes ensayos aleatorizados del DAI por cuanto utilizó tan solo el tratamiento de DAI unicameral e incluyó un grupo de referencia con placebo farmacológico y con un fármaco antiarrítmico en un diseño doble ciego. La programación del DAI fue la establecida por el ensayo, de tal manera que en el momento del implante todos los dispositivos debían programarse con 1 zona de taquicardia terapéutica (frecuencia ≥ 188 latidos/min) y el número de intervalos para detectar una taquiarritmia debía ser de 18 de cada 24 latidos, y con un tratamiento de descarga solamente (1,7). La estimulación de marcapasos de bradicardia de respaldo se fijó en VVI-50 latidos/min con una histéresis a 34 latidos/min.

Este estudio de seguimiento a largo plazo se realizó mediante una encuesta puntual realizada entre 2010 y 2011 para examinar el criterio principal de valoración consistente en la mortalidad por cualquier causa. Se obtuvieron datos clínicos, si todavía se disponía de ellos aproximadamente 10 años después de la inclusión inicial en el ensayo SCD-HeFT. Se pidió a los 148 centros que reclutaron pacientes para el estudio original que determinaran el estado vital y obtuvieron los datos clínicos disponibles de los 1855 pacientes que continuaban con vida cuando finalizó el seguimiento del estudio (31 de octubre de 2003). La determinación del estado vital se basó en formularios de recogida de datos específicos del estudio que rellenaron los coordinadores de los centros, así como en el Índice de Mortalidad Nacional de cada país participante (Estados Unidos, Canadá y Nueva Zelanda) y en el Índice de Mortalidad de Seguridad Social de los Estados Unidos. La información sobre las características clínicas de los pacientes, las medicaciones utilizadas y el

implante o la sustitución de los DAI se obtuvo mediante cuestionarios específicos para el estudio. Los centros de estudio debían disponer de una certificación de *Federal Wide Assurance* en vigor que autorizara a los respectivos comités de ética de investigación locales utilizados por los centros a participar en el estudio. Además, para la participación de un centro fue obligatoria la aprobación del comité de ética de investigación inicial y actual.

Todos los datos nuevos se combinaron con los datos obtenidos durante el ensayo original, y se obtuvo un perfil de seguimiento a largo plazo para el total de 2521 pacientes incluidos inicialmente (figura 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se utilizó una estadística descriptiva estándar (medianas, cuartiles y porcentajes) para resumir las características de los pacientes. La asociación del tratamiento con el riesgo de mortalidad por cualquier causa se evaluó según el criterio de intención de tratar. Se calcularon las tasas de mortalidad con el método de Kaplan-Meier (8). El tiempo transcurrido hasta los eventos (o la censura para el análisis) en todos los pacientes se determinó a partir del momento de la aleatorización. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste respecto a la clase funcional de la NYHA y la etiología de la IC, para evaluar la asociación del tratamiento con el riesgo de mortalidad (9). Al igual que en el estudio original, los grupos de DAI y de amiodarona se compararon por separado con el grupo del placebo farmacológico. Las comparaciones del riesgo se expresan en forma de HR con los IC del 95% obtenidos a partir del modelo de Cox (9). El modelo de Cox se utilizó también para examinar las interacciones entre la clase funcional de la NYHA y el tratamiento, y entre la etiología isquémica o no isquémica y el tratamiento, en relación con el análisis de estos subgrupos especificados *a priori*. El valor de la HR del tratamiento frente al control, generado mediante el modelo de Cox, puede interpretarse como el efecto medio del tratamiento a lo largo de todo el período de seguimiento. Habitualmente se parte del supuesto de que el efecto del tratamiento es relativamente constante a lo largo del tiempo (el «supuesto de riesgos proporcionales»). Cuando el beneficio aportado por el tratamiento presenta diferencias importantes a lo largo del tiempo, la HR continúa proporcionando una magnitud media válida del efecto, pero su interpretación clínica es menos clara. Para estos casos, se han propuesto 2 estrategias destinadas a complementar el dato de magnitud media global del efecto del tratamiento: un conjunto de magnitudes del efecto en períodos de tiempo secuenciales, de tal manera que cada período elegido refleja un efecto relativo del tratamiento aproximadamente constante; y el examen de las curvas de supervivencia para comprender el cambio en los patrones del efecto del tratamiento a lo largo del tiempo (10). Los valores de HR de períodos es-

FIGURA 1 Diagrama de flujo de la población de estudio del ensayo SCD-HeFT en el seguimiento a largo plazo

pecíficos tienen que interpretarse teniendo en cuenta que tan solo se incluye a los pacientes que han sobrevivido hasta el inicio del período (y es evidente que ello no constituye una muestra aleatoria de la cohorte total del estudio). Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad *post hoc* de las diferencias existentes en el beneficio aportado por el tratamiento a lo largo del tiempo. Basándonos en este análisis, estimamos 2 valores de HR para cada comparación de tratamientos, 1 antes y 1 después de un determinado punto temporal que fue de entre 4 y 9 años después de la inclusión en el estudio. Realizamos también un análisis «según tratamiento» con el empleo del modelo de Cox, incluyendo el tratamiento recibido como variable dependiente del tiempo (los métodos de análisis según tratamiento se describen en el apéndice del suplemento).

Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SAS v.9.2 o superior (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y DETERMINACIÓN DEL ESTADO VITAL.

Se pidió a la totalidad de los 148 centros en los que se reclutó a pacientes para el ensayo SCD-HeFT que proporcionaran una prolongación del seguimiento. Se dispuso de datos de mortalidad de 110 centros; además 89 centros pudieron aportar datos clínicos. En 2 centros, todos los pacientes participantes habían fallecido. Un total de 36 centros no participaron debido al cierre de algunos de los centros participantes iniciales, la pérdida del personal del centro de estudio o la incapacidad de identificar el estado vital de los pacientes. La mediana de seguimiento para el total de pacientes del ensayo SCD-HeFT en este estudio de seguimiento a largo plazo fue de 11,0 años (centiles 25 y 75: 10,0 y 12,2 años). Con la inclusión de los pacientes que fallecieron durante el ensayo original, se conoció el estado vital a largo plazo de 2294 de los 2521 iniciales aleatorizados (**tabla 1**).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES SUPERVIVIENTES. En la **tabla 2** se indican las características clínicas más recientes conocidas antes de la finalización del ensayo original (31 de octubre de 2003). La mediana de edad de los supervivientes al final del ensayo SCD-HeFT fue de 62 años, el último valor registrado de la clase funcional de la NYHA fue el de clase I en 284 pacientes (15,4%), clase II en 1039 (56,4%), clase III en 472 (25,6%) y clase IV en 46 (2,5%), y la mediana del último valor registrado de la FE fue del 31%. Se realizó un trasplante cardíaco en 86 pacientes (4,6%). Como referencia, en la **tabla 1 del suplemento** se presentan las características clínicas en el momento de la inclusión en el ensayo inicial de estos 1855 pacientes supervivientes.

Se dispuso de información relativa a la clase funcional de la NYHA durante el seguimiento a largo plazo en un 33,6% (n = 624) de los 1855 pacientes supervivientes (**tabla 2 del suplemento**). El último valor disponible de la clase funcional de la NYHA se determinó tras una mediana (centiles 25 y 75) de 6,1 años (2,4 y 7,2 años) después de la finalización del ensayo SCD-HeFT. La mayor parte de los pacientes se encontraban en una clase funcional II o III de la NYHA, si bien un 17,8% tenían una clase funcional I de la NYHA y un 13,5% tenían una clase funcional IV. Se dispuso de datos de mediciones repetidas de la FE ventricular izquierda en un 38,3% (n = 710) de los 1855 pacientes supervivientes. La mediana del último valor conocido de la FE fue de 30,0% en los 3 grupos de aleatorización y se determinó tras una mediana (centiles 25 y 75) de 5,2 años (2,5 y 6,7 años) después del final del ensayo SCD-HeFT (**tabla 2 del suplemento**). Como referencia, la FE inicial en el momento de la inclusión en todos los pacientes en el estudio SCD-HeFT inicial fue de 25% (1).

Se dispuso de información respecto al empleo de betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonista de los receptores de angiotensina II durante el seguimiento a largo plazo en un 42,4% (n = 787) de los 1855 pacientes supervivientes (**tabla 3 del suplemento**). En el último seguimiento, un 88,0% de los pacientes estaban siendo tratados con un inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II, y el 83,1% recibían tratamiento con un betabloqueante.

Se tuvo conocimiento de un uso de amiodarona en 779 de los 1855 pacientes (42,0%). De ellos, en un 29,7% (n = 231) se indicó que habían tomado amiodarona durante como mínimo parte del tiempo después de octubre de 2003.

CAMBIO DEL TRATAMIENTO A DAI Y TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA. Durante el ensayo inicial, 188 de 1692 pacientes asignados aleatoriamente a la amiodarona (n = 99, 11,7%) o al placebo farmacológico

TABLA 1. Estado vital para el análisis del seguimiento a largo plazo

	Todos los pacientes	Tratamiento asignado aleatoriamente		
		DAI	Amiodarona	Placebo
Aleatorizados	2521	829	845	847
Estado vital conocido	2294 (91,0)	771 (93,0)	771 (91,2)	752 (88,8)
Seguimiento, años	11,0 (10,0-12,2)	11,2 (10,2-12,2)	11,0 (10,0-12,1)	10,9 (5,5-12,2)

Los valores corresponden a n, n (%), o mediana (rango intercuartílico).
DAI = desfibrilador automático implantable.

(n = 89, 10,5%) habían sido tratados con un DAI al finalizar el ensayo original (**tabla 3**). Aproximadamente una tercera parte de los implantes de DAI en esos pacientes fueron de dispositivos de terapia de resincronización cardíaca (TRC) con desfibrilador (TRC-D). En 20 de los 812 pacientes asignados aleatoriamente a un DAI y a los que se implantó este dispositivo, se incrementó el tratamiento para pasar al de TRC-D.

De los pacientes en los que se dispuso de datos a largo plazo, el 59,0% (135 de 229) de los del grupo de amiodarona y el 55,0% (127 de 231) de los del grupo de placebo farmacológico recibieron tratamiento con un DAI o con TRC-D (**tabla 3**). La mediana (centiles 25 y 75) de tiempo transcurrido hasta el implante de un DAI o un dispositivo de TRC-D fue similar en los 2 grupos de aleatorización

TABLA 2. Características clínicas de los 1855 pacientes supervivientes en el último seguimiento del ensayo SCD-HeFT inicial*

	Todos los pacientes (N = 1855)	Tratamiento asignado aleatoriamente		
		DAI (n = 647)	Amiodarona (n = 605)	Placebo (n = 603)
Edad, años	62 (54-71)	62 (54-72)	62 (54-70)	62 (54-71)
Clase funcional de la NYHA en la última visita				
I	15,4 (284)	14,5 (93)	16,4 (99)	15,4 (92)
II	56,4 (1039)	58,3 (375)	56,3 (339)	54,5 (325)
III	25,6 (472)	24,9 (160)	25,1 (151)	27,0 (161)
IV	2,5 (46)	2,3 (15)	2,2 (13)	3,0 (18)
FEVI en la última visita, %	31 (25-41)	31 (23-41)	34 (25-45)	30 (24-40)
En tratamiento con inhibidor de la ECA o ARA-II en la última visita	88,0 (1621)	87,2 (561)	87,2 (525)	89,6 (535)
En tratamiento con betabloqueantes en la última visita	83,1 (1530)	87,7 (564)	76,4 (460)	84,8 (506)
Eventos clínicos durante el ensayo SCD-HeFT				
Trasplante de corazón	4,6 (86)	4,9 (32)	4,5 (27)	4,5 (27)
Parada cardíaca reanimada	0,9 (17)	0,5 (3)	1,5 (9)	0,8 (5)
Infarto de miocardio	2,6 (48)	2,8 (18)	1,8 (11)	3,2 (19)
Bypass arterial coronario	1,3 (24)	0,9 (6)	1,3 (8)	1,7 (10)
Ictus	1,7 (32)	0,6 (4)	1,0 (6)	3,7 (22)
Enfermedad pulmonar	18,6 (342)	19,0 (122)	20,3 (122)	16,4 (98)

Los valores corresponden a mediana (intervalo intercuartílico) o % (n). * El ensayo SCD-HeFT finalizó el 31 de octubre de 2003. Se muestran las características clínicas de los 1855 supervivientes al final del seguimiento y se indica su seguimiento clínico al final del estudio original.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = antagonista de receptor de angiotensina II; DAI = desfibrilador automático implantable; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association; SCD-HeFT = Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial.

(amiodarona 0,9 [0,6 a 2,8] años y placebo farmacológico 0,9 [0,6 a 2,4] años). Casi el 40% del total de dispositivos de cada uno de estos dos grupos fueron de TRC-D. De los pacientes del grupo de DAI que continuaban con vida al final del ensayo (y que continuaban siendo portadores de un DAI), en el 80,1% (253) se realizó una sustitución de la batería, y en el 33,6% de ellos (85 de 253) se pasó a un dispositivo de TRC-D. Puede consultarse una información más detallada sobre los implantes de DAI y de dispositivos de TRC en función de la etiología de la IC y de la clase funcional de la NYHA en la [tabla 4 del suplemento](#).

VARIABLE DE VALORACIÓN PRINCIPAL: MORTALIDAD A LARGO PLAZO. De los 1855 pacientes que continuaban con vida al final del ensayo SCD-HeFT, otros 740 pacientes adicionales (39,9%) fallecieron durante el seguimiento. En total, 1406 (55,8%) de los 2521 pacientes iniciales del SCD-HeFT fallecieron durante el estudio o durante el seguimiento a largo plazo, con una tasa de mortalidad a 10 años del 54,2% (56,1% en los hombres y 48,0% en las mujeres). La mortalidad a 10 años fue del 52,5% en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de DAI, del 52,7% en los asignados al grupo de amiodarona y del 57,2% en los pacientes del grupo de placebo farmacológico ([tabla 4](#)). El riesgo global con el DAI respecto al placebo fue de una HR: 0,87 (IC del 95%: 0,76 a 0,98; $p = 0,028$) ([ilustración central](#)). Al realizar un examen *post hoc* del beneficio del tratamiento en función

del tiempo transcurrido tras la aleatorización, se observó una atenuación del beneficio aportado por el DAI después de los 6 años (≥ 6 años HR: 0,75; IC del 95%: 0,64 a 0,88; y > 6 años HR: 1,09 [IC del 95%: 0,90 a 1,32]; valor de p para la interacción = 0,0015) ([tabla 5](#)). La amiodarona no afectó a la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,96; IC del 95%: 0,85 a 1,09; $p = 0,543$) frente al placebo globalmente ([ilustración central](#)) o en los subgrupos definidos según la etiología de la IC o la clase funcional de la NYHA.

Subgrupos especificados a priori. Etiología de la IC. La mortalidad a 10 años en el conjunto de todos los pacientes con IC de etiología isquémica fue del 63,7% y en los de etiología no isquémica fue del 43,5%.

En los pacientes con IC isquémica, los asignados aleatoriamente al tratamiento con un DAI tuvieron una tasa de mortalidad a 10 años del 59,4%, mientras que los pacientes del grupo placebo tuvieron una tasa de mortalidad a 10 años del 68,0% ([tabla 4](#)). La HR media global fue de 0,81 (IC del 95%: 0,69 a 0,95; $p = 0,009$) ([figura 2A](#)). El análisis de los datos como 2 periodos de seguimiento secuenciales definidos de manera variable puso de manifiesto que el DAI redujo la mortalidad en la fase más temprana del seguimiento, mientras que en la fase posterior (a partir de los 6 años) el beneficio de supervivencia aportado por el DAI no presentó ninguna ganancia ni pérdida ([tabla 5 del suplemento](#)).

En los pacientes no isquémicos, la tasa de mortalidad a 10 años en el grupo de DAI fue del 45,1%, mientras que la correspondiente tasa de mortalidad del placebo fue del 44,0% ([tabla 4](#)). La HR media global fue de 0,97 (IC del 95%: 0,79 a 1,20; $p = 0,802$) ([figura 2B](#)). En estos pacientes, el análisis en distintos periodos de tiempo mostró que la fase inicial se asoció al beneficio de aumento de supervivencia con el tratamiento con DAI anteriormente descrito (1). Sin embargo, después de los 6 años, las tasas de mortalidad en los grupos de DAI y de placebo mostraron una convergencia, que comportaba una pérdida rápida y completa del beneficio incremental proporcionado por el DAI al llegar a los 9 años ([tabla 5 del suplemento](#)). **Clase funcional de la NYHA.** La mortalidad a 10 años en el conjunto de pacientes de la clase funcional II de la NYHA (en el momento de la inclusión en el ensayo SCD-HeFT) fue del 47,4%, y en los pacientes de la clase funcional III de la NYHA la mortalidad fue del 69,5%.

La tasa de mortalidad a 10 años en los pacientes de la clase funcional II de la NYHA del grupo de DAI fue del 44,6%, y la de los pacientes del grupo de placebo fue del 52,1% ([tabla 4](#)). Hubo una reducción significativa de la mortalidad asociada al tratamiento con DAI en los pacientes de la clase funcional II de la NYHA (HR: 0,76; IC del 95%: 0,65 a 0,90; $p = 0,001$) ([figura 3A](#)). El análisis de los datos de mortalidad en 2 periodos secuenciales

TABLA 3. Cambio de tratamiento para pasar a DAI y TRC

	Grupo de aleatorización		
	DAI	Amiodarona	Placebo
Implantes de DAI y TRC durante el ensayo SCD-HeFT inicial			
Pacientes	829	845	847
Tipo de dispositivo			
DAI, S/D	98,0 (812)*	8,1 (68)	7,1 (60)
TRC-D†	2,5 (20)	3,7 (31)	3,4 (29)
Total de cambios de tratamiento		11,7 (99)	10,5 (89)
Implantes de DAI y de TRC durante el seguimiento a largo plazo del ensayo SCD-HeFT‡			
Pacientes	316	229	231
Tipo de dispositivo§			
DAI, S/D	53,2 (168)	36,2 (83)	32,9 (76)
TRC-D	26,9 (85)	22,7 (52)	22,1 (51)
Total de implantes	80,1 (253)	59,0 (135)	55,0 (127)

Los valores corresponden a n o a % (n). La mediana (rango intercuartílico) de tiempo hasta el implante del DAI (o la TRC) en los pacientes de los grupos de amiodarona y de placebo fue de 10,8 (6,8-30,5) meses tras la conclusión del ensayo. * De los pacientes asignados aleatoriamente a un DAI, a 811 se les implantó un DAI en el momento de la inclusión y 1 paciente que inicialmente rechazó el implante fue tratado con él posteriormente durante el ensayo. † En el grupo de DAI, los pacientes en los que se cambió de tratamiento para pasar a una TRC-D son un subgrupo de los tratados con un DAI, en los grupos de amiodarona y de placebo, los pacientes con DAI y con TRC-D son mutuamente excluyentes. ‡ Para los DAI, el número de pacientes está formado por los que continuaban con vida al final del ensayo SCD-HeFT y siguen siendo portadores del DAI y disponían de datos del DAI a largo plazo. En el caso de los grupos de amiodarona y de placebo, el número de pacientes está formado por los que continuaban con vida al final del ensayo SCD-HeFT sin haber sido tratados con un DAI durante el ensayo inicial y disponían de datos a largo plazo respecto al implante del DAI. § En el caso de los DAI, corresponden a sustituciones de la batería o intervenciones para pasar a un dispositivo superior.

TRC = terapia de resincronización cardíaca; TRC-D = terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador; S/D = dispositivo unicameral o bicameral; otras abreviaturas como en la [tabla 2](#).

TABLA 4. Mortalidad a 10 años en los grupos de tratamiento aleatorizados y los subgrupos

	DAI	Amiodarona	Placebo	DAI frente a placebo		Amiodarona frente a placebo	
				HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p
Todos los pacientes							
Tasa de mortalidad a 10 años, % (IC del 95%)	52,5 (49,0–56,1)	52,7 (49,3–56,3)	57,2 (53,7–60,8)	0,87 (0,76–0,98)	0,028	0,96 (0,85–1,09)	0,543
Mediana de supervivencia, años (IC del 95%)	9,5 (8,7–10,5)	9,4 (8,2–10,2)	8,1 (7,3–8,9)				
Etiología de la IC							
Isquémica				0,81 (0,69–0,95)	0,009	0,96 (0,81–1,12)	0,581
Tasa de mortalidad a 10 años, % (IC del 95%)	59,4 (54,6–64,2)	63,6 (58,9–68,3)	68,0 (63,5–72,5)				
Mediana de supervivencia, años (IC del 95%)	8,2 (7,2–9,5)	6,4 (5,5–7,6)	6,2 (5,4–7,2)				
No isquémica				0,97 (0,79–1,20)	0,802	0,98 (0,79–1,21)	0,835
Tasa de mortalidad a 10 años, % (IC del 95%)	45,1 (40,2–50,3)	41,1 (36,3–46,2)	44,0 (38,9–49,4)				
Mediana de supervivencia, años (IC del 95%)	12,3 (9,9–NE)	12,4 (11,5–NE)	12,4 (10,3–NE)				
Clase funcional de la NYHA							
II				0,76 (0,65–0,90)	0,001	0,86 (0,73–1,01)	0,059
Tasa de mortalidad a 10 años, % (IC del 95%)	44,6 (40,4–48,9)	45,4 (41,4–49,7)	52,1 (47,9–56,5)				
Mediana de supervivencia, años (IC del 95%)	11,6 (10,4–12,5)	11,1 (10,1–12,0)	9,3 (8,1–10,6)				
III				1,06 (0,86–1,31)	0,575	1,17 (0,95–1,44)	0,149
Tasa de mortalidad a 10 años, % (IC del 95%)	69,7 (63,8–75,3)	70,2 (64,2–75,9)	68,9 (62,8–74,8)				
Mediana de supervivencia, años (IC del 95%)	6,0 (5,0–6,9)	4,3 (3,3–5,7)	6,1 (4,8–7,4)				

Las tasas de mortalidad se muestran mediante tasas de Kaplan-Meier. Las comparaciones de tratamientos (*hazard ratio* e intervalo de confianza) se basan en la totalidad de los datos de seguimiento. Las comparaciones de todos los pacientes se ajustan según la clase funcional de la NYHA y la etiología de la IC; las comparaciones dentro de cada etiología de la IC se ajustan según la clase funcional de la NYHA.

IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardíaca; HR = *hazard ratio*; NE = no estimable; otras abreviaturas como en la [tabla 2](#).

mostró un beneficio sustancial de supervivencia en la fase inicial (hasta los 6 años) pero con una atenuación de ese beneficio en los años posteriores ([tabla 5 del suplemento](#)).

La tasa de mortalidad a 10 años en el grupo de clase funcional III de la NYHA fue del 69,7% en los pacientes asignados al tratamiento con DAI y del 68,9% en los asignados al placebo farmacológico ([tabla 4](#)) ([figura 3B](#)). En los pacientes de la clase funcional III de la NYHA, el DAI no se asoció a una reducción de la mortalidad (HR: 1,06; IC del 95%: 0,86 a 1,31; $p = 0,575$) ([figura 3B](#)).

ANÁLISIS SEGÚN TRATAMIENTO. Llevamos a cabo un análisis según tratamiento, con el empleo de un modelo de Cox de covariables dependientes del tiempo, incluyendo en él a todos los pacientes en la medida en que lo permitiera la disponibilidad de sus datos. Este análisis, en el que se tuvo en cuenta el cambio de tratamiento para pasar a un DAI, mostró un beneficio del implante del DAI a lo largo de los 11 años de seguimiento (HR: 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,95, $p = 0,008$).

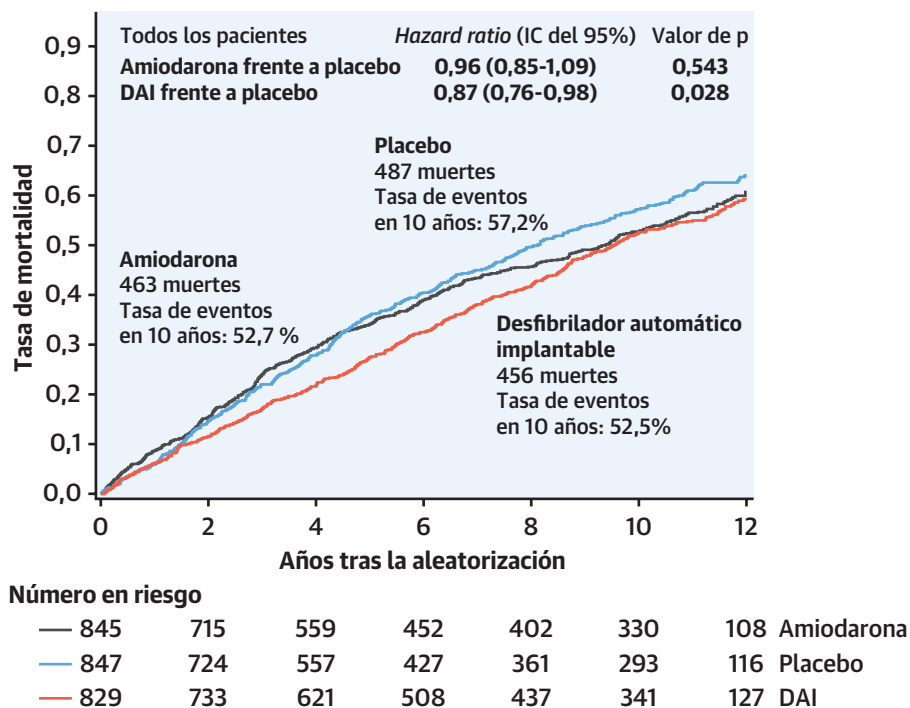
DISCUSIÓN

El DAI para el tratamiento rápido de las taquiarritmias ventriculares con peligro para la vida y para la reducción de la mortalidad por muerte de causa cardíaca se considera un tratamiento importante para pacientes con IC adecuadamente seleccionados. Los resultados del ensayo SCD-HeFT inicial, que se presentaron en 2005 basándose

en una mediana de seguimiento de 45,5 meses, pusieron de manifiesto que el implante de un DAI se asociaba a un beneficio significativo de supervivencia, en comparación con lo observado en los pacientes tratados con tan solo el tratamiento médico de la IC (1). No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados grandes del tratamiento con DAI con un seguimiento a lo largo de una década. A pesar del tratamiento médico y con dispositivos actualmente utilizados, la evolución natural de la IC se continúa caracterizando por un deterioro progresivo del estado de los pacientes, con una mortalidad elevada. De hecho, las tasas de mortalidad a 10 años superaron el 50% en nuestro estudio. Esta evolución natural, junto con los resultados anteriores del ensayo SCD-HeFT que indican que el tratamiento con DAI no prolongó la supervivencia en los pacientes con una IC en la clase funcional III de la NYHA, sugiere que podría haber una pérdida progresiva del beneficio aportado por el tratamiento con un DAI a lo largo del tiempo y a medida que progresa la IC.

El objetivo principal de este trabajo es describir la experiencia de supervivencia de los 3 grupos de tratamiento del ensayo SCD-HeFT más allá del final del estudio inicial. Observamos que una estrategia de implante de DAI como prevención primaria se asoció globalmente a una preservación del beneficio de supervivencia a lo largo de 10 años ([ilustración central](#)). Sin embargo, este beneficio no fue uniforme a lo largo del tiempo ni en los distintos subgrupos clave especificados *a priori*.

Nuestros resultados deben interpretarse teniendo en cuenta el hecho de que a los pacientes del grupo no trata-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estimaciones de Kaplan-Meier a largo plazo de la mortalidad por cualquier causa

Poole, J.E. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(4):405-15.

Los pacientes del grupo de DAI se comparan con los pacientes del grupo de placebo farmacológico y los pacientes del grupo de amiodarona se comparan con los pacientes del grupo de placebo farmacológico. Se incluye en este análisis a la totalidad de los 2521 pacientes aleatorizados en el ensayo SCD-HeFT, y se utilizó toda la información de seguimiento disponible. La asociación del tratamiento con el riesgo de mortalidad por cualquier causa se evaluó según el criterio de intención de tratar. IC = intervalo de confianza; DAI = desfibrilador automático implantable.

do con DAI se les aconsejó el implante de un DAI al final de la parte aleatorizada del ensayo. Los datos clínicos parciales que pudimos recoger para este estudio de prolongación (en el 43,5% de los supervivientes) indicaron que en el 55% a 59% de los pacientes de los grupos de placebo y de amiodarona se implantó posteriormente un DAI, una mediana de 10,8 meses después de la conclusión del ensayo.

En el examen del beneficio terapéutico aportado por el tratamiento con un DAI en función del tiempo, se apreciaron 2 fases: una fase inicial con un beneficio incremental significativo en cuanto a la mortalidad con un seguimiento del tratamiento de DAI hasta los 6 años (HR: 0,75; IC del 95%: 0,64 a 0,88) y una fase posterior en la que no se apreció un mayor beneficio incremental de la supervivencia con el implante del DAI (HR después de los 6 años: 1,09; IC del 95%: 0,90 a 1,32) (tabla 5).

Se observaron también otras diferencias en los subgrupos especificados *a priori*, en relación con la etiología de la IC. En la fase de seguimiento del ensayo, el tratamiento con DAI produjo un incremento significativo de la supervivencia en los pacientes con IC de causa isquémica

(HR: 0,79; diferencia absoluta 7%) (1), y en esta prolongación del seguimiento, los efectos beneficiosos se mantuvieron en gran parte (HR: 0,81; diferencia absoluta 9,6%). Estos resultados respaldan los resultados obtenidos a largo plazo por los investigadores del estudio MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) (11). En el ensayo MADIT II se incluyó a pacientes con antecedentes previos de infarto de miocardio y una FE reducida, a los que se asignó un tratamiento con o sin DAI (12). Los resultados mostraron que el beneficio del DAI persistía a lo largo de 7,6 años de seguimiento (HR: 0,66; IC del 95%: 0,56 a 0,78; $p < 0,001$) (11). De forma análoga, en nuestro estudio se observó un efecto beneficioso del tratamiento con DAI con una HR media durante 8 años en el subgrupo de etiología isquémica de: HR: 0,75; IC del 95%: 0,63 a 0,90). (tabla 5 del suplemento)

La interpretación de los resultados del ensayo SCD-HeFT en el grupo de IC no isquémica es más complicada. Durante la fase aleatorizada del ensayo, el subgrupo no isquémico presentó un beneficio relativo y absoluto de supervivencia similar al del subgrupo de etiología isquémica

TABLA 5. Beneficio aportado por el tratamiento en la situación inicial en comparación con la final en comparación con el tratamiento con un DAI

Cohorte completa del ensayo SCD-HeFT – Todos los pacientes incluidos				
Ajuste del modelo	Cociente de verosimilitud χ^2	Antes del punto temporal de cambio HR (IC)	Después del punto temporal de cambio HR (IC)	Valor de p para la interacción
Modelo con HR para el período de seguimiento total	256,065	0,87 (0,76–0,98)		
Punto temporal de cambio, años				
4	264,775	0,72 (0,60–0,86)	1,01 (0,86–1,18)	0,0033
5	266,811	0,73 (0,62–0,86)	1,06 (0,89–1,27)	0,0011
6	266,080	0,75 (0,64–0,88)	1,09 (0,90–1,32)	0,0015
7	263,315	0,79 (0,68–0,91)	1,10 (0,89–1,36)	0,0068
8	262,421	0,80 (0,69–0,92)	1,12 (0,89–1,42)	0,0112
9	258,028	0,84 (0,73–0,96)	1,04 (0,78–1,38)	0,1585

Se estiman los valores de *hazard ratio* para cada comparación de tratamientos, 1 antes y 1 después de un determinado punto temporal que fue de entre 4 y 9 años después de la inclusión en el estudio. El valor de p es para el término de interacción que estima una pendiente diferente después de ese punto temporal.

Abreviaturas como en las tablas 2 y 4.

mica (HR etiología no isquémica: 0,73; tasa de mortalidad a 5 años del 21% en el grupo de DAI y del 28% en el grupo placebo, con una diferencia absoluta de mortalidad del 7%). Sin embargo, en la prolongación del seguimiento, se observó una convergencia de la mortalidad de los pacientes tratados con DAI respecto a la de los tratados con placebo. A los 10 años, la mortalidad fue del 45% en el grupo de DAI y del 44% en el grupo placebo. Es posible que hubiera más pacientes asignados a placebo del grupo de etiología no isquémica que fueran tratados en última instancia con implantes de TRC-D como sugieren los datos parciales de los que hemos dispuesto, con la consiguiente mejora posterior de los resultados a causa del remodelado cardíaco inverso provocado por la TRC (13-17).

En ensayos aleatorizados previos en la IC de causa no isquémica se han obtenido resultados indeterminados por lo que respecta a los beneficios del implante de un DAI para la supervivencia. En el ensayo DEFINITE (*Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*) se comparó el tratamiento con DAI con un grupo control sin DAI, en 458 pacientes con una IC de causa no isquémica y antecedentes de taquicardia ventricular no sostenida o de extrasístoles ventriculares frecuentes (18). La mortalidad a los 2 años fue del 14,1% en el grupo control y del 7,9% en el grupo de DAI (HR: 0,65; IC del 95%: 0,40 a 1,06, $p = 0,08$).

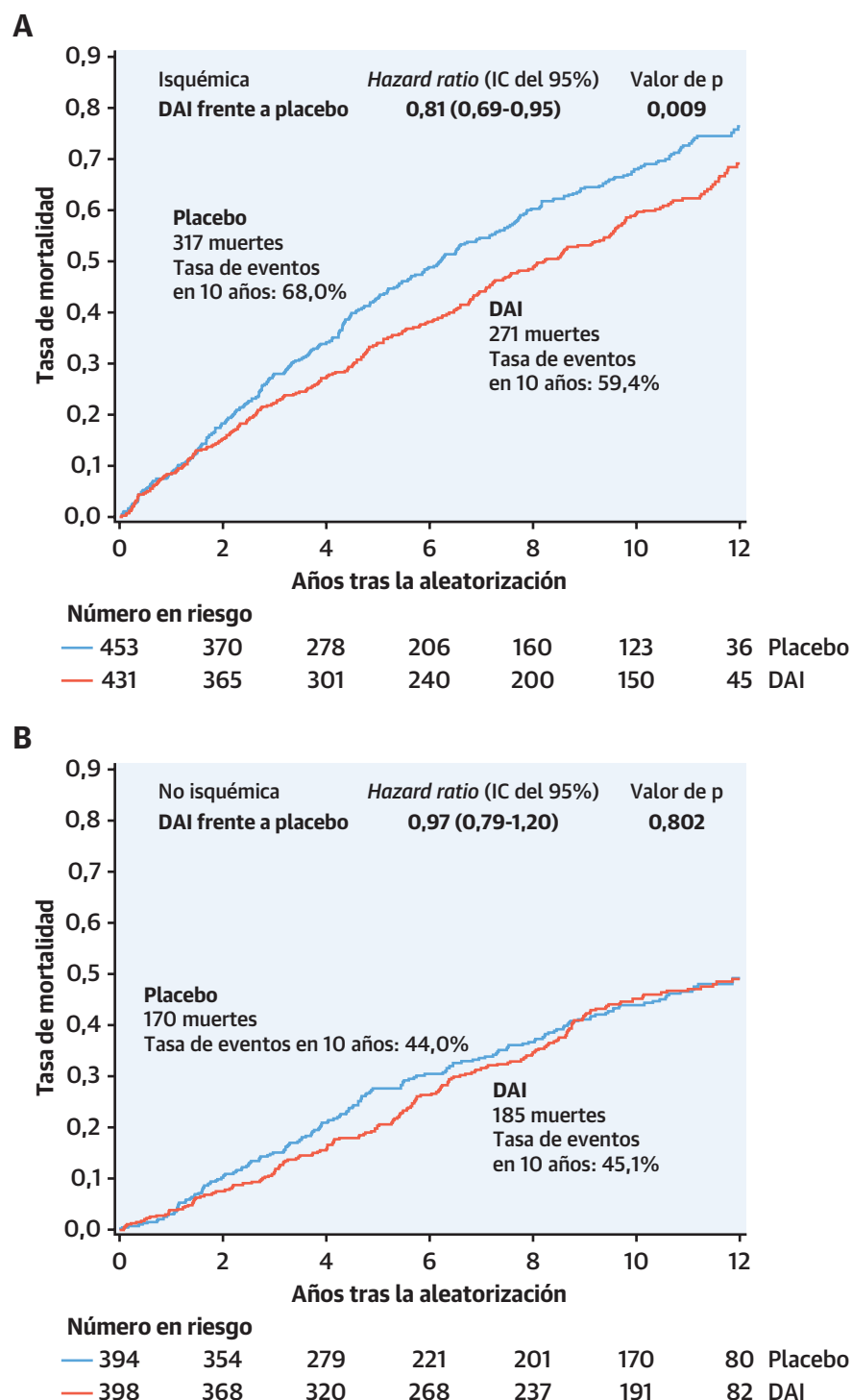
El ensayo DANISH (*Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure*) no mostró ningún beneficio con el empleo de un DAI frente a su no utilización por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa. En este ensayo contemporáneo se incluyó a un total de 1116 pacientes que fueron objeto de un seguimiento a lo largo de una media de 67,6 meses (5). El uso de tratamiento médico para la IC fue muy superior al de los ensayos previos, y se empleó una TRC en el 58%

del total de los pacientes, con independencia de la aleatorización. La mortalidad por cualquier causa fue un 13% inferior en el grupo de DAI (HR: 0,87), pero (igual que en el ensayo DEFINITE) el estudio no tuvo la precisión necesaria para descartar un efecto nulo (IC del 95%: 0,68 a 1,12, $p = 0,28$). La muerte súbita se redujo en un 50% (IC del 95%: 0,31 a 0,82) en el ensayo DANISH. De manera similar a lo observado en nuestro estudio, en el ensayo DANISH, el efecto del tratamiento con un DAI parece variar a lo largo del tiempo, con una fase inicial que muestra un posible beneficio de supervivencia y una fase posterior en la que se aprecia una atenuación de ese beneficio.

La clase funcional de la NYHA definió también un análisis por subgrupos especificado *a priori* en el ensayo SCD-HeFT. De manera coherente con lo indicado por los resultados del ensayo inicial, los pacientes que tenían una clase funcional III de la NYHA en el momento de la inclusión en el ensayo SCD-HeFT no mostraron un beneficio de supervivencia a largo plazo asociado al uso del DAI, mientras que los pacientes que tenían una clase funcional II de la NYHA presentaron un beneficio global a lo largo de la totalidad de los 11 años de seguimiento. Observamos una atenuación modesta del beneficio en la fase más tardía, probablemente atribuible en parte al cambio de tratamiento de los pacientes del grupo placebo para pasar al uso de un DAI y una TRC-D.

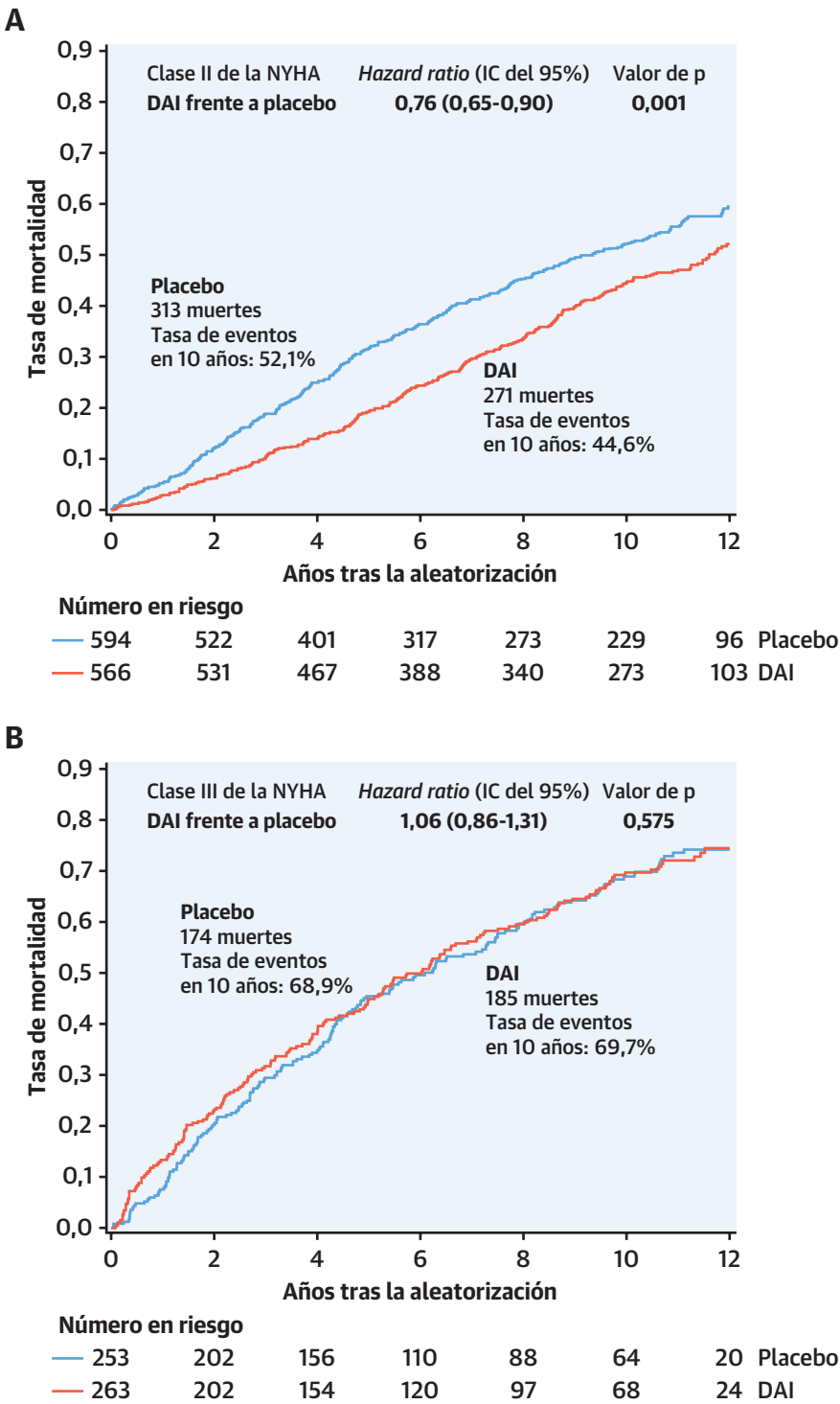
La diferencia de supervivencia asociada al DAI entre los pacientes de clase II y de clase III del ensayo SCD-HeFT fue inesperada cuando se presentaron los resultados iniciales de dicho ensayo. Es posible que en los pacientes de la clase III haya un mayor número de pacientes con una IC demasiado avanzada como para que el tratamiento con un DAI aporte un beneficio, según sugiere un análisis de los datos con el empleo del Modelo de Insuficiencia Cardíaca de Seattle (*Seattle Heart Failure Model*) (4).

FIGURA 2 Estimaciones de Kaplan-Meier a largo plazo de la mortalidad por cualquier causa en los subgrupos especificados *a priori* según la etiología de la IC



(A) IC isquémica: se comparan los pacientes del grupo de DAI con los pacientes del grupo de placebo farmacológico. (B) IC no isquémica: se comparan los pacientes del grupo de DAI con los pacientes del grupo de placebo farmacológico. IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardíaca; DAI = desfibrilador automático implantable.

FIGURA 3 Estimaciones de Kaplan-Meier a largo plazo de la mortalidad por cualquier causa en los subgrupos especificados *a priori* según la clase funcional de la NYHA



(A) Clase funcional II de la NYHA: se comparan los pacientes del grupo de DAI con los pacientes del grupo de placebo farmacológico. (B) Clase funcional III de la NYHA: se comparan los pacientes del grupo de DAI con los pacientes del grupo de placebo farmacológico. NYHA = New York Heart Association; otras abreviaturas como en la [figura 2](#).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este estudio tiene la limitación de los datos de mortalidad incompletos en un 9% de la población original. Dispusimos de datos limitados respecto al cambio de tratamiento tardío para pasar al de DAI o TRC-D, el uso de medicación, las razones para el empleo continuado de amiodarona, la fracción de eyección y otros parámetros clínicos clave. Podría haberse introducido un posible sesgo en estas comparaciones a causa de los pacientes de los grupos de placebo o de amiodarona que cambiaron de tratamiento y pasaron a un DAI o una TRC-D durante la prolongación del seguimiento. A modo de análisis de sensibilidad, realizamos también una comparación según tratamiento recibido de las diferencias de resultados entre los tratamientos, con objeto de proporcionar una perspectiva adicional. Aunque no hay ninguna solución perfecta que elimine todos los sesgos, la coherencia de los resultados de estas diferentes perspectivas de análisis es tranquilizadora.

CONCLUSIONES

Durante una prolongación del seguimiento de los pacientes del estudio SCD-HeFT, los implantes de DAI continuaron mostrando un beneficio de supervivencia hasta 11 años después del inicio del ensayo SCD-HeFT original. La magnitud del beneficio a largo plazo de los DAI es heterogénea y depende de la etiología y la gravedad de la IC.

AGRADECIMIENTOS Los autores expresan su gratitud a los centenares de pacientes que participaron en el ensayo y aportaron datos clave para orientar el tratamiento con DAI para otros muchos pacientes con insuficiencia

cardíaca. Los autores dan las gracias a los coordinadores y los médicos que han tratado a estos pacientes a lo largo de los años.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jeanne E. Poole, University of Washington Medical Center, 1959 NE Pacific Street, Box 356422, Seattle, Washington 98195. Correo electrónico: jpoole@u.washington.edu. Twitter: @jepoolemd.

PERSPECTIVAS

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

En los pacientes incluidos en el ensayo SCD-HeFT, el tratamiento con un DAI redujo la mortalidad por cualquier causa a lo largo de una década. El beneficio obtenido fue más apreciable en los pacientes con una cardiopatía isquémica y en los que tenían una clase funcional II de la NYHA cuando se les implantó el dispositivo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: El beneficio a largo plazo del tratamiento con un DAI parece ser diferente según la etiología de la insuficiencia cardíaca y serán necesarias nuevas investigaciones para identificar los factores asociados a un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca arrítmica en los que puede ser más apropiado el empleo de este tipo de intervención mediante dispositivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al., for the SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an ICD for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al., American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Heart Rhythm Society. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6-75.
3. Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, et al. Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2075-9.
4. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention ICD therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009;120:835-42.
5. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al., for the DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT). In: Woosley RL, Singh SN, editors. *Arrhythmia Treatment and Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York, NY: Marcel Dekker, 2000:323-42.
7. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:999-1008.
8. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
9. Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:187-220.
10. Hernan MA. The hazards of hazard ratios. *Epidemiology* 2010;21:13-5.
11. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al., Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010;122:1265-71.
12. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al., Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
14. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CAREHF) Study Investigators. The effect of cardiac resyn-

chronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.

15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al., MADITCRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.

16. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al., The REVERSE Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with

left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.

17. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac resynchronization therapy for mild-to moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-295.

18. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al., Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonis-

chemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardíaca, desfibrilador automático implantable, muerte súbita cardíaca

APÉNDICE Consúltense el apartado de Métodos ampliado y las tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL



Luis C. Sáenz

Disminución de mortalidad mediante desfibriladores automáticos implantables en pacientes con insuficiencia cardíaca ¿Es sostenido su beneficio en el largo plazo?

Francisco Villegas, MD^a, Luis C. Sáenz, MD^b

La aparición de arritmia ventricular es una de las principales causas de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica, en especial en aquellos en clase funcional (CF) II y III de la New York Heart Association (1). Diferentes estudios han demostrado reducción significativa de muerte súbita e incluso de mortalidad total con el uso de desfibriladores automáticos implantables (DAI) en este tipo de pacientes (2,3). Precisamente el beneficio atribuible a esta terapia soporta el implante de un desfibrilador como recomendación clase I en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ de acuerdo a las guías actuales para el manejo de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita (4).

Sin embargo, se ha generado una controversia creciente acerca del beneficio del DAI en el largo plazo en esta población de pacientes y de sus potenciales implicaciones en los análisis de costo-efectividad, debate en el que la evidencia disponible es escasa. Adicionalmente, algunos estudios recientemente publicados han reportado un beneficio limítrofe o inexistente en la reducción de mortalidad con el uso del DAI en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica (5,6). Esto ha generado dudas en la comunidad médica acerca del beneficio real de esta terapia en la supervivencia de estos pacientes a pesar de la existencia de varias revisiones sistemáticas y meta análisis que lo demuestran (7, 8, 9, 10).-

En esta edición del JACC en Español, Poole y cols. presentan los resultados de un seguimiento extendido de la población del estudio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) (11) que aporta a esta discusión. El

SCD-HeFT aleatorizó 2521 pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica y no isquémica con FEVI $\leq 35\%$ y CF II-III en manejo convencional a recibir terapia de DAI (desfibrilación sin posibilidad de estimulación anti-taquicardia ni de terapia de resincronización) o amiodarona o placebo (3). Luego de 45.5 meses, el SCD-HeFT demostró una reducción significativa de hasta el 23% en la mortalidad mediante la terapia con DAI en comparación con las otras dos estrategias. El análisis preespecificado de subgrupos sugirió una aparente falta de beneficio en pacientes con CF III pero similar efecto benéfico en isquémicos y no isquémicos. Para el seguimiento extendido de la población del SCD-HeFT, Poole y cols. colectaron entre el 2010 y el 2011 los desenlaces de mortalidad de los 1.855 pacientes supervivientes al cierre del estudio (2003) que combinaron con las 666 muertes del estudio original con dos objetivos: determinar el beneficio del DAI en la población total del estudio y también por subgrupos pre-especificados luego de un total de 11 años de seguimiento (11). Luego del seguimiento extendido y mediante análisis "por intención de tratamiento", la terapia con DAI mostró beneficio en la supervivencia de la población total estudiada cuando se le comparó con placebo (HR: 0.87; IC del 95%: 0.76 a 0.98; $p=0.028$). El análisis de supervivencia en función del tiempo desde la aleatorización mostró una atenuación del efecto benéfico del DAI luego de 6 años (p para interacción=0.0015). El análisis pre-especificado de subgrupos demostró un beneficio sostenido del DAI luego de 11 años de seguimiento en los pacientes que se encontraban en CF II al inicio del estudio y también en los de etiología isquémica. Este efecto benéfico fue ausente en el grupo con CF III y en los

^aDirector Servicio de Electrofisiología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

^bDirector Centro Internacional de Arritmias, Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia.

de etiología no isquémica luego de este plazo de seguimiento. Basados en el análisis de estos resultados, los autores del estudio concluyen que el seguimiento de los pacientes del SCD-HeFT a 11 años demuestra permanencia del efecto benéfico del DAI cuya magnitud es heterogénea dependiendo de la etiología y severidad del cuadro de insuficiencia cardíaca.

¿CÓMO PODEMOS ENTONCES EXPLICAR ESTOS HALLAZGOS?

Dada la naturaleza retrospectiva del seguimiento extendido realizado a los pacientes que sobrevivieron al final del SCD-HeFT, diferentes fuentes de sesgo pudieron haber intervenido en los resultados. En primera instancia y a pesar de los grandes esfuerzos realizados por Poole y cols. para recoger los datos de supervivencia de las bases nacionales de mortalidad, los datos de 9% de los supervivientes no fueron encontrados (11). Adicionalmente, debemos tener en cuenta que una vez finalizado el seguimiento original de los pacientes y con base en los resultados del estudio, el implante de desfibrilador fue recomendado a aquellos sujetos del SCD-HeFT asignados a los grupos de amiodarona y placebo. En consecuencia, 10 años después una proporción muy significativa de los individuos en el grupo de placebo de los que se tenía información recibieron DAI con o sin capacidad de resincronización (información disponible en 43% de pacientes placebo con implante de dispositivo en 55% de ellos). Es posible que una proporción similar de pacientes control de los que no se logró recoger información hayan ido a implante del dispositivo en seguimiento a las recomendaciones derivadas de los resultados iniciales del SCD-HeFT. Como es de esperarse, con este grado de entrecruzamiento el análisis “por intención de tratar” planteado inicialmente por los autores podría arrojar una estimación atenuada y alejada del verdadero efecto del DAI en comparación con placebo. Para compensarlo, los autores realizaron un análisis “por tratamiento recibido” mediante un modelo de Cox con covariables dependientes del tiempo, encontrando que el beneficio del DAI se mantenía a lo largo de los 11 años de seguimiento (HR: 0.82; IC 95%: 0.72 a 0.95). Sin embargo los resultados de este último análisis deben tomarse con precaución dada la pérdida del beneficio de la aleatorización que puede ocasionar una distribución no balanceada de variables pronósticas entre los grupos sesgando en cualquier sentido la estimación del efecto (12).

Adicionalmente y tal y como lo anotan los autores del estudio, la naturaleza progresiva del cuadro de insuficiencia cardíaca, especialmente en subgrupos más enfermos, explicaría la pérdida del efecto benéfico del DAI en supervivencia luego de 6 años cuando se le compara con placebo (11). Aún más, este efecto de atenuación del be-

neficio del DAI (y de cualquier terapia indicada para mejorar supervivencia) podría observarse potencialmente en cualquier sub-grupo analizado luego de un tiempo de seguimiento suficientemente largo en el que toda diferencia de riesgo tenderá hacia el cero y toda razón de riesgos hacia 1 (13). De esta manera, todos los sujetos incluidos en una investigación eventualmente morirán y ese desgaste progresivo, invariablemente afectado por otras causas de muerte además de la arritmica, terminará diluyendo el efecto benéfico del DAI en el tiempo.

La atenuación del beneficio del DAI en pacientes en CF III reportada por el análisis del seguimiento extendido de los pacientes del SCD-HeFT podría explicarse de diferentes maneras. En primera instancia, el número relativamente menor de pacientes en CF III supervivientes al estudio inicial podrían representar una pérdida de poder para detectar una diferencia verdadera en supervivencia entre los pacientes con DAI y los de placebo en el seguimiento extendido. Esta pérdida de beneficio ya se había reportado en el estudio inicial luego de análisis pre-especificado de subgrupos, lo cual además tiene plausibilidad biológica, siendo esperable que el efecto continuará en el seguimiento extendido de esta población (3). Como se conoce, la clase funcional es uno de los marcadores pronósticos más fuertes en pacientes con insuficiencia cardíaca y precisamente los sujetos en CF III representan una población más enferma cuya mortalidad puede estar incrementada por la presencia de arritmias ventriculares, pero también por disfunción ventricular refractaria y progresiva (1). El DAI en estos pacientes puede disminuir el riesgo de muerte súbita arritmica pero no el de insuficiencia cardíaca refractaria lo que conllevaría a una pérdida del beneficio de esta terapia en la reducción de la mortalidad total en este subgrupo de pacientes.

Llamativamente, el análisis pre-especificado de subgrupos del estudio inicial SCD-HeFT sugirió que el beneficio en la supervivencia asociado al DAI cuando se le comparó con placebo fue similar en los pacientes isquémicos y los no isquémicos. Sin embargo, este efecto pareció perderse en los pacientes no isquémicos luego del seguimiento extendido lo cual es menos entendible. Como es de esperar, la distribución no balanceada de variables pronósticas o de terapias adicionales entre los grupos podrían ser parte de la explicación. Potencialmente los pacientes en el grupo placebo pudiesen haber recibido más frecuentemente DAI con capacidad de resincronización cardíaca tal y como lo anotan los autores del estudio (11). También debemos reconocer que la heterogeneidad etiológica de la cardiopatía no isquémica conformada por múltiples entidades, cada una con un riesgo diferente y una respuesta particular a diferentes modalidades de tratamiento, podría ser parte de la explicación.

Podemos concluir entonces, que los resultados del seguimiento a largo plazo del SCD-HeFT presentados por

Poole y cols. contribuyen de manera significativa en la generación de hipótesis respecto al mantenimiento del efecto benéfico del DAI en la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardiaca en el largo plazo, así como de un potencial efecto atenuado en los sujetos con CF III y de etiología no isquémica (11). Sin embargo, por su naturaleza retrospectiva, estos resultados no pueden ser tomados como evidencia para excluir de esta terapia a estos subgrupos de pacientes y por lo tanto su indicación debe seguir las recomendaciones contenidas en las guías actuales. En espera de evidencia más sólida, estos resultados nos llaman la atención acerca de la importancia del manejo médico integral requerido en los pacientes con

insuficiencia cardiaca el cual debe ser intensificado en las poblaciones más enfermas con aparente menor beneficio del DAI (CF III). Finalmente, es necesario el desarrollo de estudios clínicos a gran escala que nos permitan una mejor identificación de las variables pronósticas que determinan la evolución y respuesta al tratamiento, especialmente en poblaciones no-isquémicas para poder hacer una indicación más seleccionada de la terapia de DAI en estos pacientes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Luis C. Sáenz a lcsaenz@cardioinfantil.org

BIBLIOGRAFÍA

1. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37.
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: 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*. 2018 02;72(14):e91-220.
5. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8.
6. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 29;375(13):1221-30.
7. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Jul 18;167(2):103-11.
8. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J*. 2017 Jun 7;38(22):1738-46.
9. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2018;104(3):230-6.
10. El Moheb M, Nicolas J, Khamis AM, Iskandarani G, Akl EA, Refaat M. Implantable cardiac defibrillators for people with non-ischaemic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 08;12:CD012738.
11. Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 28;76(4):405-15.
12. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. Randomized trials analyzed as observational studies. *Ann Intern Med*. 2013 Oct 15;159(8):560-2.
13. Hernán MA. The hazards of hazard ratios. *Epidemiol Camb Mass*. 2010 Jan;21(1):13-5.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

La lipoproteína (a) y los antecedentes familiares predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular



Anurag Mehta, MD,^a Salim S. Virani, MD, PhD,^{b,c} Colby R. Ayers, MS,^{d,e} Wensheng Sun, MPH, MS,^b Ron C. Hoogeveen, PhD,^b Anand Rohatgi, MD, MHSc,^d Jarett D. Berry, MD, MS,^d Parag H. Joshi, MD, MHS,^d Christie M. Ballantyne, MD,^b Amit Khera, MD, MSc^d

RESUMEN

ANTECEDENTES Tanto la lipoproteína (a) (Lp[a]) elevada como los antecedentes familiares (AFam) de enfermedad coronaria (EC) se asocian a un riesgo cardiovascular, y la Lp(a) se determina a menudo en los pacientes con AFam.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar la asociación independiente y conjunta de la Lp(a) y los AFam con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la EC en individuos asintomáticos.

MÉTODOS Se determinaron la Lp(a) en plasma y los AFam en 2 cohortes. La Lp(a) elevada se definió como un valor situado en el quintil más alto específico de cada raza. Se determinaron las asociaciones independientes y la asociación conjunta de la Lp(a) y los AFam con el riesgo mediante el empleo de modelos de regresión de Cox ajustados respecto a los factores de riesgo cardiovascular.

RESULTADOS En un total de 12.149 participantes en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) (54 años, 56% mujeres, 23% negros, 44% con AFam), se observaron 3114 eventos de ECVA durante 21 años de seguimiento. Se identificó una asociación independiente de los AFam y de la Lp(a) elevada con la ECVA (*hazard ratio* [HR]: 1,17, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09 a 1,26 y HR: 1,25; IC del 95%: 1,12 a 1,40, respectivamente), y no hubo una interacción entre Lp(a) y AFam ($p = 0,75$). En comparación con los individuos sin AFam y sin elevación de la Lp(a), los que tenían o bien una Lp(a) elevada o bien AFam mostraban un riesgo superior de ECVA, mientras que los que presentaban ambos factores eran los que tenían un riesgo más elevado (HR: 1,43; IC del 95%: 1,27 a 1,62). Se obtuvieron resultados similares por lo que respecta al riesgo de EC en el ARIC, en los análisis estratificados según la presencia de AFam precoces, y en una cohorte independiente, la del estudio DHS (*Dallas Heart Study*). La presencia conjunta de una Lp(a) elevada y AFam comportó una mayor mejora en los índices de reclasificación y de discriminación del riesgo de ECVA y de EC, en comparación con lo obtenido con cada marcador por sí solo.

CONCLUSIONES La Lp(a) en plasma elevada y los AFam muestran asociaciones independientes y una asociación conjunta aditiva con el riesgo cardiovascular y pueden ser útiles, conjuntamente, para orientar las decisiones de tratamiento de prevención primaria. (J Am Coll Cardiol 2020;76:781-93) © 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

^aEmory Clinical Cardiovascular Research Institute, Division of Cardiology, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; ^bSection of Cardiovascular Research, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ^cSection of Cardiology, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas; ^dDivision of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; y ^eDepartment of Clinical Sciences, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. El estudio ARIC ha sido financiado en su totalidad o en parte con fondos federales del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), *National Institutes of Health* (NIH), Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (HHSN268201700001I, HHSN268201700002I,

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AFam = antecedentes familiares

apo(a) = apolipoproteína (a)

EC = enfermedad coronaria

ECVA = enfermedad cardiovascular
aterosclerótica

HR = hazard ratio

IC = intervalo de confianza

IM = infarto de miocardio

LDL = lipoproteínas de baja
densidad

Lp(a) = lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) (Lp[a]) es una lipoproteína aterógena formada por una lipoproteína de baja densidad (LDL) y una glicoproteína específica, la apolipoproteína (a) (apo[a]), que está ligada a una sola molécula de apolipoproteína B-100 de la porción de LDL (1). Los niveles circulantes de Lp(a) son determinados principalmente por factores hereditarios, que incluyen diversas diferencias en el locus del gen *LPA* (1). A lo largo de la última década, varios estudios de aleatorización mendeliana y de asociación de genoma completo han establecido que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente y probablemente causal para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) (2-6). De igual modo, los antecedentes familiares (AFam) de enfermedad coronaria (EC) son otro factor de riesgo con una asociación independiente con el riesgo de ECVA en las personas asintomáticas, y reflejan una predisposición a la enfermedad cardiovascular asociada a factores hereditarios y de entorno común (7). En la práctica clínica, la Lp(a) se determina con frecuencia en las personas con AFam de EC.

La guía conjunta de múltiples sociedades médicas de Estados Unidos de 2018 sobre el tratamiento del colesterol identifica a la Lp(a) elevada como un factor «potenciador del riesgo» durante la conversación entre clínico y paciente respecto a la decisión de iniciar un tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECVA (8). La guía de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* de 2019 sobre la dislipidemia re-

comienda contemplar la posible conveniencia de una determinación de la Lp(a) en plasma para reclasificar el riesgo en las personas que presentan un riesgo de ECVA entre moderado y alto, y determinarla como mínimo una vez a lo largo de la vida para identificar a las personas con concentraciones muy elevadas (> 180 mg/dl) (9). Además, tanto la guía europea como la estadounidense recomiendan la determinación de la Lp(a) en plasma en las personas con AFam (9,10).

La asociación de estos 2 marcadores de riesgo cardiovascular no tradicionales con el riesgo de ECVA está claramente establecida, pero no está clara cuál es su asociación independiente y conjunta con el riesgo a largo plazo. Con objeto de abordar esta laguna en el conocimiento, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación independiente y conjunta de la concentración plasmática elevada de Lp(a) y los AFam con la incidencia de eventos de ECVA y de EC en los participantes asintomáticos de 2 estudios de cohorte estadounidenses, multiétnicos, de base poblacional: el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) y el estudio DHS (*Dallas Heart Study*). Nuestra hipótesis fue que la concentración elevada de Lp(a) y los AFam tenían una asociación independiente y también una asociación conjunta aditiva con el riesgo cardiovascular.

MÉTODOS

Este estudio cumple lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación del *University of Texas Southwestern Medical Center*

HHSN268201700003I, HHSN268201700005I y HHSN268201700004I). El *Dallas Heart Study* fue financiado por la *Donald W. Reynolds Foundation* y contó con el apoyo parcial del *National Center for Advancing Translational Sciences* de los NIH (UL1TR001105). El Dr. Mehta ha recibido subvenciones de la *American Heart Association* (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Virani ha recibido subvenciones del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos, la *World Heart Federation* y la *Tahir and Joona Family*; ha recibido honorarios del *American College of Cardiology*; y forma parte del comité directivo del registro PALM (*Patient and Provider Assessment of Lipid Management*) del *Duke Clinical Research Institute* (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Ayers ha recibido pagos personales de los NIH (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Hoogeveen ha recibido subvenciones y pagos personales de Denka Seiken (durante la realización del estudio). El Dr. Rohatgi ha recibido subvenciones de NIH/NHLBI, la *American Heart Association* y Merck; y ha recibido pagos personales de HDL Diagnostics y CSL Limited (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Berry ha recibido pagos personales de AstraZeneca y Roche; y ha recibido subvenciones del NHLBI y Abbott (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Joshi ha recibido subvenciones de la *American Heart Association* y Novo Nordisk; ha recibido pagos personales y apoyo no económico de Regeneron; ha recibido pagos personales de Bayer; posee acciones del Global Genomic Group; y ha recibido apoyo no económico de GlaxoSmithKline, Sanofi, AstraZeneca y Pfizer (sin relación con el trabajo presentado). El Dr. Ballantyne ha recibido subvenciones del NIH (durante la realización del estudio); ha recibido subvenciones y pagos personales de Abbott Diagnostic, Amgen, Esperion, Novartis, Regeneron, Roche Diagnostic y Akcea; ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Amarin, Matinas BioPharma, Merck, Sanofi-Synthelabo, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Denka Seiken, Intercept, Janssen, Corvidia y Arrowhead; ha recibido subvenciones del NIH, la *American Heart Association* y la *American Diabetes Association* (sin relación con el trabajo presentado); y tiene una patente provisional (61721475), «Biomarkers to Improve Prediction of Heart Failure Risk» presentada por el Baylor College of Medicine y Roche (pendiente). 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 10 de junio de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020.

(STU 122017-032). Tanto el estudio ARIC como el estudio DHS fueron aprobados por los respectivos comités de ética de investigación de los correspondientes centros de coordinación, así como los de cada uno de los centros de aplicación sobre el terreno y otros organismos centrales. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito en el momento de la inclusión.

POBLACIÓN EN ESTUDIO. El diseño de los estudios ARIC y DHS se ha publicado ya con anterioridad (11,12). Estas cohortes de estudio se describen detalladamente en el apéndice del suplemento. Para el presente análisis, incluimos a los participantes en los estudios ARIC y DHS que no presentaban ninguna enfermedad cardiovascular prevalente y para los que se dispuso de información relativa a la concentración plasmática de Lp(a), los AFam de EC, los factores de riesgo cardiovascular y los eventos de ECVA validados («adjudicados») durante el seguimiento. La muestra de estudio final la formaron 12.149 participantes del ARIC y 2756 del DHS. Los participantes en los que se perdió el seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2016 en el ARIC y hasta el 31 de diciembre de 2012 en el DHS fueron censurados para los análisis de la supervivencia.

DETERMINACIONES DE LIPOPROTEÍNAS. Las determinaciones de las lipoproteínas se realizaron con muestras de sangre obtenidas en ayunas en ambos estudios, y se utilizaron ensayos enzimáticos para la medición en suero del colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos (12,13). La concentración de colesterol LDL se calculó con el empleo de la ecuación de Friedewald tanto en el estudio ARIC como en el estudio DHS (12,13).

El componente apo(a) de la Lp(a) contiene un número variable de repeticiones kringle IV tipo 2 que pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de Lp(a) y al tamaño de la isoforma de apo(a) (14,15). Los investigadores del estudio ARIC realizaron determinaciones de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en la visita 1 del ARIC (valores indicados en miligramos por decilitro) utilizando un ensayo sensible a las repeticiones kringle IV tipo 2 (16). Estos valores fueron confirmados posteriormente, unos 9 años más tarde en la visita 4 del estudio ARIC (1996 a 1998) con el empleo de un ensayo inmuno-turbidimétrico automático que no es sensible a las repeticiones kringle IV tipo 2 (Denka Seiken, Tokio, Japón) (17). Para el presente análisis, utilizamos los valores de Lp(a) obtenidos en la visita 1, que se estandarizaron con el empleo de una ecuación de conversión basada en la comparación de las muestras de la visita 1 evaluadas con los 2 métodos de análisis (visita 1 y visita 4) en 100 muestras de la distribución total de Lp(a). Se observó una correlación excelente (r de Pearson = 0,88) entre las determinaciones obtenidas con los dos métodos de ensa-

yo, sin que hubiera indicios de un sesgo sistemático en valores altos o bajos de la Lp(a), tal como se ha descrito con anterioridad (4). Llevamos a cabo también análisis de sensibilidad con el empleo de las concentraciones de Lp(a) determinadas en la visita 4. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) de los participantes en el estudio DHS (presentadas en nanomoles por litro) se determinaron en el momento de la inclusión con el empleo de un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) que tampoco era sensible al tamaño de la apo(a) (18).

AFAM DE EC. Los antecedentes de infarto de miocardio (IM) en los progenitores a cualquier edad se evaluaron en la visita 1 del estudio ARIC mediante lo referido por los propios participantes y se designan como AFam en este análisis (11). En el ARIC, los AFam precoces se definieron como una edad paterna < 55 años o una edad materna < 60 años en el momento del diagnóstico del IM (19). No se dispuso de datos relativos a los AFam prematuros en 685 de los participantes en el estudio ARIC (5,6%), y estos individuos fueron excluidos de los análisis en los que los AFam prematuros constituían una variable independiente o una covariable. En el estudio DHS, los AFam se evaluaron mediante un cuestionario especificado *a priori* (20). Sin embargo, los investigadores del estudio DHS definieron los AFam como la presencia de antecedentes de IM en cualquier familiar de primer grado y los AFam prematuros como un IM aparecido antes de los 50 años de edad en un familiar de primer grado de sexo masculino o antes de los 55 años en un familiar de primer grado de sexo femenino (20). Se dispuso de datos relativos a los AFam prematuros en todos los participantes en el estudio DHS.

RESULTADOS CARDIOVASCULARES. Los resultados de interés para este análisis fueron el tiempo transcurrido hasta el primer evento de ECVA y el tiempo transcurrido hasta el primer evento de EC. La ECVA incidente se definió como la primera aparición de un evento de muerte coronaria, IM no mortal o ictus (mortal o no mortal), mientras que la EC incidente se definió como la primera aparición de un evento de muerte coronaria o IM no mortal en las cohortes de los dos estudios. Los métodos utilizados en los estudios ARIC y DHS para la evaluación de los eventos de ECVA y de EC se han publicado con anterioridad y se describen en el apéndice del suplemento. El período medio de seguimiento para la ECVA incidente fue de $21,1 \pm 8,5$ años en el estudio ARIC y de $10,9 \pm 1,9$ años en el estudio DHS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se describieron las características iniciales de los participantes en el estudio ARIC en relación con los AFam, los AFam prematuros y las concentraciones plasmáticas de Lp(a). Las variables cualitativas se presentan en forma de número (proporción) y las

variables continuas en forma de media $\pm$ DE o mediana (rango intercuartílico), según la distribución de la variable. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de χ^2 , y las variables continuas se compararon con el empleo de prueba de t de Student para datos no emparejados o la prueba de la U de Mann-Whitney según cuál fuera la distribución de la variable, y utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para los distintos niveles de Lp(a). En ambos estudios, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) se estratificaron en quintiles ya que un análisis previo clave del estudio ARIC mostró que las personas negras y blancas con concentraciones de Lp(a) situadas en el quintil más alto presentan un aumento del riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares (4). Dadas las diferencias raciales bien conocidas en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) (1), estratificamos a los participantes en el estudio ARIC en quintiles de Lp(a) específicos para el sexo. En el estudio DHS se utilizó una estratificación similar.

La asociación independiente entre los quintiles de Lp(a) específicos de la raza y el tiempo transcurrido hasta el primer evento de ECVA o EC se evaluó con el empleo de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox en el estudio ARIC y el estudio DHS por separado. En estos modelos se utilizaron ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. Los AFam y los AFam prematuros se añadieron como covariables en 2 modelos diferentes, y se evaluó la interacción entre el nivel multiplicativo de Lp(a) específico para la raza (quintil 5 frente a quintiles 1 a 4) y los AFam y la interacción entre el nivel de Lp(a) específico para la raza y los AFam prematuros en cuanto a los eventos de ECVA y de EC. Para evaluar la asociación conjunta de la Lp(a) elevada y los AFam (o los AFam prematuros) con el riesgo de ECVA y de EC, se dividió a los participantes en los estudios ARIC y DHS por separado en 4 grupos mutuamente excluyentes: grupo 1, con AFam positivo y una concentración elevada de Lp(a) específica para la raza (definida como la del quintil 5); grupo 2, con AFam positivos y una concentración no elevada de Lp(a) específica para la raza (definida como la de los quintiles 1 a 4); grupo 3, con AFam negativos y una concentración elevada de Lp(a) específica para la raza; y grupo 4, con AFam negativos y una concentración no elevada de Lp(a) específica para la raza (grupo de referencia). Se establecieron grupos similares con el empleo de los datos de AFam prematuros. La incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en estos 4 grupos se estudió con el método de Kaplan-Meier. Además, se evaluó la asociación conjunta de la concentración de Lp(a) elevada y los AFam (o los AFam precoces) con el riesgo de ECVA y

de EC utilizando modelos de Cox ajustados respecto a las covariables antes mencionadas. Se evaluó la mejora en la reclasificación y la discriminación del riesgo cardiovascular con la Lp(a) elevada, los AFam y los AFam precoces mediante el cálculo continuo de la mejora de reclasificación neta, el índice de discriminación integrado y el cambio del estadígrafo C. El modelo inicial en estos análisis fue el de las covariables utilizadas en los modelos de Cox.

Llevamos a cabo 3 análisis de sensibilidad para evaluar con mayor detalle la asociación conjunta de la Lp(a) y los AFam con el riesgo cardiovascular en el estudio ARIC. En primer lugar, se estudió la asociación conjunta ajustada de la concentración elevada de Lp(a) y los AFam prematuros con el riesgo cardiovascular, estableciendo como concentración «elevada» de la Lp(a) el nivel ≥ 50 mg/dl. Se optó por el empleo de los AFam precoces y la Lp(a) ≥ 50 mg/dl ya que tanto la guía estadounidense como la europea recomiendan determinar la Lp(a) en presencia de AFam precoces (9,10), y en las guías de los Estados Unidos se ha establecido un nivel de Lp(a) ≥ 50 mg/dl como factor potenciador del riesgo de ECVA (8). En segundo lugar, reemplazamos la concentración de colesterol total por la de «colesterol total ajustado según el colesterol de Lp(a)» en los modelos de Cox, restando un 30% de la masa de Lp(a) del participante del nivel de colesterol total. Este análisis se realizó para tener en cuenta la medición conjunta del colesterol de Lp(a) en las mediciones del colesterol total, y se optó por una corrección del 30% porque se ha calculado que el contenido medio de colesterol de la Lp(a) es de aproximadamente un 30% de la masa total de Lp(a) (21, 22). Por último, utilizamos las concentraciones de Lp(a) de la visita 4 para realizar análisis de supervivencia tras la exclusión de los participantes que sufrieron eventos de ECVA entre las visitas 1 y 4. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS, Cary, North Carolina, Estados Unidos). Un valor de $p < 0,05$ bilateral se consideró indicativo de una significación estadística.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES. La media de edad de los participantes en el estudio ARIC fue de $53,9 \pm 5,7$ años, un 56,1% fueron mujeres, un 76,8% fueron blancos, un 22,9% fueron negros, un 44,4% tenían AFam y un 9,8% tenían AFam precoces (tablas 1 y 2). Los participantes con AFam tenían una edad ligeramente superior, eran con más frecuencia mujeres y de raza blanca, era más frecuente que tomaran antihipertensivos y tenían unos perfiles lipídicos desfavorables en comparación con los participantes sin AFam (tabla 1). Se observó una tendencia similar cuando se estratificó la cohorte según los AFam precoces, aparte de la observación de que los participantes con AFam precoces eran de una edad ligeramente inferior a la

TABLA 1 Características iniciales del riesgo de aterosclerosis en los participantes en estudios de comunidades estratificados según los AFam y la enfermedad coronaria

	Todos los participantes (N = 12.149)	AFam – (n = 6752)	AFam + (n = 5397)	Valor de p
Edad, años	53,9 ± 5,7	53,7 ± 5,8	54,1 ± 5,7	< 0,001
Mujeres	6811 (56,1)	3680 (54,5)	3131 (58,0)	< 0,001
Blancos	9326 (76,8)	4943 (73,2)	4383 (81,2)	< 0,001
Negros	2785 (22,9)	1782 (26,4)	1003 (18,6)	< 0,001
PA sistólica, mm Hg	120,5 ± 18,3	120,3 ± 18,5	120,7 ± 18,0	0,094
PA diastólica, mm Hg	73,4 ± 11,0	73,5 ± 11,1	73,3 ± 10,9	0,533
Tratamiento con antihipertensivos	2964 (24,4)	1505 (22,3)	1459 (27,1)	< 0,001
Diabetes	1188 (9,8)	632 (9,4)	556 (10,3)	0,085
Tabaquismo	6878 (56,6)	3784 (56,1)	3094 (57,4)	0,156
Colesterol total, mg/dl	214,5 ± 41,7	212,3 ± 41,1	217,2 ± 42,3	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	52,2 ± 17,0	52,7 ± 17,2	51,7 ± 16,9	0,001
Triglicéridos, mg/dl	108,0 (78,0-153,0)	105,0 (76,0-149,0)	111,0 (80,0-160,0)	< 0,001
Colesterol LDL, mg/dl	137,1 ± 39,1	135,2 ± 38,6	139,5 ± 39,6	< 0,001
Tratamiento con estatinas	58 (0,5)	29 (0,4)	29 (0,5)	0,428
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,4 ± 5,2	27,3 ± 5,1	27,5 ± 5,2	0,207
Lp(a), mg/dl	7,7 (2,9-18,7)	7,6 (2,8-18,4)	7,8 (2,9-19,2)	0,139

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Para convertir los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL a milimoles por litro, dividir por 38,67 y para convertir los valores de los triglicéridos dividir por 88,57. Los valores en **negrita** indican una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).
PA = presión arterial; AFam = antecedentes familiares; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a).

de los participantes sin AFam precoces (tabla 2). Es de destacar que las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en los participantes con AFam o con AFam precoces no mostraron diferencias significativas respecto a las de los participantes sin AFam o AFam precoces, respectivamente (tablas 1 y 2). Al estratificar a los participantes según los quintiles de Lp(a) específicos para la raza, hubo una tendencia a un porcentaje creciente de mujeres; un porcentaje decreciente de fumadores; un aumento de la edad, las concentraciones de colesterol total, de lipoproteínas de alta densidad y de LDL; y una disminución de la presión arterial diastólica y de la concentración de triglicéridos (tabla 3). Dado el diseño del estudio, la composición racial de los participantes fue similar, y las concentraciones de Lp(a) aumentaron en los 5 grupos sucesivos (tabla 3). Los participantes blancos con una Lp(a) > 17,92 mg/dl y los participantes negros con una Lp(a) > 31,98 mg/dl se encontraban en el grupo del quinto quintil. Es importante señalar que la proporción de participantes con AFam y con AFam precoces aumentó en los sucesivos quintiles de Lp(a) específicos de la raza (tabla 3).

Los participantes en el estudio DHS fueron de menor edad, con una media de 43,6 ± 9,9 años, un 56,8% fueron mujeres, un 32,1% fueron blancos, un 49,6% negros, un 16,1% hispanos, un 31,1% tenían AFam y un 10,1% tenían AFam precoces. Las características iniciales de los participantes en el estudio DHS se indican en las tablas 1A y 1B del suplemento.

ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE DE LA Lp(A) Y DE LOS AFAM CON LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES. Se produjo un total de 3114 primeros eventos de ECVA y

2283 primeros eventos de EC durante el seguimiento en los participantes en el estudio ARIC. En un modelo de Cox con ajuste multivariante, los AFam y la concentración de Lp(a) elevada (quintil 5 específico para la raza) mostraron una asociación con un aumento del 17% y el 25% en el riesgo de ECVA, respectivamente (*hazard ratio* [HR]: 1,17, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09 a 1,26; p < 0,001; y HR: 1,25; IC del 95%: 1,12 a 1,40; p < 0,001,

TABLA 2 Características iniciales de los participantes en el estudio ARIC estratificados según los AFam precoces y la enfermedad coronaria

	AFam precoces – (n = 10.339)	AFam precoces + (n = 1125)	Valor de p
Edad, años	53,9 ± 5,8	53,1 ± 5,5	< 0,001
Mujeres	5713 (55,3)	669 (59,5)	0,007
Blancos	7891 (76,3)	981 (87,2)	< 0,001
Negros	2413 (23,3)	142 (12,6)	< 0,001
PA sistólica, mm Hg	120,3 ± 18,3	120,8 ± 18,2	0,539
PA diastólica, mm Hg	73,3 ± 11,0	73,7 ± 10,9	0,164
Tratamiento con antihipertensivos	2453 (23,7)	318 (28,3)	0,001
Diabetes	984 (9,5)	119 (10,6)	0,242
Tabaquismo	5823 (56,3)	662 (58,9)	0,099
Colesterol total, mg/dl	213,5 ± 41,7	218,8 ± 40,7	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	52,3 ± 17,1	51,5 ± 16,5	0,178
Triglicéridos, mg/dl	107,0 (77,0-152,0)	112,0 (82,0-165,0)	< 0,001
Colesterol LDL, mg/dl	136,2 ± 39,0	140,6 ± 38,2	< 0,001
Tratamiento con estatinas	51 (0,5)	5 (0,5)	1,000
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,4 ± 5,1	27,4 ± 5,2	0,573
Lp(a), mg/dl	7,7 (2,8-18,5)	7,4 (2,7-19,0)	0,433

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Para convertir los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL a milimoles por litro, dividir por 38,67 y para convertir los valores de los triglicéridos dividir por 88,57. Los valores en **negrita** indican una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).

Abreviaturas como en la tabla 1.

TABLA 3 Características iniciales de los participantes en el estudio ARIC estratificados según los valores de Lp(a) específicos para la raza

	Quintil 1 (n = 2506)	Quintil 2 (n = 2400)	Quintil 3 (n = 2381)	Quintil 4 (n = 2431)	Quintil 5 (n = 2431)	Valor de p
Edad, años	53,6 ± 5,7	53,7 ± 5,7	54,0 ± 5,7	54,0 ± 5,8	54,1 ± 5,7	0,002
Mujeres	1300 (51,9)	1292 (53,8)	1293 (54,3)	1420 (58,4)	1506 (61,9)	< 0,001
Blancos*	1935 (77,2)	1840 (76,7)	1823 (76,6)	1860 (76,5)	1868 (76,8)	
Negros*	565 (22,6)	551 (23,0)	250 (23,1)	563 (23,2)	556 (22,9)	
PA sistólica, mm Hg	121,0 ± 17,7	119,7 ± 17,9	120,4 ± 18,0	120,7 ± 19,0	120,5 ± 18,7	0,433
PA diastólica, mm Hg	73,8 ± 10,5	73,4 ± 10,9	73,5 ± 11,1	73,2 ± 11,2	73,1 ± 11,3	0,024
Tratamiento con antihipertensivos	614 (24,5)	557 (23,2)	554 (23,3)	598 (24,6)	641 (26,4)	0,065
Diabetes	265 (10,6)	231 (9,6)	222 (9,3)	236 (9,7)	234 (9,7)	0,329
Tabaquismo	1437 (57,3)	1405 (58,6)	1355 (56,9)	1349 (55,5)	1332 (54,8)	0,011
Colesterol total, mg/dl	206,1 ± 41,3	209,0 ± 39,9	213,4 ± 40,9	217,6 ± 41,7	226,5 ± 41,7	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	51,3 ± 18,2	52,1 ± 16,9	51,9 ± 16,5	52,2 ± 16,3	53,6 ± 17,3	< 0,001
Triglicéridos, mg/dl	114,0 (79,0-170,0)	108,0 (77,0-152,0)	107,0 (78,0-148,0)	104,0 (77,0-149,0)	107,0 (78,0-150,0)	< 0,001
Colesterol LDL, mg/dl	127,8 ± 38,5	131,4 ± 37,3	137,0 ± 38,0	141,2 ± 39,4	148,1 ± 38,9	< 0,001
Tratamiento con estatinas	12 (0,5)	9 (0,4)	13 (0,6)	7 (0,3)	17 (0,7)	0,434
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,3 ± 4,9	27,2 ± 5,1	27,5 ± 5,3	27,6 ± 5,2	27,4 ± 5,3	0,328
AFam de EC	1067 (42,6)	1027 (42,8)	1004 (42,2)	1113 (45,8)	1186 (48,8)	< 0,001
AFam precoces	238 (10,0)	205 (9,0)	190 (8,5)	231 (10,1)	261 (11,5)	0,048
Lp(a), mg/dl†						< 0,001
Negros	0,02-7,97	8,11-13,55	13,68-20,71	20,84-31,85	31,98-107,56	
Blancos	0,02-1,88	2,01-4,00	1,13-7,85	9,98-17,79	17,92-105,84	

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Para convertir los valores de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL a milimoles por litro, dividir por 38,67 y para convertir los valores de los triglicéridos dividir por 88,57. Los valores en **negrita** indican una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). * No se analizaron las diferencias en la distribución racial en los distintos quintiles de Lp(a), ya que los quintiles son específicos para cada raza. † Se indica el rango de concentraciones plasmáticas de Lp(a) específico de la raza.

EC = enfermedad coronaria; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

respectivamente) (**tabla 2 del suplemento**). De igual modo, se observó un aumento del 31% y del 27% en el riesgo de EC con los AFam y la concentración de Lp(a) elevada (HR: 1,31; IC del 95%: 1,20 a 1,42; $p < 0,001$; y HR: 1,27; IC del 95%: 1,12 a 1,45; $p < 0,001$, respectivamente) (**tabla 2 del suplemento**). En otros modelos de Cox aparte, los AFam precoces mostraron una asociación independiente con un aumento del 25% y el 43% en el riesgo de ECVA y de EC, respectivamente (HR: 1,25; IC del 95%: 1,11 a 1,41; $p < 0,001$; y HR: 1,43; IC del 95%: 1,26 a 1,63; $p < 0,001$, respectivamente).

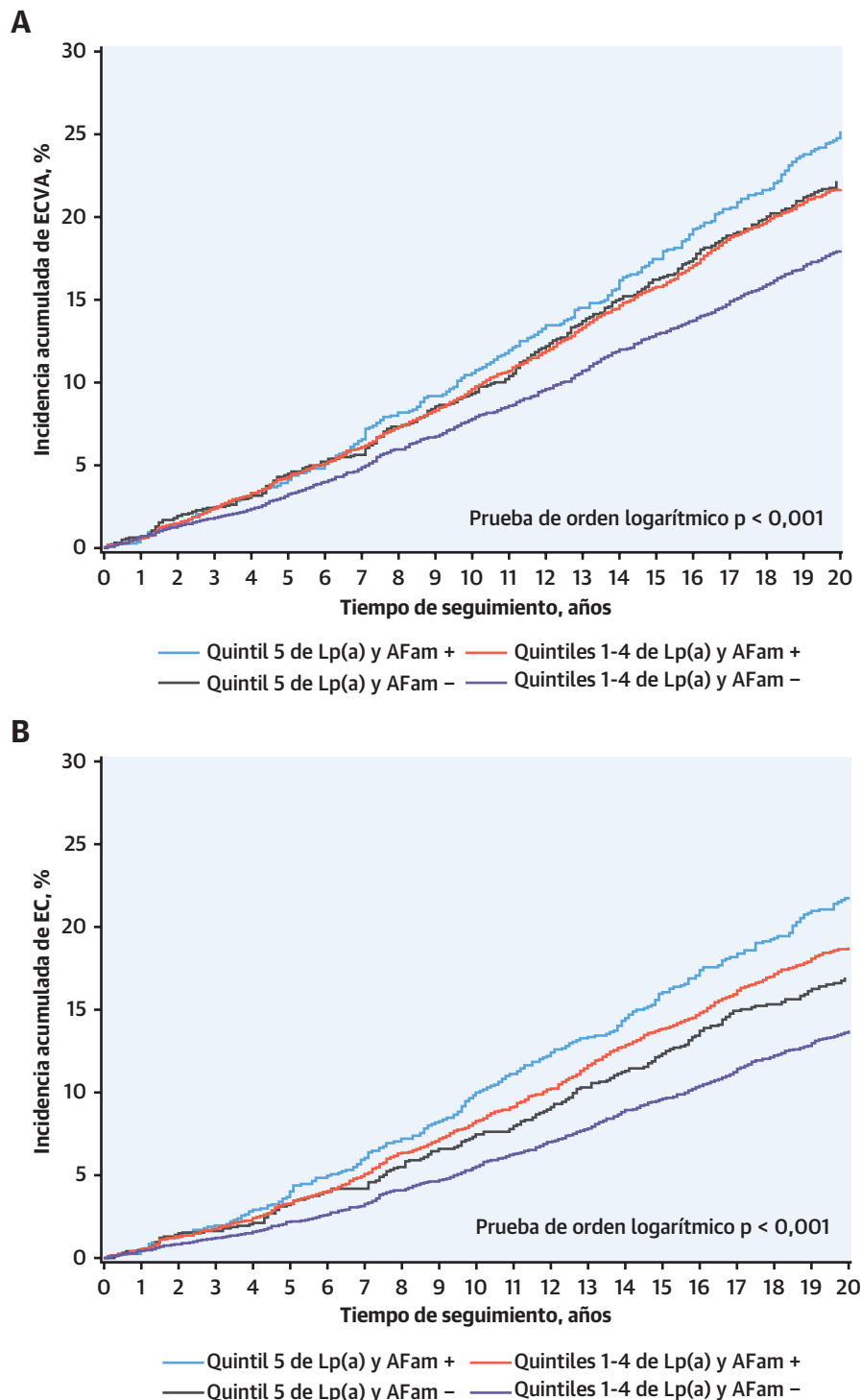
En los participantes en el estudio DHS, se observaron 161 primeros eventos de ECVA y 73 primeros eventos de EC durante el seguimiento. Los AFam mostraron una asociación independiente con los eventos de ECVA (HR: 1,65; IC del 95%: 1,19 a 2,28; $p = 0,002$), mientras que la Lp(a) elevada presentó una asociación nominal (HR: 1,64; IC del 95%: 0,96 a 2,80, $p = 0,069$). En otro modelo aparte, los AFam precoces presentaron también una asociación nominal con la ECVA (HR: 1,49; IC del 95%: 0,97 a 2,29, $p = 0,069$). En cambio, la Lp(a) elevada (HR: 3,37; IC del 95%: 1,41 a 8,06; $p = 0,006$) y los AFam (HR: 2,18; IC del 95%: 1,35 a 3,52; $p = 0,001$) presentaron asociaciones independientes con los eventos de EC. De igual modo, en un modelo aparte, los AFam precoces mostraron también una asociación independiente con el riesgo de EC (HR: 2,12; IC del 95%: 1,19 a 3,78, $p = 0,011$).

ASOCIACIÓN CONJUNTA DE LA Lp(A) Y LOS AFAM CON LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES.

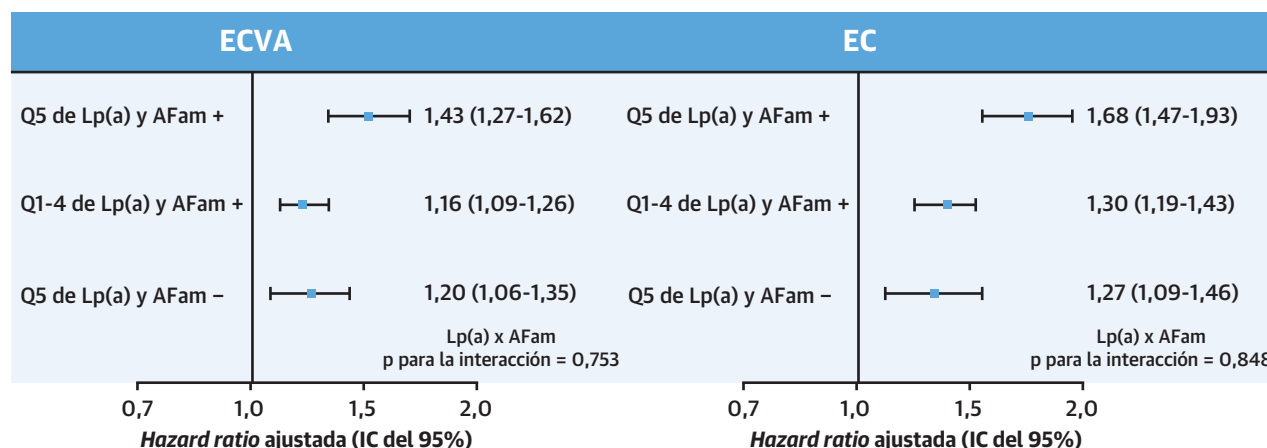
Se estratificó a los participantes en el estudio ARIC en 4 grupos mutuamente excluyentes en función de la presencia de una concentración de Lp(a) elevada o no elevada y de la presencia o ausencia de AFam, con objeto de evaluar la asociación conjunta de la Lp(a) y los AFam con el riesgo cardiovascular. Los cuatro grupos estaban formados por los participantes con una Lp(a) elevada y AFam positivos (grupo 1), AFam positivos solamente (grupo 2), Lp(a) elevada solamente (grupo 3) y Lp(a) no elevada y AFam negativos (grupo 4). La incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en los 4 grupos se describe en las figuras 1A y 1B. La incidencia de eventos de ECVA y de EC fue mayor en las personas con una Lp(a) elevada o con AFam positivos en comparación con los individuos que no presentaban ninguna de las dos cosas, pero la incidencia máxima fue la observada en los que tenían tanto una Lp(a) elevada como unos AFam positivos. Las tasas de incidencia acumuladas de ECVA y de EC a 10, 15 y 20 años en los 4 grupos se muestran en la **tabla 3 del suplemento**.

En los modelos de Cox con ajuste multivariante, los participantes en el estudio ARIC del grupo 1 presentaron un aumento del 43% y del 68% en el riesgo de eventos de ECVA y de EC, respectivamente, en comparación con los participantes del grupo 4 (**figura 2**). Los correspondien-

FIGURA 1 Incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en 4 grupos de participantes en el estudio ARIC definidos en función de la Lp(a) específica según la raza y los AFam



(A) Incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). **(B)** Incidencia de enfermedad coronaria (EC). El grupo 1 tenía antecedentes familiares (AFam) positivos y una concentración elevada de la lipoproteína (a) (Lp[a]) específica para la raza (quintil 5); el grupo 2 tenía unos AFam positivos y una concentración de Lp(a) específica para la edad no elevada (quintiles 1 a 4); el grupo 3 tenía unos AFam negativos y una elevación de la Lp(a) específica para la raza; y el grupo 4 tenía unos AFam negativos y una concentración no elevada de la Lp(a) específica para la raza.

FIGURA 2 Asociación conjunta de la Lp(a) específica para la raza y de los AFam con la incidencia de ECVA y EC en los participantes en el estudio

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. Los 4 grupos de Lp(a) específica para la raza y AFam constituyen la variable independiente, y el grupo 4 es la categoría utilizada como referencia. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la [figura 1](#).

tes valores de HR para los participantes del grupo 2 y del grupo 3 fueron numéricamente inferiores pero en ambos casos fueron estadísticamente significativos ([figura 2](#)). Además, la asociación de la concentración elevada de Lp(a) con la ECVA y la EC no era modificada por los AFam (p para la interacción = 0,753 y 0,848, respectivamente).

La incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en los 4 grupos definidos utilizando los AFam prematuros se describe en las figuras 3A y 3B. De manera análoga a las observaciones antes descritas, la incidencia de eventos de ECVA y de EC fue mayor en los grupos 1, 2 y 3 en comparación con el grupo 4. Conviene señalar que la incidencia de eventos de ECVA y de EC a 10, 15 y 20 años en el grupo 1 fue de 1,5 a 2,5 veces superior a la del grupo 4 ([tabla 3 del suplemento](#)). Observamos también una interacción multiplicativa nominal de la Lp(a) elevada y los AFam precoces con los eventos de ECVA (p = 0,096) y de EC (p = 0,077) en los modelos de Cox con ajuste multivariante. Los participantes del grupo 1 presentaron un aumento del 74% y del 114% en el riesgo de eventos de ECVA y de EC, respectivamente, en comparación con los participantes del grupo 4 ([figura 4](#)).

Se estratificó a los participantes del estudio DHS de una forma similar en grupos de Lp(a)/AFam y de Lp(a)/AFam precoces. A diferencia de lo ocurrido en el estudio ARIC, observamos interacciones multiplicativas significativas entre la Lp(a) elevada y los AFam y entre la Lp(a) elevada y los AFam precoces por lo que respecta a los eventos de ECVA (p = 0,043 y p = 0,016, respectivamente) y de EC (p = 0,006 y p = 0,004, respectivamente) en los modelos de Cox con ajuste multivariante. Así pues, la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y unos AFam o

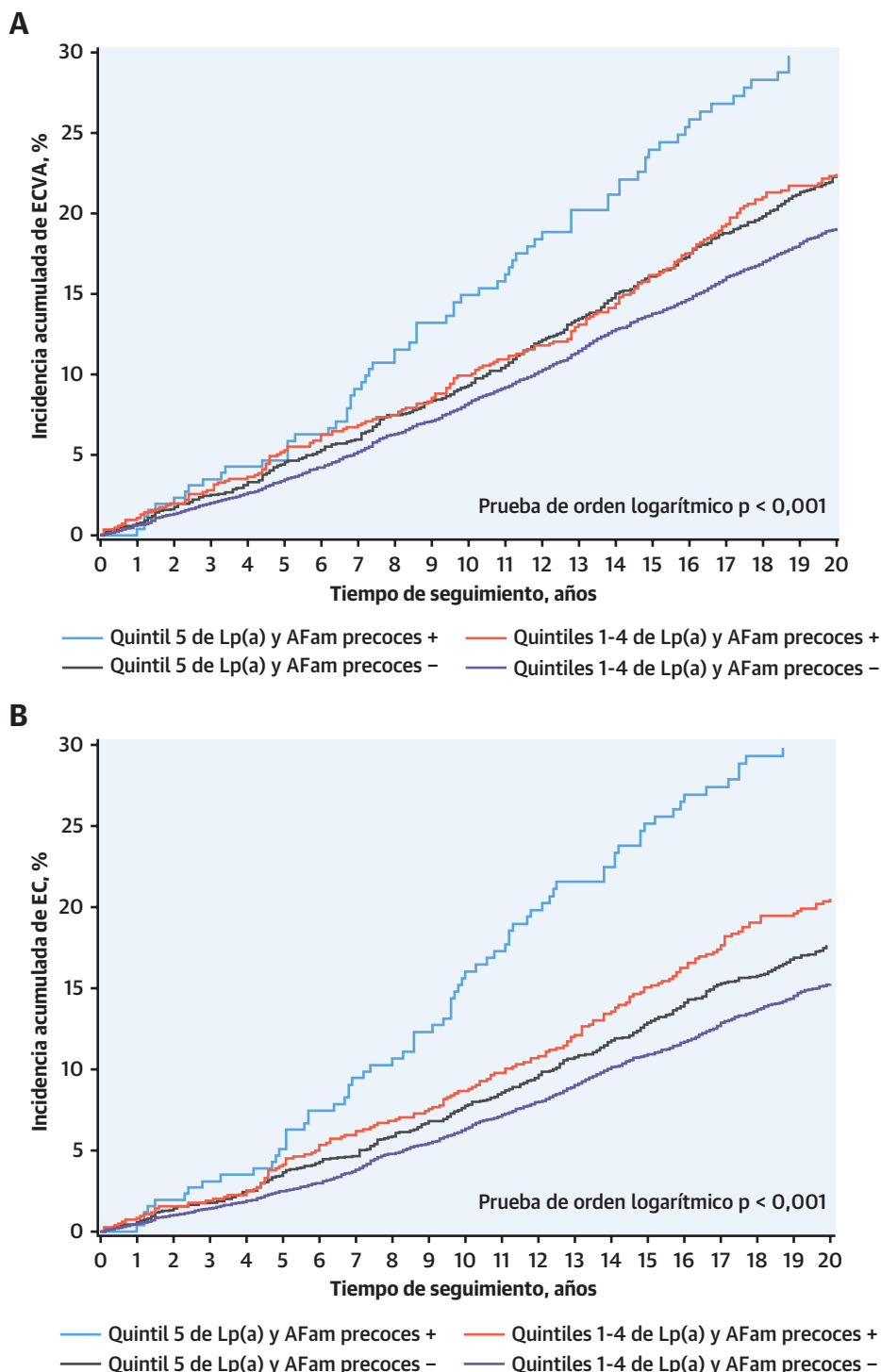
AFam precoces positivos se asoció a un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo de ECVA y un aumento de 5 a 8 veces en el riesgo de EC ([tabla 4](#)).

RECLASIFICACIÓN Y DISCRIMINACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR CON LA Lp(A) Y LOS AFAM.

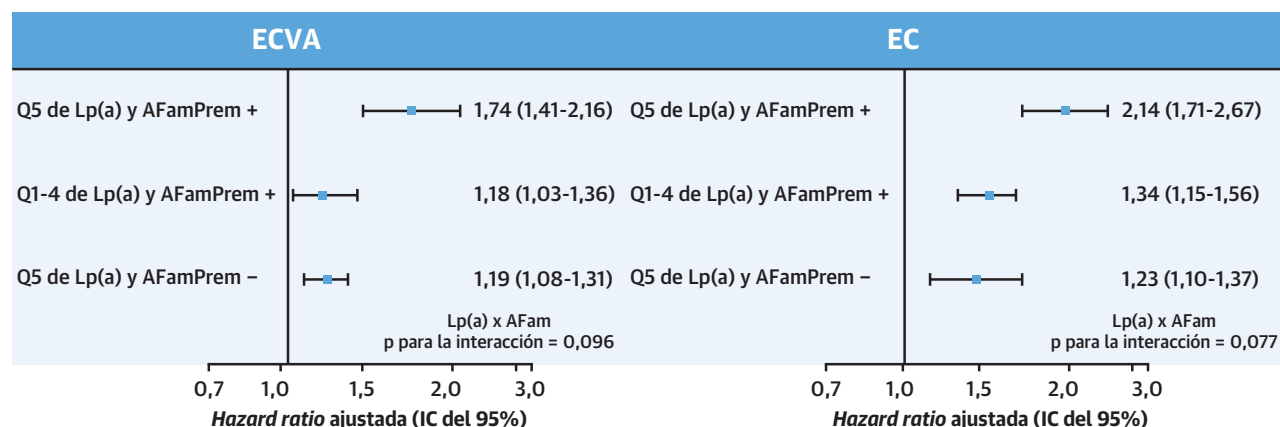
La adición de la Lp(a) elevada o de los AFam produjo un aumento de la mejora de reclasificación neta y del índice de discriminación integrado tanto para los eventos de ECVA como para los de EC cuando se agregó al modelo de los factores de riesgo tradicionales en los participantes en el estudio ARIC ([tabla 5](#)). Sin embargo, la mejora de ambos parámetros, así como el cambio observado en el estadígrafo C, fueron numéricamente superiores al incluir tanto la Lp(a) elevada como los AFam en los respectivos modelos. La mejora de los diversos parámetros fue de menor magnitud en cada uno de los modelos cuando los AFam se reemplazaron por los AFam precoces, pero la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y AFam precoces produjo una mejora de todos los parámetros para la predicción del riesgo de ECV ([tabla 5](#)).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. Los valores de Lp(a) ≥ 50 mg/dl se observaron de manera infrecuente (2,5%) en los participantes en el ARIC. No obstante, la presencia conjunta de una Lp(a) ≥ 50 mg/dl y AFam precoces se asoció a un aumento a más del doble del riesgo de eventos de ECVA y de EC ([tabla 4 del suplemento](#)). Tras reemplazar las concentraciones de colesterol total por las concentraciones de colesterol total ajustadas según el colesterol de la Lp(a) en los modelos de Cox, nuestras observaciones relativas al aumento del riesgo de ECVA y de EC en los participantes de los grupos 1, 2 y 3 se mantuvieron en gran parte inalte-

FIGURA 3 Incidencia acumulada de eventos de ECVA y de EC en los 4 grupos definidos según la Lp(a) específica para la raza y los antecedentes familiares en los participantes en el estudio ARIC



(A) Incidencia de ECVA. (B) Incidencia de EC. El grupo 1 tenía AFam precoces positivos y una concentración elevada de la Lp(a) específica para la raza (quintil 5); el grupo 2 tenía unos AFam precoces positivos y una concentración de Lp(a) específica para la edad no elevada (quintiles 1 a 4); el grupo 3 tenía unos AFam precoces negativos y una elevación de la Lp(a) específica para la raza; y el grupo 4 tenía unos AFam precoces negativos y una concentración no elevada de la Lp(a) específica para la raza. Abreviaturas como en la figura 1.

FIGURA 4 Asociación conjunta de la Lp(a) específica para la raza y de los AFam precoces con la incidencia de ECVA y EC en los participantes en el estudio

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. Los 4 grupos de Lp(a) específica para la raza y AFam precoces constituyen la variable independiente, y el grupo 4 es la categoría utilizada como referencia. Q = quintil; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

radas (tabla 5 del suplemento). Por último, al utilizar las concentraciones de Lp(a) de la visita 4 ($n = 8844$, media de duración del seguimiento 15,3 años, con 1805 eventos de ECVA y 1324 eventos de EC), los participantes del grupo 1 continuaron siendo los que tenían un mayor riesgo de eventos de ECVA y de EC (tabla 6 del suplemento). Se observó un valor de Lp(a) ≥ 50 mg/dl en el 18,2% de los participantes en la visita 4. La presencia de una Lp(a) elevada, definida con el empleo de este valor de corte, y de AFam precoces se asoció a un aumento nominal del riesgo de eventos de ECVA y a un aumento significativo del riesgo de eventos de EC durante el seguimiento, y estas estimaciones del efecto fueron mayores que las observadas con una Lp(a) ≥ 50 mg/dl o con los AFam precoces solos, para ambos parámetros de valoración (tabla 7 del suplemento).

DISCUSIÓN

En este estudio de la asociación independiente y conjunta de las concentraciones circulantes de Lp(a) y los AFam con el riesgo cardiovascular en 2 cohortes de base poblacional diferentes presentamos 3 resultados importantes. En primer lugar, la concentración plasmática elevada de Lp(a) (definida como la situada en el quintil 5 específico para la raza), los AFam y los AFam precoces mostraron asociaciones independientes con el riesgo de ECVA y de EC a largo plazo en los individuos asintomáticos. En segundo lugar, los individuos con concentraciones elevadas de Lp(a) y presencia de AFam (o AFam precoces) tuvieron un riesgo de incidencia de eventos de ECVA y de EC significativamente superior al de las personas que no tenían ninguno de estos dos factores de riesgo. Por último, la adición de una concentración elevada de Lp(a) y de la pre-

sencia de AFam (o AFam precoces) a un modelo de factores de riesgo tradicionales mejoró los índices de discriminación y reclasificación del riesgo de eventos de ECVA y de EC, en mayor medida que lo observado tras agregar cada uno de estos dos marcadores de riesgo por sí solo. Estos resultados sugieren que la Lp(a) y los AFam son factores como mínimo aditivos, y en algunos casos multiplicativos, en la evaluación del riesgo cardiovascular.

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) elevadas se asocian a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en poblaciones de pacientes diversas (2-5). Varios estudios han puesto de manifiesto que la raza es un factor determinante importante de las concentraciones circulantes de Lp(a), de tal manera que las personas de raza negra tienen unas concentraciones superiores a las de otros grupos raciales (1). En un estudio clave de la cohorte del ARIC se ha observado anteriormente que la asociación de las concentraciones de Lp(a) con la incidencia de eventos cardiovasculares es similar en los individuos blancos y en los negros en los análisis basados en los quintiles (4). Este fue el fundamento de nuestro enfoque para agrupar a los participantes en quintiles de Lp(a) específicos de la raza. En nuestro análisis hemos demostrado que una concentración elevada de Lp(a) (quintil 5 específico para la raza) se asocia con el riesgo cardiovascular en los participantes asintomáticos de 2 estudios epidemiológicos de cohorte de base poblacional estadounidenses con diversidad étnica.

Los AFam de EC y los AFam precoces se han considerado desde hace tiempo factores de riesgo para la aparición de una ECVA en las personas asintomáticas (7, 23). Nuestros resultados son coherentes con los estudios previos y muestran que tanto los AFam como los AFam pre-

coces se asocian de manera independiente con un aumento del riesgo de ECVA y de EC a largo plazo. Es de destacar que la proporción de participantes con AFam y con AFam precoces aumentó en los sucesivos quintiles de Lp(a) específicos de la raza, lo cual indica que tanto los AFam como los AFam precoces se asocian con las concentraciones circulantes de Lp(a) (tabla 3). La falta de asociación de la Lp(a) con los AFam si no se tiene en cuenta la raza (tablas 1 y 2) se debe probablemente a un efecto de confusión inversa, con niveles superiores de Lp(a) pero menor prevalencia de AFam en los individuos de raza negra.

Las concentraciones circulantes de Lp(a) están determinadas principalmente por las características genéticas, y los AFam captan vagamente la predisposición poligénica a la enfermedad cardiovascular. Parece plausible que ambos marcadores puedan aportar una información redundante por lo que respecta al riesgo cardiovascular en la población general. En un estudio de casos y controles pequeño previo realizado en varones de raza blanca, la concentración de apo(a) explicó gran parte de la predisposición familiar a la EC, y la apo(a) y los AFam fueron intercambiables como factores asociados al riesgo de EC (24). Sin embargo, en ese estudio no se exploraron los efectos aditivos de la apo(a) y los AFam. Contrariamente a la hipótesis de que la Lp(a) y los AFam aportan una información pronóstica redundante, y de manera tal vez más importante, nuestros resultados indican que la presencia simultánea de estos 2 «factores potenciadores del riesgo» se asocia de manera independiente a un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo en la cohorte del estudio ARIC. La fuerza de esta asociación conjunta fue mayor que la observada con cada factor de riesgo por sí solo. Además, estas asociaciones conjuntas aditivas no se modificaron en los análisis de

TABLA 4 Asociación conjunta de las concentraciones de lipoproteína (a) específicas de la raza y la presencia de AFam/AFam precoces con la incidencia de eventos de ECVA y de EC en los participantes en el Dallas Heart Study

	ECVA*	EC†
	HR (IC del 95%)	HR (IC del 95%)
Lp(a) elevada y AFam + (n = 170)	2,57 (1,52-4,34)	5,49 (2,85-10,60)
Lp(a) no elevada y AFam + (n = 686)	1,51 (1,06-2,15)	1,62 (0,93-2,84)
Lp(a) elevada y AFam – (n = 380)	1,00 (0,57-1,77)	1,04 (0,45-2,44)
Lp(a) no elevada y AFam – (n = 1520)	Referencia	Referencia
Lp(a) elevada y AFam precoces + (n = 55)	3,35 (1,66-6,74)	7,96 (3,60-17,59)
Lp(a) no elevada y AFam precoces + (n = 222)	1,14 (0,69-1,89)	1,29 (0,60-2,79)
Lp(a) elevada y AFam precoces – (n = 496)	0,88 (0,55-1,40)	1,24 (0,66-2,33)
Lp(a) no elevada y AFam precoces – (n = 1983)	Referencia	Referencia

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes para las variables de edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. * Valor de p de las interacciones Lp(a) elevada × AFam y Lp(a) elevada × AFam precoces para la ECVA = 0,043 y 0,016, respectivamente. † Valor de p para las interacciones Lp(a) elevada × AFam y Lp(a) elevada × AFam precoces para la EC = 0,006 y 0,004, respectivamente.

ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; Q = quintil; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

sensibilidad en los que se consideró conjuntamente una concentración de Lp(a) ≥ 50 mg/dl y la presencia de AFam precoces, y en los que se utilizaron en los modelos de Cox las concentraciones de colesterol total ajustadas en función de la determinación conjunta del colesterol de Lp(a). Por último, la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y de AFam (o AFam precoces) comportó una mejora en los índices de reclasificación y de discriminación del riesgo de ECVA y de EC.

También conviene mencionar que la asociación conjunta de la Lp(a) elevada y los AFam (o los AFam precoces) tuvo un efecto multiplicativo respecto al riesgo de ECVA y de EC en la cohorte del estudio DHS, con un incremento de varias veces en el riesgo cardiovascular observado en los individuos que tenían a la vez una Lp(a)

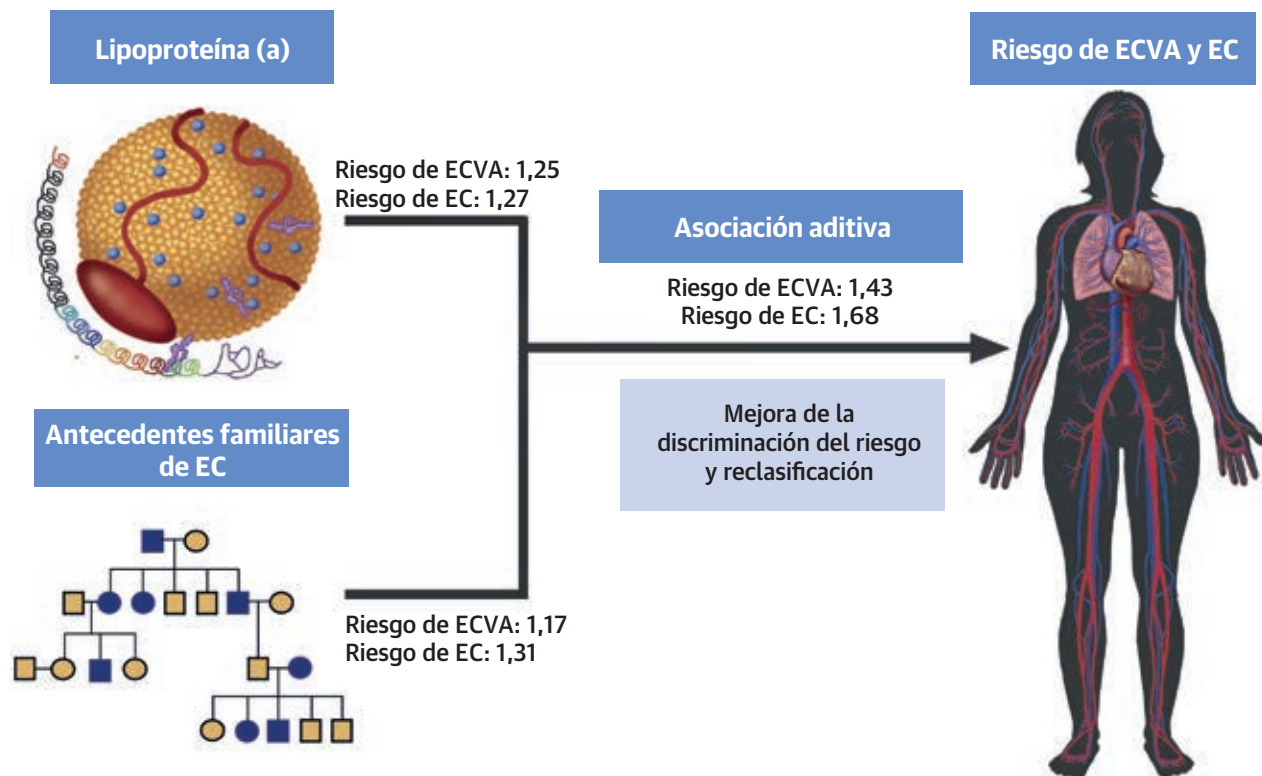
TABLA 5 Mejora de la reclasificación y la discriminación del riesgo de ECVA y de EC con la Lp(a), los AFam de EC y los AFam precoces de EC

	MRN (IC del 95%)	Valor de p	IDI (IC del 95%)	Valor de p	Cambio del estadígrafo C (IC del 95%)	Valor de p
Eventos de ECVA						
Lp(a) elevada	0,086 (0,042 a 0,130)	< 0,001	0,002 (0,0006 a 0,003)	0,001	0,001 (-0,0003 a 0,002)	0,136
AFam	0,132 (0,087 a 0,178)	< 0,001	0,001 (0,0005 a 0,002)	0,002	0,001 (-0,0004 a 0,002)	0,204
AFam precoces	0,092 (-0,007 a 0,190)	0,071	0,0001 (-0,0001 a 0,001)	0,903	0,001 (-0,0003 a 0,0015)	0,1661
Lp(a) elevada y AFam	0,154 (0,103 a 0,205)	< 0,001	0,003 (0,002 a 0,004)	< 0,001	0,002 (-0,00002 a 0,003)	0,052
Lp(a) elevada y AFam precoces	0,089 (0,034 a 0,144)	0,002	0,002 (0,0004 a 0,003)	0,011	0,002 (-0,00004 a 0,003)	0,056
Eventos de EC						
Lp(a) elevada	0,120 (0,068 a 0,173)	< 0,001	0,003 (0,002 a 0,004)	< 0,001	0,001 (-0,0002 a 0,003)	0,093
AFam	0,192 (0,151 a 0,234)	< 0,001	0,004 (0,003 a 0,006)	< 0,001	0,003 (0,001 a 0,005)	0,012
AFam precoces	0,093 (0,005 a 0,181)	0,041	0,002 (0,00001 a 0,003)	0,047	0,002 (0,0005 a 0,004)	0,016
Lp(a) elevada y AFam	0,214 (0,168 a 0,260)	< 0,001	0,007 (0,005 a 0,009)	< 0,001	0,004 (0,001 a 0,007)	0,004
Lp(a) elevada y AFam precoces	0,151 (0,087 a 0,216)	< 0,001	0,004 (0,002 a 0,006)	< 0,001	0,004 (0,001 a 0,006)	0,006

Cambio en la reclasificación del riesgo (MRN continua) y la discriminación del riesgo (IDI) y cambio del estadígrafo C tras la adición de la Lp(a) elevada, los AFam y los AFam por separado y de forma combinada a un modelo inicial de predicción del riesgo que incluye las siguientes variables: edad, sexo, raza, diabetes, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento con antihipertensivos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, índice de masa corporal y tratamiento con estatinas en la situación inicial. La **negrita** indica valores estadísticamente significativos.

IDI = índice de discriminación integrado; MRN = mejora de reclasificación neta; otras abreviaturas como en las tablas 1, 3 y 4.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Asociación independiente y conjunta de la lipoproteína (a) y de los antecedentes familiares con el riesgo cardiovascular



Mehta, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(7):781-93.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteína (a) y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria tienen una asociación independiente y una asociación conjunta aditiva con el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de enfermedad coronaria. ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EC = enfermedad coronaria.

elevada y AFam de EC. Parece plausible que el menor número de eventos, la menor edad y la duración relativamente corta del seguimiento expliquen esta asociación conjunta multiplicativa.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS. Nuestros resultados tienen un gran interés en el contexto actual de la prevención primaria de la ECVA. La Lp(a) se determina habitualmente en el ámbito clínico en personas con AFam. De hecho, las sociedades médicas de los Estados Unidos y de Europa avalan la determinación de la Lp(a) en este contexto (9,25). Sin embargo, anteriormente no se había caracterizado bien si la determinación de la Lp(a) aportaba una información sobre el riesgo cardiovascular que se sumaba a la proporcionada por los AFam. Nuestros resultados ponen de manifiesto que estos 2 factores son independientes y como mínimo aditivos en su asociación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Por ejemplo, la incidencia acumulada de ECVA a 10 años en los participantes en el estudio ARIC que tenían tanto una Lp(a) elevada como AFam (o AFam precoces) fue de alrededor de

un 10%, lo cual está por encima del umbral del 7,5% indicado por la guía de múltiples sociedades médicas de los Estados Unidos para iniciar un tratamiento con estatinas (8). Por último, la presencia conjunta de una Lp(a) elevada y AFam o AFam precoces mejora la reclasificación y la discriminación del riesgo de ECVA y de EC más allá de lo que lo hacen los factores de riesgo convencionales. Considerados conjuntamente, una concentración elevada de Lp(a) y la presencia de AFam pueden aportar una información útil para la toma de decisiones respecto a las estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular en las personas asintomáticas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Este es el primer estudio en el que se analiza la asociación independiente y conjunta de una concentración elevada de Lp(a) y de la presencia de AFam con el riesgo cardiovascular en individuos asintomáticos participantes en 2 estudios epidemiológicos de cohorte de base comunitaria bien establecidos de los Estados Unidos. Nuestras cohortes de estudio estuvieron formadas por participantes multiétnicos que fue-

ron objeto de un seguimiento durante un periodo de tiempo prolongado para identificar los eventos de ECVA y de EC validados.

Los resultados de nuestro estudio deben interpretarse en el contexto de varias limitaciones. En primer lugar, presentamos resultados de cohortes observacionales de individuos adultos de 30 a 65 años de los Estados Unidos en el momento en el que se les extrajo una muestra de sangre para la determinación de la Lp(a), por lo que estos resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones de fuera de los Estados Unidos. Sin embargo, el carácter multiétnico de nuestras cohortes facilita la aplicabilidad a poblaciones diversas.

En segundo lugar, la definición de los AFam (a cualquier edad y precoces) fue específica de cada cohorte y los datos se obtuvieron a partir de lo notificado por los propios participantes en el momento de la inclusión. No se obtuvo información respecto a los AFam en múltiples familiares de primero y/o de segundo grado. Sin embargo, la uniformidad de nuestros resultados con las diferentes definiciones de los AFam en las distintas cohortes va a favor de la fidelidad de nuestras observaciones.

En tercer lugar, en este estudio no se evaluaron las repercusiones prospectivas del uso de estatinas y de tratamientos de reducción del riesgo cardiovascular en los participantes con una concentración elevada de Lp(a) y con AFam (o AFam precoces).

En cuarto lugar, la mejora de los índices de discriminación del riesgo (índice de discriminación integrado y estadígrafo C) con la adición de la Lp(a) elevada y los AFam al modelo de los factores de riesgo tradicionales fue pequeña, lo cual sugiere una repercusión clínica limitada. Sin embargo, hubo un cambio mayor en la mejora de reclasificación neta, una medida de la reclasificación del riesgo clínico, y esa discrepancia en los parámetros de riesgo se ha observado también con otros marcadores del riesgo (26).

Por último, en nuestro estudio no exploramos las posibles asociaciones de la Lp(a), los AFam y los eventos cardiovasculares en el contexto de las concentraciones de apolipoproteína B, que es un factor determinante clave del riesgo aterogénico (27).

CONCLUSIONES

Las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) y los AFam de EC (precoces o a cualquier edad) muestran una asociación independiente y aditiva con el riesgo cardiovascular a largo plazo (**ilustración central**). La presencia de estos 2 marcadores del riesgo cardiovascular no tradicionales puede facilitar la identificación de las personas asintomáticas con un riesgo cardiovascular elevado y puede ser útil para orientar la toma de decisiones respecto al tratamiento de prevención primaria. Estos resultados respaldan también las recomendaciones de guías recientes para realizar de manera más amplia una determinación de las concentraciones de Lp(a) en una sola ocasión.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias al personal y los participantes del estudio ARIC y del estudio DHS por sus importantes contribuciones.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Amit Khera, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas 75390-8830, Estados Unidos. Correo electrónico: amit.khera@utsouthwestern.edu. Twitter: @dramitkhera, @amehta_09, @virani_md, @CBallantyneMD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: En los individuos asintomáticos, las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) y los AFam de EC son factores de riesgo aditivos independientes para la enfermedad cardiovascular.

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS

PACIENTES: Serán necesarios nuevos esfuerzos para integrar estos factores de riesgo en estrategias destinadas a identificar a individuos asintomáticos con un aumento del riesgo cardiovascular y potenciar la prevención primaria de la EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
2. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-28.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and non-vascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
4. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2012;125:241-9.
5. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146-56.
6. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2017;38:2490-8.
7. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
 10. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9:S1-122.e1.
 11. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989;129: 687-702.
 12. Victor RG, Haley RW, Willett DL, et al. The Dallas Heart Study: a population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2004;93:1473-80.
 13. Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, Heiss G, Bond MG, Davis CE. Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1098-104.
 14. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet* 1993;2: 933-40.
 15. Marcovina SM, Hobbs HH, Albers JJ. Relation between number of apolipoprotein(a) kringle 4 repeats and mobility of isoforms in agarose gel: basis for a standardized isoform nomenclature. *Clin Chem* 1996;42:436-9.
 16. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM Jr., Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258:4582-9.
 17. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000;46:1956-67.
 18. Guerra R, Yu Z, Marcovina S, Peshock R, Cohen JC, Hobbs HH. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: no association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;111:1471-9.
 19. Florido R, Zhao D, Ndumele CE, et al. Physical activity, parental history of premature coronary heart disease, and incident atherosclerotic cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003505.
 20. Philips B, de Lemos JA, Patel MJ, McGuire DK, Khera A. Relation of family history of myocardial infarction and the presence of coronary arterial calcium in various age and risk factor groups. *Am J Cardiol* 2007;99:825-9.
 21. Kinpara K, Okada H, Yoneyama A, Okubo M, Murase T. Lipoprotein(a)-cholesterol: a significant component of serum cholesterol. *Clin Chim Acta* 2011;412:1783-7.
 22. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:577-87.
 23. Ranth MF, Carstensen L, Oyen N, et al. Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 814-21.
 24. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988;1:1070-3.
 25. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2019; 13:374-92.
 26. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens AC, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol* 2012;176:473-81.
 27. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1287-95.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular aterosclerótica, riesgo cardiovascular, antecedentes familiares, lipoproteína (a), prevención primaria de ECV

APÉNDICE Pueden consultarse el apartado de Métodos y las tablas complementarias en la versión online de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Alberto J.
Lorenzatti

Lipoproteína (a) e historia familiar optimizan la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos y muestran efecto aditivo

Alberto J. Lorenzatti, MD^a, Laura Schreier, MD^b

La estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) a 10 años incluye un número determinado de factores de riesgo que son posibles de intervención, constituyendo una herramienta útil para la toma de decisiones terapéuticas preventivas que, por ejemplo, pueden beneficiar a los pacientes con historia familiar de ASCVD aun cuando son asintomáticos (1,2). Sin embargo, su rendimiento puede ofrecer resultados no dirigidos a un tratamiento adecuado, persistiendo un riesgo residual enmascarado.

Las últimas guías europeas y norteamericanas contemplan la importancia de considerar los niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] y la historia familiar de ASCVD como “aumentadores” de riesgo, si bien hay diferencias en la recomendación de las guías acerca de cuándo medir Lp(a) (3,4). Las guías americanas multisocietarias de 2018 sugieren medir Lp(a) en pacientes con historia familiar de ASCVD, entre otros factores, mientras que las guías ESC/EAS 2019 proponen medir Lp(a) al menos una vez en la vida y considerar este parámetro para una clasificación más precisa del riesgo del paciente.

La Lp(a) es una lipoproteína atero-trombogénica que contiene a LDL en su estructura unida a una apoproteína (a) que presenta una heterogeneidad de isoformas de diferentes tamaños como consecuencia de mutaciones en el gen *LPA*, lo cual determina los niveles circulantes de esta lipoproteína (5,6). Las partículas más pequeñas se asocian con concentraciones más elevadas de Lp(a) circulante, y de acuerdo con el estudio Copenhague el 20 % de la población presenta niveles por encima del valor de corte (5). Si bien no se cuenta con estudios de intervención que permitan corroborar la causalidad de Lp(a) elevada sobre la ASCVD, los estudios de randomización mendeliana y de asociación del genoma completo permi-

ten inferir que niveles de Lp(a) aumentados constituyen un factor de riesgo independiente, y de hecho hay mayor prevalencia de Lp(a) incrementada en pacientes con ASCVD (7,8). Cabe agregar que el riesgo que se asocia a niveles de Lp(a) elevada superiores a 180 mg/dL (> 430 nmol/L) se asimila al de las personas que presentan hipercolesterolemia familiar heterocigota (9).

Por otra parte, el estudio de la historia familiar sigue siendo la forma más accesible de medir el componente hereditario de una enfermedad y representa la interacción general entre los factores ambientales y genéticos. La historia familiar de ASCVD y/o enfermedad coronaria (EC), ya sea por causas genéticas, poligénicas o ambientales, mantiene una asociación estrecha e independiente con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Así, en el estudio del árbol genealógico de Utah, 14% de las familias tuvieron historia positiva, pero representaron 72% de todos los casos de EC temprana (10). Más aún la historia familiar muy fuerte de EC se observó en sólo 1% de la población, pero estas familias representaron el 17% de todos los casos de EC prematura. Aunque diferentes estudios, como el INTERHEART, mostraron claramente que el infarto de miocardio (IM) en los padres es un fuerte predictor de riesgo para IM, independientemente de la población (11), en la práctica clínica la historia familiar suele registrarse de manera insuficiente. A ello pueden contribuir entre otras razones, la escasez de datos consistentes que provengan de estudios prospectivos, la no consideración de la historia familiar entre los datos a consignar en los principales algoritmos de riesgo y a referencias imprecisas por parte del paciente (12).

Hasta el momento no se había evaluado la conjunción de los dos factores de riesgo, historia familiar de ASCVD y Lp(a) elevada, más allá de estar vinculadas ambas varia-

^aInstituto Médico DAMIC / Fundación Ruscalleda de Investigación y Docencia en Medicina. Córdoba, Argentina.^bUniversidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica-Hospital de Clínicas, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis. Buenos Aires, Argentina.

bles entre sí dado que el nivel de Lp(a) circulante se determina, en su mayor parte, genéticamente.

En un reciente trabajo de Mehta y col. publicado en JACC (13) se evalúan historia familiar de EC prematura y niveles de Lp(a) de manera conjunta en dos cohortes, en base a la hipótesis de que ambos factores, además de mantener una asociación independiente, demuestran un efecto aditivo sobre el riesgo de ASCVD en sujetos asintomáticos.

El análisis se realizó sobre 12.149 participantes del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) con un seguimiento promedio de 21 años y sobre 2.756 participantes del DHS (*Dallas Heart Study*) con un seguimiento promedio de 11 años. Los individuos incluidos no presentaban ASCVD conocida, disponían de LP(a) medida, referencia de historia familiar de EC y otros factores de riesgo, e información sobre ocurrencia de eventos de ASCVD durante el periodo de seguimiento de cada estudio.

Las dos poblaciones estudiadas reclutaron individuos de diversas etnias y comunidades, por lo cual sus resultados poseen mayor aplicabilidad en la población general, aunque todos pertenecían a la población americana. De hecho, diferencias étnicas de Lp(a) han sido bien demostradas en estudios previos, y ratificadas recientemente en un grupo del estudio INTERHEART de más de 6.000 pacientes que sufrieron IM y fueron estratificados en siete subgrupos según sus etnias, confirmando valores más altos de Lp(a) y partículas más pequeñas en la raza negra. Los individuos surasiáticos y latinoamericanos también presentaron valores más elevados (14).

Los criterios para definir historia familiar prematura fueron diferentes en ambas cohortes analizadas en el estudio de Mehta y col., con respecto a la edad de ocurrencia de IM y al grado de relación familiar, de todas maneras, los resultados de ambas poblaciones se reafirman.

Cabe destacar el análisis estadístico y diseños aplicados en este estudio para demostrar los resultados en ambas cohortes. Subdividir los niveles de Lp(a) en quintiles es acorde con la distribución no paramétrica de Lp(a), y más aún quintiles específicos según la raza, ya que en estudios previos del ARIC se ha demostrado que el rango de Lp(a) correspondiente al quintil más alto presentó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares tanto en individuos de raza negra como blanca (15).

Por otro lado, todo estudio retrospectivo que involucre valores de Lp(a) de más de una década atrás, tiene el inconveniente de disponer de mediciones Lp(a) realizadas con ensayos que se hallaban influenciados por las variaciones de tamaño de las partículas de Lp(a). El estudio de Mehta y col., ha contemplado este punto, validando los resultados de Lp(a) de la vista 1 por comparación, 9 años después, con el método actual recomendado, que es independiente de la variabilidad de tamaño de Lp(a) (16).

Asimismo, el modelo Cox de regresión fue ajustado por diferentes factores de riesgo, entre ellos el colesterol

total. Es sabido que valores elevados de Lp(a) sobrestiman la medida de colesterol total y de colesterol LDL, por lo cual los autores realizaron la corrección del colesterol aportado por la Lp(a) (17).

La contribución más destacada del estudio es evidenciar a través del índice neto de reclasificación (NRI) y la mejora en el índice de discriminación (IDI), la capacidad de Lp(a) elevada y de historia familiar -ya sea de manera independiente como sumadas- de mejorar la clasificación de riesgo de ASCVD y de EC, cuando se agregan a los factores de riesgo tradicionales en el modelo de cálculo de riesgo aplicado a pacientes asintomáticos.

Hasta el momento los resultados del aporte de Lp(a) en la predicción del riesgo de ASCVD han sido controvertidos. Mientras algunos autores demostraron que Lp(a) mejora la discriminación y clasificación del riesgo a lo largo del tiempo (18), otros observaron un rol limitado de Lp(a) en dicha predicción (19). De todas maneras, estos resultados merecen un análisis cuidadoso de las diferentes cohortes y los calculadores de riesgo implementados, entre otras variables.

Es usual que a pacientes con historia familiar de ASCVD o EC se les recomiende la medida de Lp(a). Según los resultados del trabajo de Mehta y col., el efecto de ambos factores sobre la clasificación y poder discriminativo del cálculo de riesgo, es al menos aditivo y aún multiplicativo, lo cual sugiere considerar su inclusión en la clasificación de riesgo en prevención primaria.

Pero más allá de la predicción del riesgo, ¿qué otras aristas podrían influir en las decisiones clínicas? Si bien la historia familiar no se puede modificar ¿deberíamos esperar beneficios en la modulación de la Lp(a)? De hecho, y con el objetivo de disminuir los niveles plasmáticos de la Lp(a), se han intentado diferentes estrategias sin que exista hasta ahora una intervención específica y suficientemente efectiva. Clásicamente se ha postulado a la niacina por su capacidad -aunque modesta- de reducir la Lp(a), pero hoy se ha dejado definitivamente de lado por los conocidos efectos adversos que puede provocar su utilización (20). Por su parte, las estatinas han mostrado beneficios en pacientes con Lp(a) aumentada, sin embargo, éstas podrían aún incrementar un 10% a 20% los valores basales de Lp(a) (21).

Asimismo, los inhibidores de la PCSK9 pueden disminuir un 25% los niveles de Lp(a), siendo dicho efecto más pronunciado en quienes presentan valores más elevados (22,23). Si bien en estudios con inhibidores de PCSK9 y clara reducción de eventos cardiovasculares como ODYSSEY *Outcomes* y FOURIER, también han evidenciado una significativa disminución de eventos en pacientes con niveles basales de Lp(a) aumentados, dicha hipótesis sólo refuerza la necesidad de contar con ensayos específicamente diseñados para ese objetivo.

Por último, se encuentra en estudio un oligonucleótido anti-sentido anti-apo(a) [AKCEA-APO(a)-LRx], que ha

demostrado disminuir específicamente los niveles de Lp(a) 80% en promedio (24), y se espera la continuación de su desarrollo con el objeto de poder corroborar el beneficio clínico de esta intervención.

Por ahora sólo contamos con una creciente acumulación de evidencias que vinculan a Lp(a) de manera independiente con riesgo de ASCVD y, a partir del estudio objeto de este análisis, también de manera aditiva con la historia familiar de enfermedad prematura. Más aún, las guías internacionales deberían ser más enfáticas a la

hora de considerar ambas variables, claramente ligadas con un aumento de riesgo de ASCVD, para que los clínicos se concentren en un control más ajustado de los factores de riesgo modificables y así disminuir el riesgo oculto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, principal causa de morbi-mortalidad global.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Alberto J. Lorenzatti, MD. Av. Colón 2057, X5003DCE, Córdoba, Argentina. eMail: alorenzatti@damic.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2935-2959.
2. ASCVD risk estimator, <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/> American College of Cardiology, 2020.
3. Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290:140-205.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al, 2018 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-e350.
5. Nordestgaard, B. G., Langsted, A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research*. 2016; 57:1953-1975.
6. Chan DC, Watts GF, Coll B, et al. Lipoprotein(a) Particle Production as a Determinant of Plasma Lipoprotein(a) Concentration Across Varying Apolipoprotein(a) Isoform Sizes and Background Cholesterol-Lowering Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011781.
7. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009; 301:2331-2339.
8. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30:87-100.
9. Burgess S, Ference BA, Staley JR; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 619-627.
10. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol*. 2001; 87:129-35.
11. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:619-27.
12. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract*. 2012; 66:536-43.
13. Mehta A, Virani SS, Ayers CR, et al. Lipoprotein(a) and Family History Predict Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(7):781-793.
14. Pare G, Caku A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) levels and the Risk of myocardial infarction among seven ethnic groups. *Circulation* 2019; 139:1472-1482.
15. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012; 125:241-9.
16. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol*. 2018; 12:1313-1323.
17. Viney NJ, Yeang C, Yang X, et al. Relationship between "LDL-C", estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide. *J Clin Lipidol*. 2018; 12:702-710.
18. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:851-860.
19. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 72: 287-296.
20. Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism*. 2016; 65:1664-1678.
21. Tsimikas S, Gortds PLS, Nora C, et al. Statin therapy increases Lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J*. 2020; 41:2275-2284.
22. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019 139(12):1483-1492.
23. Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERNON clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019, 21(6):1455-1463.
24. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(3):244-255.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Diferencias entre sexos en la mortalidad por cualquier causa durante la década siguiente a una revascularización coronaria compleja



Hironori Hara, MD,^{a,b} Kuniaki Takahashi, MD,^a David van Klaveren, PhD,^{c,d} Rutao Wang, MD,^{b,e} Scot Garg, MD, PhD,^f Masafumi Ono, MD,^{a,b} Hideyuki Kawashima, MD,^{a,b} Chao Gao, MD,^{b,e} Michael Mack, MD,^g David R. Holmes, MD,^h Marie-Claude Morice, MD,ⁱ Stuart J. Head, MD, PhD,^j Arie Pieter Kappetein, MD, PhD,^j Daniel J.F.M. Thuijs, MD,^j Yoshinobu Onuma, MD, PhD,^b Thilo Noack, MD,^k Friedrich W. Mohr, MD, PhD,^k Piroze M. Davierwala, MD,^k Patrick W. Serruys, MD, PhD,^{b,l} por los investigadores del estudio SYNTAX Extended Survival

RESUMEN

ANTECEDENTES El peor pronóstico de la enfermedad coronaria en las mujeres en comparación con los hombres está relacionado principalmente con diferencias en sus características basales. En el ensayo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*), el efecto sobre la mortalidad a 5 años del tratamiento con intervención coronaria percutánea (ICP) en comparación con el de cirugía de revascularización coronaria (CABG) mostró diferencias significativas entre las mujeres y los hombres; sin embargo, no se ha evaluado cuál es la forma óptima de revascularización más allá de los 5 años en función del sexo.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar la influencia del sexo en la mortalidad y la interacción entre sexo y tratamiento a los 10 años.

MÉTODOS El estudio SYNTAXES (*SYNTAX Extended Survival*) evaluó la supervivencia hasta los 10 años de 1800 pacientes con un diagnóstico *de novo* de una enfermedad coronaria de 3 vasos y/o del tronco común, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con ICP o con CABG en el ensayo SYNTAX. Se evaluó la mortalidad por cualquier causa a los 10 años por separado en las mujeres y los hombres con una enfermedad coronaria compleja.

RESULTADOS De los 1800 pacientes, 402 (22,3%) fueron mujeres y 1398 (77,7%) hombres. En las mujeres hubo una tasa de mortalidad a 10 años superior a la de los hombres (32,8% frente a 24,7%; prueba de orden logarítmico [*log-rank*] $p = 0,002$), pero el sexo femenino no fue un factor predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad (*hazard ratio* ajustada: 1,02; intervalo de confianza del 95%: 0,76 a 1,36). La mortalidad a 10 años tendió a ser inferior después de la CABG en comparación con la ICP, con un efecto del tratamiento similar en las mujeres y los hombres (*hazard ratio* ajustada en las mujeres: 0,90 [intervalo de confianza del 95%: 0,54 a 1,51]; *hazard ratio* ajustada en los hombres: 0,76 [intervalo de confianza del 95%: 0,56 a 1,02]; p para la interacción = 0,952).

CONCLUSIONES El sexo femenino no fue un factor predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad a los 10 años en los pacientes con una enfermedad coronaria compleja. La interacción entre sexo y tratamiento con ICP o con CABG que se observó a los 5 años dejó de estar presente a los 10 años. (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery: SYNTAX Extended Survival [SYNTAXES], NCT03417050; SYNTAX Study: TAXUS Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Narrowed Arteries [SYNTAX], NCT00114972) (J Am Coll Cardiol 2020;76:889–99) © 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

Se han identificado diferencias entre los sexos en la patogenia, la forma de presentación clínica y el pronóstico de la enfermedad coronaria (EC) (1,2). Las mujeres con EC tienen un pronóstico peor que el de los hombres en muchos de los estudios realizados (3,4), pero esto está en relación principalmente con las diferencias existentes en las características basales, puesto que las mujeres tienen un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable.

En lo relativo al efecto del tratamiento, las mujeres y los hombres podrían presentar respuestas diferentes a la revascularización. En los pacientes con una EC compleja del ensayo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*), las mujeres obtuvieron un beneficio superior con la cirugía de revascularización coronaria (CABG) en comparación con la intervención coronaria percutánea (ICP) a los 4 años, mientras que las tasas de mortalidad tras la ICP y la CABG no mostraron diferencias en los hombres (5). La puntuación SYNTAX II se elaboró a partir de los resultados del ensayo SYNTAX a los 4 años y se emplea para orientar la toma de decisión respecto al uso de ICP o CABG en función de una evaluación del riesgo individual de cada paciente (5). La puntuación incorpora el «sexo femenino» como consecuencia de la interacción significativa existente entre sexo y tratamiento (ICP frente a CABG) (*hazard ratio* [HR] de la interacción: 2,87, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,35 a 6,07). Sin embargo, esta interacción identificada para la mortalidad por cualquier causa no se ha observado en otros ensayos (3,4,6). Además, no se ha evaluado por completo la estrategia de

revascularización óptima a largo plazo en función del sexo.

En el estudio SYNTAXES (*SYNTAX Extended Survival*) no se observó ninguna diferencia significativa global en la mortalidad por cualquier causa entre la ICP y la CABG a los 10 años (7). El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el sexo y la mortalidad por cualquier causa a 10 años y evaluar el efecto del tratamiento de ICP en comparación con el de CABG en la mortalidad por cualquier causa a 10 años según el sexo.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. El diseño, los resultados principales y los resultados finales a 5 años del ensayo SYNTAX (NCT00114972) se han publicado ya con anterioridad (8-10). Recientemente se ha descrito la supervivencia a 10 años en el estudio SYNTAXES (NCT03417050) (7). De forma resumida, el estudio SYNTAX fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, internacional, controlado y aleatorizado. Se reclutó a pacientes con un diagnóstico *de novo* de una enfermedad coronaria de 3 vasos y/o del tronco coronario izquierdo (TCI), considerados aptos tanto para la ICP como para la CABG en función de la evaluación clínica y el consenso del equipo médico (*heart team*), y se les asignó aleatoriamente en una relación 1:1 el tratamiento con ICP (n = 903) mediante *stents* liberadores de paclitaxel Taxus Express (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) o CABG (n = 897).

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CABG = cirugía de revascularización coronaria
EC = enfermedad coronaria
HR = *hazard ratio*
IC = intervalo de confianza
ICP = intervención coronaria percutánea
TCI = tronco coronario izquierdo

^aDepartment of Cardiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos; ^bDepartment of Cardiology, National University of Ireland, Galway, Galway, Irlanda; ^cDepartment of Public Health, Center for Medical Decision Making, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos; ^dPredictive Analytics and Comparative Effectiveness Center, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; ^eDepartment of Cardiology, Radboud University, Nijmegen, Países Bajos; ^fDepartment of Cardiology, Royal Blackburn Hospital, Blackburn, Reino Unido; ^gDepartment of Cardiothoracic Surgery, Baylor Scott and White Healthcare, Dallas, Texas; ^hDepartment of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ⁱDépartement de Cardiologie, Hôpital privé Jacques Cartier, Générale de Santé Massy, Francia; ^jDepartment of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, Países Bajos; ^kUniversity Department of Cardiac Surgery, Heart Centre Leipzig, Leipzig, Alemania; y ^lNational Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres, Reino Unido. El estudio SYNTAX *Extended Survival* contó con el apoyo de la Fundación Alemana de Investigación sobre el Corazón. El ensayo SYNTAX, durante el seguimiento de 0 a 5 años, fue financiado por Boston Scientific. Ninguno de los dos patrocinadores tuvo intervención alguna en el diseño del estudio; la obtención, análisis e interpretación de los datos del estudio; ni participó en la decisión de publicar el manuscrito final. Los investigadores principales y los autores disfrutaron de completa libertad científica. El Dr. Hara ha recibido una subvención para el estudio en el extranjero de la Sociedad Japonesa de Circulación, y una subvención de la Fundación Fukuda de Tecnología Médica. El Dr. Head es empleado de Medtronic, sin relación con el trabajo presentado. La Dra. Morice es directora ejecutiva y accionista de CERC, una organización de investigación bajo contrato con sede en Massy (Francia), sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Kappetein es empleado de Medtronic, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Serruys ha recibido pagos personales de Biosensors, Micel Technologies, Sinomedical Sciences Technology, Philips/Volcano, Xeltis y HeartFlow, sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Binita Shah, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Deepak I. Bhatt, MD, MPH, 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 6 de mayo de 2020; original revisado recibido el 14 de junio de 2020, aceptado el 18 de junio de 2020.

El ensayo fue aprobado por el comité de ética en cada uno de los centros de investigación y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su participación en el estudio. El seguimiento se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la legislación local y los reglamentos de cada centro participante, y se atuvo a lo indicado por la Declaración de Helsinki.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. Se realizó un subestudio del estudio SYNTAXES que se había especificado *a priori*. Todos los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar. La supervivencia se confirmó mediante el examen de los registros electrónicos de la asistencia sanitaria o de los registros de mortalidad nacionales. Los pacientes en los que no se dispuso de información sobre la supervivencia se incluyeron en el análisis y se censuraron para el examen estadístico en la fecha del último contacto o la última observación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se calculó la incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas con el empleo del método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se compararon con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se determinaron los valores de HR con los IC del 95% mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se aplicó un ajuste para las siguientes variables iniciales: edad, índice de masa corporal, diabetes tratada médicamente, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo actual, infarto de miocardio previo, enfermedad cerebrovascular previa, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), fracción de eyección ventricular izquierda, forma de presentación clínica (isquemia silente, angina estable o angina inestable), tipo de enfermedad (TCI o enfermedad de 3 vasos) y puntuación SYNTAX anatómica. Se calculó la media restringida del tiempo de supervivencia tras la ICP o la CABG hasta los 10 años, a partir del área bajo las curvas de Kaplan-Meier (11). Las variables continuas se expresan en forma de media $\pm$ DE y se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se presentan mediante el número y el porcentaje y se compararon con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Un valor de $p < 0,05$ bilateral se consideró indicativo de una significación estadística. Los análisis se realizaron con el programa JMP Pro 14 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos) y el programa R versión 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES. De los 1800 pacientes, 402 (22,3%) fueron mujeres y 1398 (77,7%) fueron

hombres. En comparación con los hombres, las mujeres eran de mayor edad y tenían unas tasas de prevalencia más elevadas de diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica, mientras que en ellas el tabaquismo era menos frecuente (tabla 1). Según los análisis realizados en el laboratorio central de hemodinámica, las mujeres tenían una carga y una complejidad de la enfermedad coronaria inferiores a las de los hombres, que se ponía de manifiesto en la puntuación SYNTAX ($27,0 \pm 12,2$ frente a $29,2 \pm 11,1$; $p = 0,001$) (tabla 1). Las mujeres fueron tratadas con una longitud total de *stent* menor en el grupo de ICP y con un menor número de conductos en el grupo de CABG, en comparación con los hombres, si bien las tasas de revascularización completa no mostraron diferencias significativas entre hombres y mujeres (tabla 2). El tratamiento médico al alta fue similar en los dos sexos (tabla 2). A los 5 años, el uso de un tratamiento con estatinas fue mayor en los hombres que en las mujeres (tabla 2).

RESULTADOS CLÍNICOS SEGÚN EL SEXO. Las mujeres presentaron una tasa bruta de mortalidad por cualquier causa a los 10 años superior a la de los hombres (32,8% frente a 24,7%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,002$) (figura 1A). La duración del seguimiento para la supervivencia a 10 años, para cuyo cálculo se excluyen los pacientes que fallecieron antes de los 10 años, se presenta en la figura 1 del suplemento. La tasa bruta de mortalidad por cualquier causa a los 5 años no mostró diferencias significativas entre las mujeres y los hombres (15,1% frente a 12,3%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,136$) (figura 1A), y la diferencia significativa existente a los 10 años se debía principalmente a una tasa de mortalidad superior entre los 5 y los 10 años en las mujeres tratadas con CABG en comparación con las tratadas con ICP (20,8% frente a 14,1%, respectivamente; prueba de orden logarítmico, $p = 0,004$) (figura 1B y 1C). Sin embargo, tras aplicar un ajuste respecto a las características basales, el sexo femenino no fue un factor predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa a los 10 años (HR ajustada: 1,02; IC del 95%: 0,76 a 1,36; $p = 0,915$) (figura 2).

ASOCIACIÓN DEL SEXO CON LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO. Con el empleo de una asignación aleatoria, no hubo diferencias significativas de las características iniciales entre el grupo de ICP y el grupo de CABG en ninguno de los dos sexos (tabla 1 del suplemento). En las mujeres, la tasa de mortalidad fue significativamente superior con la ICP en comparación con la CABG a los 5 años (19,3% frente a 10,3%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,010$) pero no hubo diferencias a los 10 años (33,0% frente a 32,5%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,600$) (figura 3A). En los hombres, la tasa de mortalidad a los 5 años fue similar con la ICP y la CABG (12,4% frente a

TABLA 1 Características iniciales según el sexo

	Mujeres, total (n = 402)	Hombres, total (n = 1398)	Valor de p para el total de mujeres frente al total de hombres	Mujeres ICP (n = 213)	Hombres ICP (n = 690)	Valor de p para las mujeres con ICP frente a los hombres con ICP	Mujeres CABG (n = 189)	Hombres CABG (n = 708)	Valor de p para las mujeres con CABG frente a los hombres con CABG
Edad, años	68,1 ± 9,6	64,2 ± 9,6	< 0,001	68,3 ± 9,2	64,3 ± 9,6	< 0,001	67,9 ± 10,0	64,2 ± 9,6	< 0,001
Índice de masa corporal, kg/m ²	28,3 ± 5,6	27,9 ± 4,4	0,200	28,3 ± 5,7	28,0 ± 4,5	0,481	28,3 ± 5,6	27,8 ± 4,2	0,279
Diabetes	32,6 (131)	23,0 (321)	< 0,001	30,1 (66)	23,9 (165)	0,048	34,4 (65)	22,0 (156)	0,001
Tratamiento con insulina	13,7 (55)	9,1 (127)	0,009	12,2 (26)	9,1 (63)	0,190	15,3 (29)	9,0 (64)	0,015
Síndrome metabólico	59,8 (192)	41,7 (464)	< 0,001	60,7 (108)	41,3 (231)	< 0,001	58,7 (84)	42,1 (233)	0,001
Hipertensión	70,7 (284)	65,2 (912)	0,048	74,2 (158)	67,3 (464)	0,063	66,7 (126)	63,3 (448)	0,443
Dislipidemia	78,9 (314)	77,7 (1077)	0,632	78,2 (165)	78,8 (540)	0,848	79,7 (149)	76,5 (537)	0,379
Tabaquismo actual	15,8 (63)	21,5 (300)	0,011	13,6 (29)	20,0 (138)	0,043	18,2 (34)	23,0 (162)	0,165
IM previo	29,5 (117)	33,8 (468)	0,115	30,8 (65)	32,3 (220)	0,736	28,0 (52)	35,4 (248)	0,067
Enfermedad cerebrovascular previa	16,3 (65)	13,5 (188)	0,166	16,4 (35)	12,2 (84)	0,132	16,1 (30)	14,8 (104)	0,646
Ictus previo	3,0 (12)	4,8 (66)	0,164	3,8 (8)	3,9 (27)	1,000	2,1 (4)	5,6 (39)	0,055
AIT previo	4,5 (18)	4,7 (66)	1,000	3,8 (8)	4,5 (31)	0,847	5,4 (10)	5,0 (35)	0,851
Arteriopatía carotídea previa	11,0 (44)	7,4 (104)	0,003	11,7 (25)	7,0 (48)	0,031	10,1 (19)	7,9 (56)	0,374
Enfermedad vascular periférica	11,2 (45)	9,4 (132)	0,297	11,7 (25)	8,3 (57)	0,134	10,6 (20)	10,6 (75)	1,000
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10,2 (41)	8,1 (113)	0,189	9,4 (20)	7,4 (51)	0,382	11,1 (21)	8,8 (62)	0,324
Enfermedad renal crónica	33,3 (119)	15,4 (197)	< 0,001	31,3 (62)	16,1 (105)	< 0,001	35,9 (57)	14,7 (92)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina, ml/min	73,9 ± 28,0	89,5 ± 33,1	< 0,001	73,0 ± 26,9	90,8 ± 37,0	< 0,001	75,0 ± 30,6	88,2 ± 28,5	< 0,001
FEVI, %	58,7 ± 12,5	58,6 ± 13,2	0,881	59,6 ± 12,3	58,9 ± 13,1	0,543	57,8 ± 12,6	58,4 ± 13,3	0,641
Insuficiencia cardiaca congestiva	5,6 (22)	4,4 (61)	0,343	6,6 (14)	3,2 (22)	0,042	4,4 (8)	5,6 (39)	0,584
Forma de presentación clínica			0,010			0,168			0,046
Isquemia silente	11,0 (44)	15,5 (216)		11,7 (25)	14,8 (102)		10,1 (19)	16,1 (114)	
Angina estable	55,5 (223)	57,5 (804)		54,5 (116)	57,7 (398)		56,6 (107)	57,3 (406)	
Angina inestable	33,6 (135)	27,0 (378)		33,8 (72)	27,5 (190)		33,3 (63)	26,6 (188)	
EuroSCORE	5,3 ± 2,7	3,3 ± 2,5	< 0,001	5,3 ± 2,6	3,3 ± 2,4	< 0,001	5,3 ± 2,7	3,4 ± 2,5	< 0,001
Puntuación de Parsonnet	11,9 ± 7,6	7,5 ± 6,3	< 0,001	11,9 ± 7,9	7,5 ± 6,3	< 0,001	11,9 ± 7,2	7,5 ± 6,4	< 0,001
Tipo de enfermedad			0,002			0,013			0,054
E3V	54,0 (217)	62,8 (878)		53,1 (113)	62,8 (433)		55,0 (104)	62,9 (445)	
TCI	46,0 (185)	37,2 (520)		47,0 (100)	37,3 (257)		45,0 (85)	37,2 (263)	
TCI solamente	8,2 (33)	4,2 (58)		6,1 (13)	4,2 (29)		10,6 (20)	4,1 (29)	
TCI + E1V	9,7 (39)	7,1 (99)		9,9 (21)	6,7 (46)		9,5 (18)	7,5 (53)	
TCI + E2V	13,4 (54)	11,7 (164)		14,6 (31)	11,7 (81)		12,2 (23)	11,7 (83)	
TCI + E3V	14,7 (59)	14,2 (199)		16,4 (35)	14,6 (101)		12,7 (24)	13,9 (98)	
Número de lesiones	4 (3-5)	4 (3-6)	< 0,001	4 (3-5)	4 (3-6)	< 0,001	4 (3-5)	4 (3-6)	< 0,001
Puntuación SYNTAX	27,0 ± 12,2	29,2 ± 11,1	0,001	26,5 ± 11,9	29,0 ± 11,3	0,008	27,6 ± 12,5	29,5 ± 11,0	0,067
Tercil de puntuación SYNTAX			0,005			0,069			0,062
Bajo (0-22)	38,5 (154)	30,2 (420)		39,0 (83)	31,5 (216)		38,0 (71)	29,0 (204)	
Intermedio (23-32)	32,5 (130)	34,6 (480)		34,3 (73)	34,6 (237)		30,5 (57)	34,6 (243)	
Alto (≥ 33)	29,0 (116)	35,2 (489)		26,8 (57)	34,0 (233)		31,6 (59)	36,4 (256)	
Cualquier oclusión total	18,1 (72)	24,7 (343)	0,006	19,4 (41)	25,7 (176)	0,067	16,6 (31)	23,8 (167)	0,038
Cualquier bifurcación	66,8 (266)	74,4 (1034)	0,003	66,4 (140)	74,2 (509)	0,028	67,4 (126)	74,7 (525)	0,051

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

E1V = enfermedad de 1 vaso; E2V = enfermedad de 2 vasos; E3V = enfermedad de 3 vasos; CABG = cirugía de revascularización coronaria; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; TCI = tronco coronario izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; SYNTAX = Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery; AIT = accidente isquémico transitorio.

12,3%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,957$) (**figura 3B**) y tendió a ser superior con la ICP a los 10 años (27,0% frente a 22,5%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,082$). El efecto relativo del tratamiento con la ICP en comparación con el de la CABG sobre la mortalidad a 10 años no mostró diferencias entre los dos sexos (HR ajustada en las mujeres: 0,90 [IC del 95%: 0,54 a 1,51;

$p = 0,698$]; HR ajustada en los hombres: 0,76 [IC del 95%: 0,56 a 1,02; $p = 0,069$]; p para la interacción = 0,952) a diferencia del efecto significativo específico según el sexo que se observó a los 5 años (HR ajustada en las mujeres: 0,38 [IC del 95%: 0,17 a 0,87; $p = 0,022$]; HR ajustada en los hombres: 0,85 [IC del 95%: 0,55 a 1,33; $p = 0,486$]; p para la interacción = 0,025) (**figura 4**).

TABLA 2 Intervención y tratamiento médico según el sexo

	Mujeres, total (n = 402)	Hombres, total (n = 1398)	Valor de p para el total de mujeres frente al total de hombres	Mujeres ICP (n = 213)	Hombres ICP (n = 690)	Valor de p para las mujeres con ICP frente a los hombres con ICP	Mujeres CABG (n = 189)	Hombres CABG (n = 708)	Valor de p para las mujeres con CABG frente a los hombres con CABG
Intervención									
Número de stents	—	—	—	4 (3-6)	5 (3-6)	0,075	—	—	—
Longitud total del stent por paciente	—	—	—	79,5 ± 44,0	88,5 ± 48,9	0,013	—	—	—
Número de puentes	—	—	—	—	—	—	3 (2-3)	3 (2-3)	0,001
Número de puentes arteriales	—	—	—	—	—	—	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0,001
Número de puentes venosos	—	—	—	—	—	—	1 (1-2)	1 (1-2)	0,554
CABG sin bomba extracorpórea	—	—	—	—	—	—	17,1 (30)	14,5 (98)	0,406
Revascularización completa	62,2 (242)	59,3 (816)	0,319	62,4 (131)	55,0 (337)	0,067	62,0 (111)	63,5 (439)	0,728
Tratamiento médico al alta*									
Cualquier tratamiento antiagregante plaquetario	96,3 (364)	96,6 (1319)	0,754	100,0 (204)	99,9 (681)	1,000	92,0 (160)	93,3 (638)	0,509
Ácido acetilsalicílico	92,6 (350)	93,9 (1283)	0,342	97,1 (198)	97,5 (665)	0,802	87,4 (152)	90,4 (618)	0,263
Tienopiridina	61,6 (233)	58,9 (804)	0,344	97,6 (199)	98,0 (668)	0,783	19,5 (34)	19,9 (136)	1,000
Estatinas	82,3 (311)	81,6 (1114)	0,822	84,8 (173)	88,6 (604)	0,181	79,3 (138)	74,6 (510)	0,201
Betabloqueante	81,8 (309)	80,8 (1103)	0,711	80,9 (165)	82,6 (563)	0,603	82,8 (144)	79,0 (540)	0,292
Inhibidor de la ECA o ARA	64,0 (242)	58,6 (800)	0,058	72,1 (147)	66,4 (453)	0,147	54,6 (95)	50,7 (347)	0,396
Tratamiento médico a 5 años									
Cualquier tratamiento antiagregante plaquetario	89,3 (276)	90,6 (1054)	0,515	94,6 (156)	92,1 (545)	0,317	83,3 (120)	89,1 (509)	0,063
Ácido acetilsalicílico	80,6 (249)	84,4 (982)	0,119	86,1 (142)	84,5 (500)	0,713	74,3 (107)	84,4 (482)	0,007
Tienopiridina	25,2 (78)	20,8 (242)	0,103	31,5 (52)	31,1 (184)	0,925	18,1 (26)	10,2 (58)	0,013
Estatinas	79,9 (247)	85,0 (988)	0,037	81,2 (134)	84,0 (497)	0,409	78,5 (113)	86,0 (491)	0,029
Betabloqueante	77,4 (239)	73,0 (849)	0,126	78,8 (130)	73,5 (435)	0,189	75,7 (109)	72,5 (414)	0,463
Inhibidor de la ECA o ARA	71,8 (222)	70,9 (825)	0,778	72,7 (120)	70,8 (419)	0,698	70,8 (102)	71,1 (406)	1,000

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), media ± DE o % (n). * Se excluyeron los pacientes que fallecieron antes del alta.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

EVITACIÓN DE LA MUERTE MÁS TEMPRANA Y AÑOS DE VIDA SALVADOS POR LA ICP EN COMPARACIÓN CON LA CABG. La media del tiempo de supervivencia en las mujeres tras la intervención índice de cualificación para el estudio hasta los 10 años fue de 8,16 años (IC del 95%: 7,72 a 8,59 años) en el grupo de ICP y de 8,67 años (IC del 95%: 8,30 a 9,03 años) en el grupo de CABG, y el empleo de la CABG salvó 0,51 años de vida (IC del 95%: -0,05 a 1,08 años de vida; $p = 0,077$) en comparación con la ICP ([tabla 3](#)). En los hombres, la media de tiempo de supervivencia hasta los 10 años fue de 8,71 años (IC del 95%: 8,51 a 8,91 años) en el grupo de ICP y de 8,80 años (IC del 95%: 8,61 a 9,00 años) en el grupo de CABG, y la diferencia de tiempo de supervivencia entre las 2 estrategias de revascularización fue de 0,09 años (IC del 95%: -0,19 a 0,37 años; $p = 0,521$) ([tabla 3](#)).

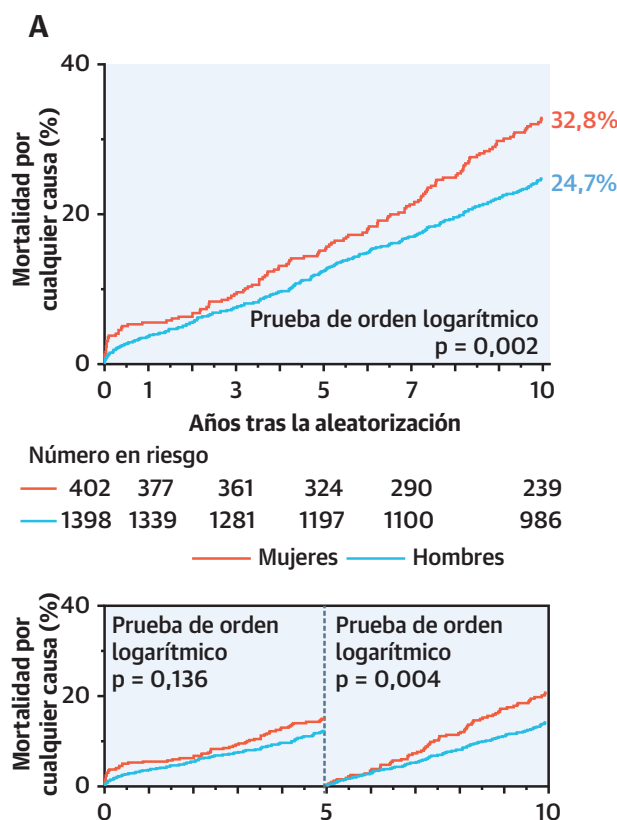
La puntuación SYNTAX II de los pacientes que fallecieron en los primeros 5 años fue mayor que la de los pacientes que fallecieron entre los 5 y los 10 años después de la CABG en los hombres ($41,2 \pm 10,1$ frente a $34,5 \pm 11,2$; $p = 0,004$) ([tabla 2 del suplemento](#)). La prescripción de ácido acetilsalicílico fue mayor en los hombres que fallecieron a los 5 a 10 años de la CABG en comparación con

los que murieron en los primeros 5 años ([tabla 3 del suplemento](#)). La media de edad en el momento de la inclusión en el estudio, tanto en las mujeres que fallecieron entre los 5 y los 10 años como en las que fallecieron en los primeros 5 años después de la CABG fue superior a los 70 años ($71,1 \pm 10,0$ y $71,5 \pm 8,4$ años, respectivamente). La puntuación SYNTAX II fue similar en las mujeres que fallecieron entre los 5 y los 10 años y en las que murieron en los 5 primeros años después de la CABG ($31,8 \pm 10,7$ frente a $31,6 \pm 8,4$; $p = 0,946$) ([tabla 4 del suplemento](#)). Por lo que respecta a la intervención y el tratamiento médico al alta, no hubo diferencias significativas entre las mujeres que fallecieron entre 5 y 10 años después de la CABG y las que murieron en los primeros 5 años ([tabla 5 del suplemento](#)).

DISCUSIÓN

En este análisis especificado *a priori* del estudio SYNTAXES, se analizó la asociación entre el sexo y la mortalidad a 10 años. Se investigó también la influencia del sexo en el efecto del tratamiento, comparando la ICP con la CABG. Se resumen a continuación los principales resultados:

FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad por cualquier causa a los 10 años, según la estrategia de tratamiento



(A) Cohorte global según el sexo. (B) Mujeres y hombres del grupo de intervención coronaria percutánea (ICP). (C) Mujeres y hombres del grupo de cirugía de revascularización coronaria (CABG).

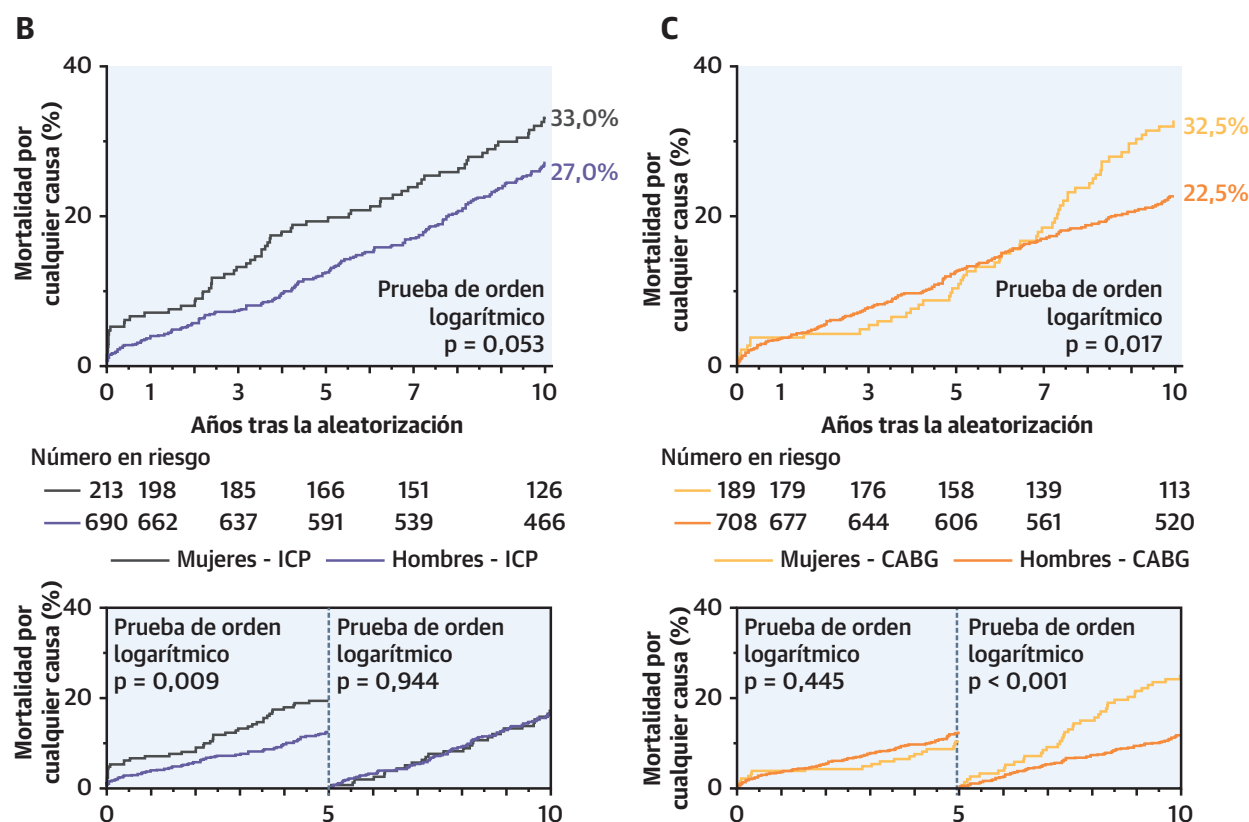
Continúa en la página siguiente.

1) las mujeres presentaron una tasa bruta de mortalidad por cualquier causa a los 10 años de la revascularización superior a la de los hombres; 2) aunque las mujeres tenían una prevalencia de comorbilidades superior, su carga y complejidad de la enfermedad coronaria, expresadas en la puntuación SYNTAX, fue inferior a la de los hombres; 3) el sexo femenino no fue un factor de riesgo predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad a 10 años tras aplicar un ajuste respecto a las características basales; 4) tanto en las mujeres como en los hombres, la mortalidad tendió a ser inferior después de la CABG en comparación con la ICP, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas; y 5) la interacción entre el sexo y el tratamiento con ICP o CABG que se observó en el seguimiento de 5 años, dejó de estar presente a los 10 años.

ASOCIACIÓN DEL SEXO CON LA MORTALIDAD. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que las mujeres con EC tienen una tasa de mortalidad superior a la de los hombres, y las razones más frecuentes son que las mujeres tienen una edad más avanzada y presentan ma-

yores comorbilidades (2,12). Sin embargo, este aumento del riesgo dejó de ser significativo tras un ajuste respecto a los factores de confusión, a pesar de que no fuera posible corregir las diferencias intrínsecas existentes en los factores genéticos y hormonales entre los dos sexos (12,13). En muchos ensayos en los que se incluyó a pacientes de alto riesgo con una enfermedad de múltiples vasos y/o del TCI, las tasas brutas de mortalidad a largo plazo (más de 5 años) han sido también más altas en las mujeres que en los hombres (3,4,6,14).

En el presente estudio, las mujeres fueron de mayor edad y tenían más factores de riesgo adverso, como diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica; sin embargo, también presentaban una complejidad anatómica coronaria menor que la de los hombres. Esta paradoja de una mayor prevalencia de factores de riesgo junto con una menor complejidad y carga aterosclerótica en las mujeres se ha confirmado en varios estudios como el EXCEL (*Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) trial (15,16). Aunque las razones no se conocen

FIGURA 1 Continuación**FIGURA 2** Asociación entre sexo y mortalidad por cualquier causa según la estrategia de tratamiento

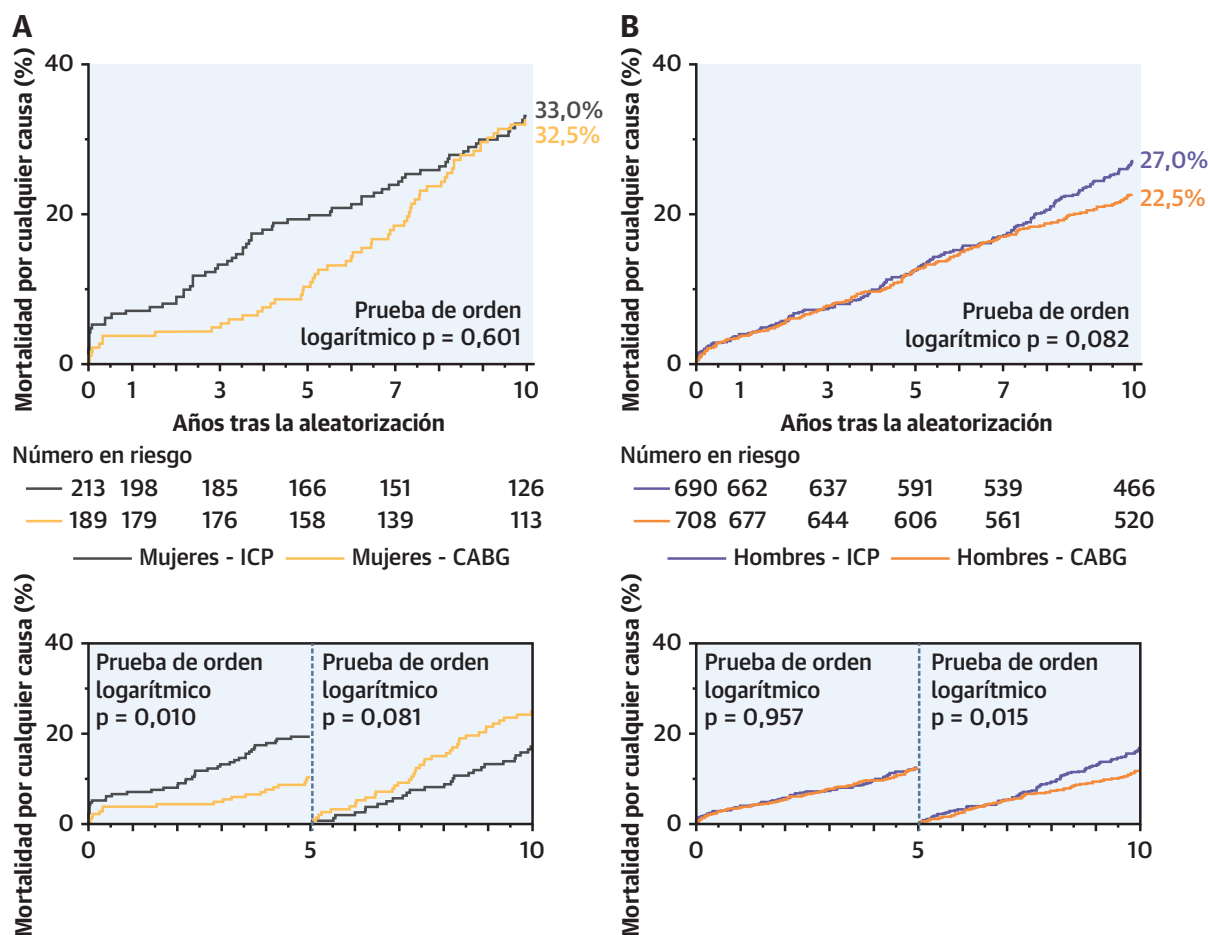
	Mujeres (n = 402)	Hombres (n = 1398)	HR no ajustada (IC del 95%)	Valor de p	HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p
A los 5 años						
Global	15,1 (60)	12,3 (171)	1,25 (0,93-1,68)	0,137	0,96 (0,63-1,47)	0,855
Grupo de ICP	19,3 (41)	12,4 (85)	1,64 (1,13-2,38)	0,009	1,79 (1,04-3,10)	0,036
Grupo de CABG	10,3 (19)	12,3 (86)	0,82 (0,50-1,35)	0,446	0,46 (0,21-1,00)	0,051
A los 10 años						
Global	32,8 (125)	24,7 (335)	1,38 (1,13-1,70)	0,002	1,02 (0,76-1,36)	0,915
Grupo de ICP	33,0 (68)	27,0 (180)	1,32 (1,00-1,74)	0,053	1,11 (0,75-1,63)	0,614
Grupo de CABG	32,5 (57)	22,5 (155)	1,45 (1,07-1,96)	0,017	0,96 (0,61-1,50)	0,860

0,2 0,5 1 2

Favorable a las mujeres Favorable a los hombres

Los datos se presentan en forma de porcentajes basados en las estimaciones de Kaplan-Meier (número de muertes). Hazard ratio (HR) para las mujeres frente a los hombres. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la figura 1.

FIGURA 3 Curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad por cualquier causa a los 10 años en las mujeres y los hombres

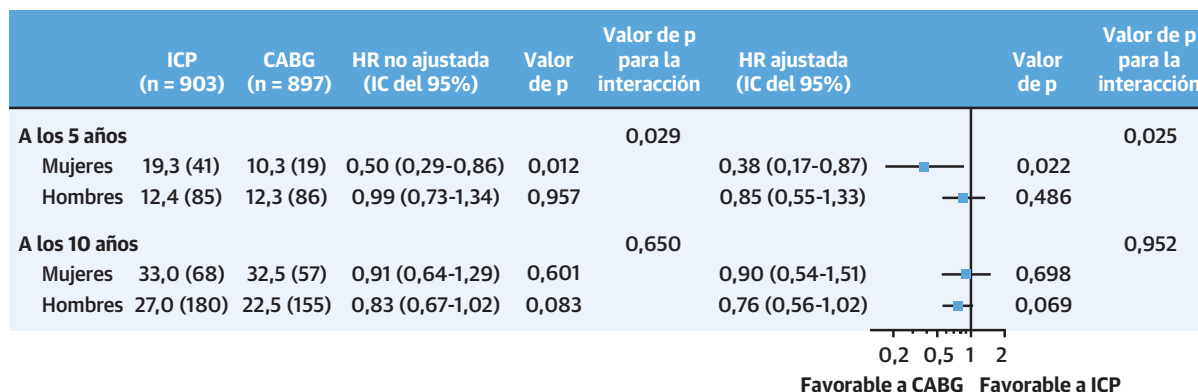


(A) Grupos de tratamiento con ICP y con CABG en las mujeres. (B) Grupos de tratamiento con ICP y con CABG en los hombres. Abreviaturas como en la figura 1.

por completo, se han propuesto como posibles explicaciones las diferencias en factores genéticos y hormonales y en el tamaño de las arterias coronarias (17). En el estudio SYNTAXES, la tasa de mortalidad bruta a 10 años fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres; sin embargo, esta diferencia dejó de observarse tras aplicar un ajuste respecto a los factores de riesgo y la complejidad anatómica coronaria. En consecuencia, el sexo femenino no fue de por sí un factor de riesgo independiente por lo que respecta a la mortalidad a 10 años.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO SEGÚN EL SEXO. En el estudio SYNTAXES, no hubo una diferencia significativa en las tasas de mortalidad entre los grupos de ICP y de CABG a los 10 años (7). En el seguimiento de 4 años realizado en el ensayo SYNTAX, el sexo femenino se asoció a una disminución de la mortalidad tras el CABG en comparación con la ICP, mientras que las tasas de mortalidad tras la ICP y la CABG no fueron diferentes en los hombres (5). Dado que había una interacción significativa entre sexo y tratamien-

to, en la puntuación SYNTAX II se incluyó el sexo del paciente. Sin embargo, en los ensayos EXCEL, FREEDOM (*Comparison of Two Treatments for Multivessel Coronary Artery Disease in Individuals With Diabetes*) y BEST (*Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease*) y en otros metanálisis, el efecto del tratamiento con ICP en comparación con el de CABG en la mortalidad a los 3 a 8 años no mostró diferencias significativas entre los dos sexos (4,6,14,15). Por lo que respecta a los resultados a 10 años, en los ensayos aleatorizados BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), MASS (*Medicine, Angioplasty, or Surgery Study*) y PRECOMBAT (*Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease*), no hubo una interacción significativa del sexo con el tratamiento de ICP o CABG (18-20). De igual modo, un análisis del registro MAIN-COMPARE (*Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percuta-*

FIGURA 4 Efecto del tratamiento en la mortalidad por cualquier causa en las mujeres y los hombres

Los datos se presentan en forma de porcentajes basados en las estimaciones de Kaplan-Meier (número de muertes). HR de la CABG frente a la ICP. Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

neous Coronary Angioplasty versus Surgical Revascularization) no mostró una interacción significativa del sexo con las estrategias de tratamiento (ICP con *stent* farmacológico frente a CABG), si bien sí se observó una interacción significativa del sexo con la ICP mediante *stents* metálicos sin recubrimiento frente a la CABG (21). En el estudio SYNTAXES, el beneficio significativo de la CABG en cuanto a la mortalidad observado en las mujeres a los 5 años desapareció a los 10 años, y los años de vida salvados hasta los 10 años con la CABG en comparación con la ICP fueron 0,51 (IC del 95%: -0,05 a 1,08; $p = 0,077$), mientras que el beneficio de mortalidad de la CABG en los hombres tan solo se apreció después de los 5 años. Es de destacar que la interacción entre sexo y tratamiento observada a los 5 años dejó de observarse a los 10 años (ilustración central).

EVITACIÓN DE LA MUERTE MÁS TEMPRANA Y AÑOS DE VIDA SALVADOS POR LA ICP EN COMPARACIÓN CON LA CABG. La elevada tasa de mortalidad después de los 5 años tras el tratamiento con CABG en las mujeres es la principal responsable de la interacción no significativa entre sexo y tratamiento a los 10 años. Un análisis de las características iniciales de las mujeres en función del punto temporal en el que se producía la muerte después de la CABG puso de manifiesto que, en el momento de la inclusión, la media de edad de las mujeres que fallecieron entre 5 y 10 años después de la CABG fue significativa-

mente mayor en las que continuaban con vida en el seguimiento realizado a los 10 años ($71,1 \pm 10,0$ años frente a $66,4 \pm 10,1$ años, respectivamente; $p = 0,014$) (tabla 4 del suplemento). Aunque no se dispuso de información sobre las causas de la muerte en el presente estudio, parece plausible que los pacientes con una EC compleja fallezcan antes de la edad de 80 años. En el registro SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies), la tasa de mortalidad por año en las mujeres de edad ≤ 50 años tratadas con CABG fue casi siempre fija y constante en los 10 años siguientes (22). En el ensayo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), se estudió a pacientes con una EC y una fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$ y se les asignó aleatoriamente la CABG junto con un tratamiento médico optimizado o el tratamiento médico optimizado solo. La media de edad de las mujeres en el momento de la inclusión fue de 63,4 años, es decir, casi 5 años menos que la de las del ensayo SYNTAX ($68,1 \pm 9,6$ años), y la tasa de mortalidad entre 5 y 10 años después de la CABG fue, paradójicamente inferior que la observada en los 5 primeros años (23). Así pues, una de las razones de la elevada tasa de mortalidad después de los 5 años en las mujeres tratadas con CABG en el estudio SYNTAXES podría ser la mayor edad en el momento de la inclusión.

TABLA 3 Media de tiempo de supervivencia tras la ICP o la CABG hasta los 10 años

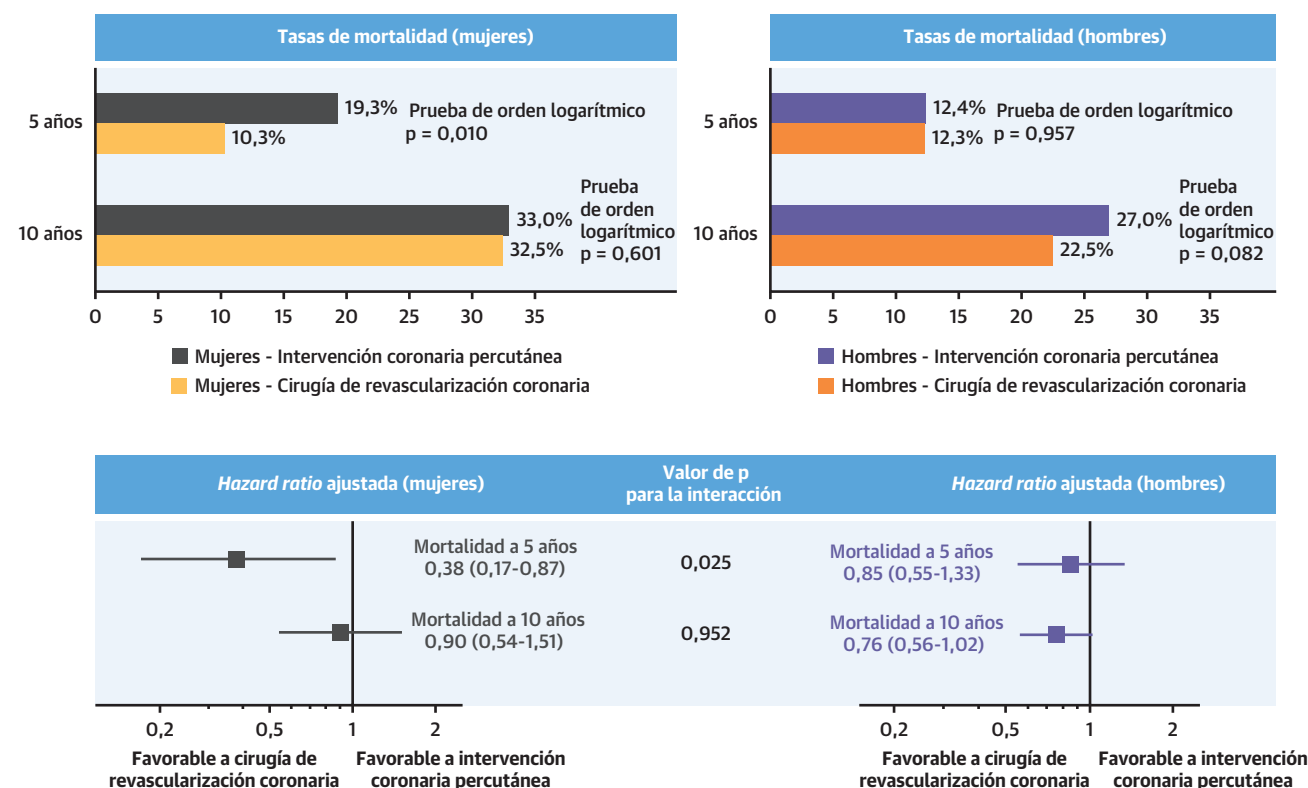
	ICP	CABG	Diferencia, CABG respecto a la ICP	Valor de p
Mujeres	8,16 (7,72 a 8,59)	8,67 (8,30 a 9,03)	0,51 (-0,05 a 1,08)	0,077
Hombres	8,71 (8,51 a 8,91)	8,80 (8,61 a 9,00)	0,09 (-0,19 a 0,37)	0,521

Los valores corresponden a años (intervalo de confianza del 95%).

Abreviaturas como en la tabla 1.

¿DEBE MODIFICARSE LA PUNTUACIÓN SYNTAX II? La puntuación SYNTAX II se elaboró para mejorar la toma de decisiones respecto al uso de ICP o CABG y para proporcionar a los equipos médicos-quirúrgicos una evaluación del riesgo individual de mortalidad por cualquier causa a los 4 años en los pacientes con una EC compleja (5). En el presente estudio, la puntuación SYNTAX II de los hombres que fallecieron en los primeros 5 años fue mayor que la de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Influencia de la estrategia de revascularización en la mortalidad por cualquier causa en mujeres y hombres



Hara, H, et al, J Am Coll Cardiol, 2020;76(8):889-99

(Arriba) Tasas de mortalidad. (Abajo) Valores de hazard ratio ajustada para la mortalidad.

los que fallecieron entre los 5 y los 10 años después de la CABG ($41,2 \pm 10,1$ frente a $34,5 \pm 11,2$; $p = 0,004$) (tabla 2 del suplemento), observación que parece lógica. En cambio, la puntuación SYNTAX II fue similar en las mujeres que fallecieron entre los 5 y los 10 años y en las que murieron en los 5 primeros años después de la CABG ($31,8 \pm 10,7$ frente a $31,6 \pm 8,4$; $p = 0,946$) (tabla 4 del suplemento). Teniendo en cuenta el hecho de que no hubo diferencias significativas en cuanto a la intervención y el tratamiento médico al alta entre las mujeres que fallecieron entre 5 y 10 años después de la CABG y las que murieron en los primeros 5 años (tabla 5 del suplemento), era improbable que hubiera unas puntuaciones de predicción del riesgo similares en estas dos poblaciones.

En el modelo de la puntuación SYNTAX II, las mujeres tienen una tasa de mortalidad predicha con la CABG inferior a la de los hombres, que se basa en los resultados a 4 años del ensayo SYNTAX. En el estudio SYNTAXES, la interacción entre sexo y tratamiento dejó de observarse a los 10 años, lo cual parece indicar que la puntuación SYNTAX II debiera reevaluarse por lo que respecta a la predicción de la mortalidad por cualquier causa a los

10 años. El hecho de que la puntuación SYNTAX II fuera similar en las mujeres tratadas con CABG que fallecieron entre 5 y 10 años después de la intervención y las que murieron en los 5 primeros años sugiere también la necesidad de una reevaluación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, aunque el presente estudio se especificó *a priori* en el protocolo, todos los resultados presentados deben interpretarse como generadores de hipótesis debido a las limitaciones inherentes a los análisis de subgrupos, incluida la de multiplicidad de análisis (24).

En segundo lugar, el ensayo SYNTAX se llevó a cabo entre los años 2005 y 2007, con un uso predominante de los stents liberadores de paclitaxel de primera generación para el tratamiento con ICP, y ello puede limitar la posibilidad de generalización de nuestros resultados a la práctica clínica actual. Sin embargo, es inevitable que lo observado en datos de seguimiento a largo plazo se base en una tecnología antigua, y la evidencia relativa a la tecnología actual tan solo puede obtenerse en estudios de seguimiento a corto plazo.

En tercer lugar, el estudio SYNTAXES se realizó para evaluar la supervivencia hasta los 10 años y su criterio de valoración fue únicamente el de la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, el estudio SYNTAXES proporciona los primeros datos aleatorizados que se han obtenido de forma meticulosa y alcanzó una tasa elevada de seguimiento del 93,8% por lo que respecta a la mortalidad a 10 años (1689 de 1800 pacientes incluidos) (7).

Por último, teniendo en cuenta el número relativamente bajo de mujeres incluidas en el estudio SYNTAXES, las diferencias entre el efecto de los tratamientos de ICP y CABG según el sexo deberán investigarse en futuros ensayos y en series de datos agrupadas retrospectivas más grandes.

CONCLUSIONES

El sexo femenino no es un factor predictivo independiente para la mortalidad por cualquier causa a los 10 años en los pacientes con una enfermedad de 3 vasos y/o del TCI tratados con ICP o con CABG. El beneficio neto de la CABG en cuanto a la supervivencia que se observó a los 5 años en las mujeres desapareció a los 10 años, mientras que el beneficio de la CABG en cuanto a la mortalidad en los hombres tan solo se apreció después de los 5 años. Es de

destacar que la interacción entre sexo y tratamiento con ICP o con CABG que se observó a los 5 años dejó de estar presente a los 10 años.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Patrick W. Serruys, National University of Ireland, Galway, University Road, Galway H91 TK33, Irlanda. Correo electrónico: patrick.w.j.c.serruys@gmail.com.

PERSPECTIVAS

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

La diferencia de supervivencia entre hombres y mujeres tratados con ICP o CABG que se pone de manifiesto después de 5 años desaparece al llegar a los 10 años.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para esclarecer los factores responsables de las diferencias de la supervivencia temprana tras una revascularización coronaria en función del sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang WT, James SK, Wang TY. A review of sex-specific benefits and risks of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38:165-71.
- Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease. *Heart* 2016; 102:1142-9.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-7.
- Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939-48.
- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639-50.
- Sotomi Y, Onuma Y, Cavalcante R, et al. Geographical difference of the interaction of sex with treatment strategy in patients with multivessel disease and left main disease: a metaanalysis from SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease), and BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease) randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005027.
- Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019;394: 1325-34.
- Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-204.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360: 961-72.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381: 629-38.
- Tian L, Zhao L, Wei LJ. Predicting the restricted mean event time with the subject's baseline covariates in survival analysis. *Biostatistics* 2014; 15:222-33.
- Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, et al. Association of sex with outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;5: 1-10.
- Anderson ML, Peterson ED, Brennan JM, et al. Short- and long-term outcomes of coronary stenting in women versus men: results from the National Cardiovascular Data Registry Centers for Medicare & Medicaid services cohort. *Circulation* 2012;126:2190-9.
- Farkouh ME, Domanski M, Dargas GD, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629-38.
- Serruys PW, Cavalcante R, Collet C, et al. Outcomes after coronary stenting or bypass surgery for men and women with unprotected left main disease: the EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018;11:1234-43.
- Ten Haaf ME, Rijndertse M, Cheng JM, et al. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention* 2017;13:320-8.
- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004437.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122:949-57.

19. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-6.
20. Park D-W, Ahn J-M, Park H, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation* 2020;141: 1437-46.
21. Park DW, Ahn JM, Yun SC, et al. 10-Year outcomes of stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2813-22.
22. Dalen M, Nielsen S, Ivert T, Holzmänn MJ, Sartipy U. Coronary artery bypass grafting in women 50 years or younger. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013211.
23. Pina IL, Zheng Q, She L, et al. Sex difference in patients with ischemic heart failure undergoing surgical revascularization: results from the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2018;137: 771-80.
24. Li G, Taljaard M, Van den Heuvel ER, et al. An introduction to multiplicity issues in clinical trials: the what, why, when and how. *Int J Epidemiol* 2017;46:746-55.

PALABRAS CLAVE CABG, ICP, sexo, supervivencia, SYNTAX

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y una figura complementaria en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Diferencias clínicas y estadísticas en la mortalidad a largo plazo por sexo después de revascularización coronaria



Gabriela Borrayo Sánchez

Gabriela Borrayo Sánchez, MD^a, Ana Elena Ancona Vadillo, MD^b

La revascularización en pacientes con enfermedad de múltiples vasos severa, incluyendo la enfermedad del tronco coronario izquierdo, tradicionalmente tratada con cirugía, en la actualidad puede tratarse con ICP (Intervención Coronaria Percutánea); con resultados similares para el punto combinado de muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio a los 5 años para Cirugía de Revascularización Coronaria (CRC) e ICP (19.2% contra 22.0%; $p=0.13$) (1). Sin embargo en presencia de diabetes y enfermedad arterial coronaria multivaso, la CRC sigue siendo la estrategia de tratamiento recomendada (2), ya que se asocia a mayor tasa de mortalidad a los 8 años en el grupo de ICP comparado con el grupo de CRC (24.3% frente a 18.3%, $p=0.010$) (3). Este beneficio de la CRC en la mortalidad sobre la ICP en pacientes con enfermedad multivaso, particularmente aquellos con diabetes y mayor complejidad coronaria se replicó en otro estudio (4).

¿EXISTEN DIFERENCIAS POR SEXO CUANDO SE TOMA LA DECISIÓN ENTRE ICP COMPARADO CON CRC?

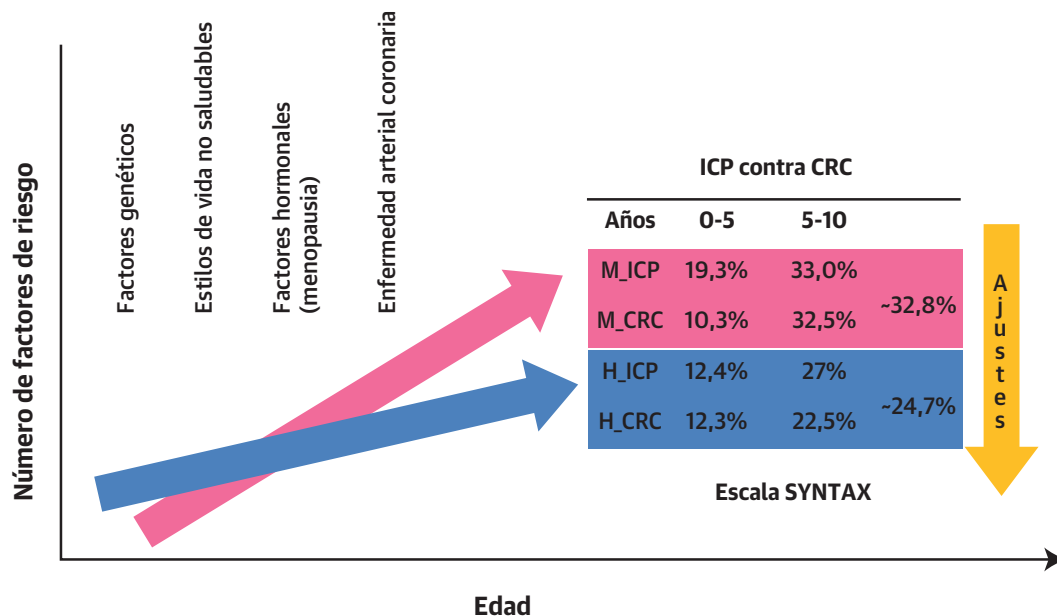
En enfermedad coronaria severa de tres vasos incluyendo enfermedad del tronco coronario izquierdo fue estudiada en el sub análisis del estudio SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival), por Hara et al (5), con un enfoque en evaluar las diferencias de sexo en la mortalidad por todas las causas posterior a la revascularización coronaria compleja en un seguimiento a 10 años. Derivado de los hallazgos a 5 años del estudio SYNTAX, en el cual se identificó peor pronóstico en las mujeres. El objetivo fue evaluar el impacto del sexo en la mortalidad y su interacción con el tipo de tratamiento a 10 años. Se incluyeron 1.800

pacientes, 402 (22,3%) mujeres y 1398 (77,7%) hombres. En la población estudiada se observó mayor edad en las mujeres (68.1 ± 9.6 contra 64.2 ± 9.6 años, $p<0.001$) y mayor frecuencia de factores de riesgo como diabetes mellitus (32,6% contra 23,0 %, $p=0.001$), hipertensión arterial (70,7% contra 65,2%, $p=0.048$), síndrome metabólico (59,8% contra 41,7%, $p<0.001$), insuficiencia renal crónica (33,3% contra 25,4%, $p=0.001$) en mujeres que en hombres. Sin embargo paradójicamente se observó menor escala de SYNTAX en mujeres (27.0 ± 12.2 frente a 29.2 ± 11.1 ; $p=0.001$) y predominó el score bajo (0-22) en las mujeres en comparación con los hombres (38,5% contra 30,2%), el intermedio (23-32) y alto (≥ 33) fueron más frecuente en hombres (32,5% contra 34,6% y 29% contra 35.2%) respectivamente ($p=0.005$).

Lo anterior toma relevancia en el tratamiento, ya que la CRC sigue siendo el estándar de atención en pacientes con enfermedad coronaria severa tomando como referencia la escala SYNTAX ("Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery") alto (>33) o intermedio (23-32) y la ICP es una alternativa aceptable con escala SYNTAX bajas (<22) o enfermedad coronaria principal izquierda (SYNTAX bajo o intermedio). Después de 5 años de seguimiento, las estimaciones de MACE ("Major Adverse Cardiovascular Events") fueron 26,9% en el grupo de CRC y 37,3% en el grupo de ICP ($p<0.0001$) (6). La puntuación mayor se relaciona con mayor mortalidad (RR 2,09; IC del 95%: 1,78 a 2,46, $p=0.00001$), así como el infarto de miocardio, los eventos cardíacos adversos graves, la revascularización repetida y la trombosis del stent (RR 1,71; IC del 95%: 1,45-2,03; $p=0.00001$; RR 2,03; IC del 95%: 1,81-2,26; $p=0.00001$; RR 1,96; IC del 95%: 1,69-2,28; $p=0.00001$; y RR 3,16, 95 % IC 2,17-4,59, $p=0.00001$,

^aComisionada al Programa "A Todo Corazón, Código Infarto", Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Presidente de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM).

^bJefa de la Clínica de Arritmias y Marcapasos. Hospital General de México, Secretaría de Salud.

FIGURA 1 Impacto de los factores de riesgo, genéticos, estilos de vida, cambios hormonales, escala SYNTAX en las estrategias de tratamiento por sexo a largo plazo y el efecto estadístico.

M: Mujeres, H: Hombres, ICP: Intervención Coronaria Percutánea, CRC: Cirugía de Revascularización Coronaria

respectivamente) (7). Se recomienda considerarlo para la decisión del tiempo de revascularización, principalmente en presencia de enfermedad del tronco coronario izquierdo (8).

En este estudio que presenta Hara et al (5), la tasa bruta de mortalidad fue mayor en mujeres (32,8% frente a 24,7%; $p=0,002$), sin diferencia en los primeros 5 años (15,1% frente a 12,3%; $p=0,136$), pero si existió diferencia durante el periodo de 5 a 10 años, siendo mayor en el grupo de mujeres con CRC (14,1% versus 20,8% $p=0,004$). Sin embargo con el análisis ajustado el sexo femenino no fue un predictor de mortalidad independiente (HR 1,02; IC 95%: 0,76 a 1,36, $p=0,915$). La mortalidad a los 10 años tendió a ser menor después de CRC que después de ICP, sin existir diferencias por sexo. La interacción observada entre sexo y tratamiento con ICP o CRC que fue observada a los 5 años ya no se presentó a los 10 años.

Aunque en el estudio SYNTAX II se incluyeron a la escala original otras variables tales como el sexo femenino, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, enfermedad del tronco coronario izquierdo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y mostraron en el seguimiento a un año mejor predicción con SYNTAX II que la cohorte de ICP SYNTAX I en los MACE (SYNTAX II 10,6% contra SYNTAX I 17,4%; HR 0,58, IC 95% 0,39-0,85, $p=0,006$); principalmente por menor incidencia de infarto de miocardio (HR 0,27, IC 95%: 0,11 a 0,70, $p=0,007$) y revascularización (HR 0,57, IC 95%: 0,37 a 0,9, $p=0,015$) tampoco encontra-

ron diferencias en la mortalidad (9), similar a lo encuentra a largo plazo Hara et al (5).

En el estudio SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival) con seguimiento a 10 años no existió diferencia significativa en la muerte por todas las causas entre la ICP utilizando stents liberadores de paclitaxel de primera generación y CRC. Sin embargo, la CRC proporcionó un beneficio de supervivencia significativo en pacientes con enfermedad de tres vasos, pero no en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda (28% ICP contra 24% CRC, RR 1,19; IC 95% 0,99-1,43], $p=0,066$) (10), por su parte Hara et al (5) encuentra beneficios relativos para la CRC en mujeres en los primeros 5 años y en hombres a los 10 años (figura 1).

Estos resultados del estudio SYNTAXES sugieren reevaluar adicionar el sexo femenino al score SYNTAX, ya que no agrega predicción significativa para mortalidad a 10 años de acuerdo a los resultados de Hara et al (5). También surge la posibilidad de un error tipo 1 (rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera) en los resultados a 4 años del estudio SYNTAX que mostró mayor mortalidad en las mujeres (11).

Sin embargo aún existe una clara discusión en este tema, ya que en mujer la enfermedad aterosclerosa se desarrolla a mayor edad y aunque podría explicar la menor severidad de la escala SYNTAX, paradójicamente existe mayor frecuencia de factores de riesgo, es decir mayor carga de enfermedad que resulta difícil de explicar; salvo

que consideremos que existen otros factores no cuantificados en la mujer como la enfermedad microvascular poco estudiada (12), además de las características genéticas, anatómicas y hormonales que no se estudiaron por Hara et al (5). Por otra parte la baja inclusión de mujeres en ensayos clínicos controlados y la pobre representatividad estadística, podría estar jugando un papel en atenuación de las diferencias por sexo; por lo que son necesarios más estudios aleatorizados y con mayor muestra para definir el im-

pacto de la enfermedad, las estrategias de tratamiento durante el seguimiento a largo plazo (**figura 1**).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Código Postal 06720. México. Teléfono 56276900 extensión 21206. Correos: gborrayos@yahoo.com.mx o gabriela.borrayo@imss.gob.mx

BIBLIOGRAFIA

1. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1820-1830. doi: 10.1056/NEJMoa1909406.
2. Neumann F, Sousa M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, et al. 2018 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40(2): 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
3. Farkouh M, Domanski M, Dangas G, Godoy L, Mack M, Siami F, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 19;73(6):629-638. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001.
4. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018 Mar 10;391(10124):939-948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9.
5. Hara H, Takahashi K, van Klaveren D, Wang R, Garg S, Ono M, et al. Sex Differences in All-Cause Mortality in the Decade Following Complex Coronary Revascularization. *JACC* 2020;73(8):889-899. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.066>
6. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary Artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
7. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7410. doi: 10.1097/MD.00000000000007410.
8. Shlofmitz E, Gagnéux P, Chen S, Dressler O, Ben-Yehuda O, Morice MC, et al. Left main coronary artery disease. Revascularization according to the SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Sep;12(9):e008007. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.008007.
9. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017 Nov 7;38(42):3124-3134. doi: 10.1093/eurheartj/ehx512.
10. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al; SYNTAX Extended Survival Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-years follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1325-1334. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X.
11. Seto A. Limitations of Long-Term Mortality as a Clinical Trial Endpoint. *JACC* 2020;76(8):900-902.
12. Wei J, Cheng S, Bairey N. Coronary Microvascular Dysfunction Causing Cardiac Ischemia in Women. *JAMA*. 2019 Nov 18;10.1001/jama.2019.15736. doi: 10.1001/jama.2019.15736.