



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MARZO 2021

NÚMERO 17

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Caracterización de la lesión miocárdica en pacientes con COVID-19**
Gennaro Giustino, Lori B. Croft, Giulio G. Stefanini, Renato Bragato, Jeffrey J. Silbiger, Marco Vicenzi, Tatyana Danilov, Nina Kukar, Nada Shaban, Annapoorna Kini, Anton Camaj, Solomon W. Bienstock, Eman R. Rashed, Karishma Rahman, Connor P. Oates, Samantha Buckley, Lindsay S. Elbaum, Derya Arkonac, Ryan Fiter, Ranbir Singh, Emily Li, Victor Razuk, Sam E. Robinson, Michael Miller, Benjamin Bier, Valeria Donghi, Marco Pisaniello, Riccardo Mantovani, Giuseppe Pinto, Irene Rota, Sara Baggio, Mauro Chiarito, Fabio Fazzari, Ignazio Cusmano, Mirko Curzi, Richard Ro, Waqas Malick, Mazullah Kamran, Roopa Kohli-Seth, Adel M. Bassily-Marcus, Eric Neubart, Gregory Serrao, Gila Perk, Donna Mancini, Vivek Y. Reddy, Sean P. Pinney, George Dangas, Francesco Blasi, Samin K. Sharma, Roxana Mehran, Gianluigi Condorelli, Gregg W. Stone, Valentin Fuster, Stamatios Lerakis, Martin E. Goldman
- **COMENTARIO EDITORIAL** Daño miocárdico como marcador pronóstico en el paciente con infección por COVID-19
Vivencio Barrios, María Ascensión Sanromán Guerrero
- 16 **Ácidos grasos omega-3 circulantes e incidencia de eventos adversos en pacientes con infarto agudo de miocardio**
Iolanda Lázaro, Ferran Rueda, Germán Cediel, Emilio Ortega, Cosme García-García, Aleix Sala-Vila, Antoni Bayés-Genís
- **COMENTARIO EDITORIAL** Niveles de omega-3 en el síndrome coronario agudo: ¿un nuevo marcador pronóstico?
Miquel Fiol, Jadwiga Konieczna, Dora Romaguera
- 29 **Potencial inflamatorio de la dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres en Estados Unidos**
Jun Li, Dong Hoon Lee, Jie Hu, Fred K. Tabung, Yanping Li, Shilpa N. Bhupathiraju, Eric B. Rimm, Kathryn M. Rexrode, JoAnn E. Manson, Walter C. Willett, Edward L. Giovannucci, Frank B. Hu
- **COMENTARIO EDITORIAL** Más evidencia: Inflamación-Dieta-Enfermedad cardiovascular. Una nueva llamada al cuidado de la Salud
Ana G. Múnera Echeverri

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 44 **Intervencionismo coronario percutáneo para las placas vulnerables de aterosclerosis coronaria**
Gregg W. Stone, Akiko Maehara, Ziad A. Ali, Claes Held, Mitsuaki Matsumura, Lars Kjølner-Hansen, Hans Erik Bøtker, Michael Maeng, Thomas Engstrøm, Rune Wiseth, Jonas Persson, Thor Trovik, Ulf Jensen, Stefan K. James, Gary S. Mintz, Ovidiu Dressler, Aaron Crowley, Ori Ben-Yehuda, David Erlinge, por los investigadores del estudio PROSPECT ABSORB
- **COMENTARIO EDITORIAL** Tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias no significativas pero caracterizadas como de alto riesgo con armazones absorbibles: ¿llegaremos a hacerlo también con stents?
Alberto Cordero, David Escribano
- 61 **Repercusión pronóstica de la insuficiencia cardíaca previa en los pacientes hospitalizados por COVID-19**
Jesus Alvarez-Garcia, Samuel Lee, Arjun Gupta, Matthew Cagliostro, Aditya A. Joshi, Mercedes Rivas-Lasarte, Johanna Contreras, Sumeet S. Mitter, Gina LaRocca, Pilar Tlachi, Danielle Brunjes, Benjamin S. Glicksberg, Matthew A. Levin, Girish Nadkarni, Zahi Fayad, Valentin Fuster, Donna Mancini, Anuradha Lala
- **COMENTARIO EDITORIAL** Insuficiencia cardíaca y COVID-19: una mala combinación
Gonzalo Emanuel Pérez
- 79 **Incorporación de la calcificación coronaria a la evaluación pre-test de la probabilidad de enfermedad coronaria**
Simon Winther, Samuel Emil Schmidt, Thomas Mayrhofer, Hans Erik Bøtker, Udo Hoffmann, Pamela S. Douglas, William Wijns, Jeroen Bax, Louise Nissen, Vibeke Lynggaard, Jens Juel Christiansen, Antti Saraste, Morten Bøttcher, Juhani Knuuti
- **COMENTARIO EDITORIAL** Reafirmando nuestras herramientas diagnósticas: cuantificación del calcio coronario en pacientes con dolor torácico
Vladimir Ullauri S



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.

EXPLORE THE EVIDENCE FOR RDN

The Medtronic Symplicity Spyral™ Renal Denervation (RDN) system offers a complementary way to lower patients' blood pressure as shown in sham-controlled clinical trials.^{1,2}

SPYRAL HTN-ON MED PILOT STUDY

9.4↓

mmHg Office SBP
at six months.*[†]

SPYRAL HTN-OFF MED PIVOTAL TRIAL

9.2↓

mmHg Office SBP
at three months.*[†]



RECOMMEND RDN TODAY

*RDN arm reduction from baseline.

[†]ANCOVA adjusted; secondary efficacy analysis.

1. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.

2. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; Published online March 29, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.

UC202107939 ML ©2021. Medtronic. All rights reserved. Medtronic and the Medtronic logo are trademarks of Medtronic. 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. 03/2021

Medtronic



APOC-2020-0010

Ficha técnica Pravafenix

Ficha técnica Twicor 10mg

Ficha técnica Twicor 20 mg

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

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Caracterización de la lesión miocárdica en pacientes con COVID-19



Gennaro Giustino, MD,^{a,*}† Lori B. Croft, MD,^{a,*} Giulio G. Stefanini, MD, PhD,^{b,†} Renato Bragato, MD,^b Jeffrey J. Silbiger, MD,^c Marco Vicenzi, MD,^{d,e} Tatyana Danilov, MD,^f Nina Kukar, MD,^g Nada Shaban, MD,^h Annapoorna Kini, MD,^a Anton Camaj, MD, MS,^a Solomon W. Bienstock, MD,^a Eman R. Rashed, MD,^{a,c} Karishma Rahman, MD, PhD,^a Connor P. Oates, MD,^a Samantha Buckley, BS,^a Lindsay S. Elbaum, MD,^{a,c} Derya Arkonac, MD,^f Ryan Fiter, MD,^a Ranbir Singh, MD,^a Emily Li, MD,^a Victor Razuk, MD,^a Sam E. Robinson, MD,^c Michael Miller, MS,^a Benjamin Bier, MD,^a Valeria Donghi, MD,^b Marco Pisaniello, MD,^d Riccardo Mantovani, MD,^b Giuseppe Pinto, MD,^b Irene Rota, MD,^d Sara Baggio, MD,^b Mauro Chiarito, MD,^b Fabio Fazzari, MD,^b Ignazio Cusmano, MD,^e Mirko Curzi, MD,^b Richard Ro, MD,^a Waqas Malick, MD,^a Mazullah Kamran, MD,^c Roopa Kohli-Seth, MD,ⁱ Adel M. Bassily-Marcus, MD,ⁱ Eric Neubart, MD,^a Gregory Serrao, MD,^a Gila Perk, MD,^a Donna Mancini, MD,^a Vivek Y. Reddy, MD,^a Sean P. Pinney, MD,^a George Dangas, MD, PhD,^a Francesco Blasi, MD, PhD,^{j,k} Samin K. Sharma, MD,^a Roxana Mehran, MD,^a Gianluigi Condorelli, MD,^b Gregg W. Stone, MD,^a Valentin Fuster, MD, PhD,^{a,l} Stamatios Lerakis, MD, PhD,^{a,‡} Martin E. Goldman, MD^{a,‡}

RESUMEN

ANTECEDENTES La lesión miocárdica se da con frecuencia en los pacientes hospitalizados por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y se asocia a un mal pronóstico. Sin embargo, los mecanismos que conducen a dicha lesión miocárdica continúan sin estar claros y en estudios anteriores no se han presentado datos de exploraciones de imagen cardiovascular.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo caracterizar las anomalías ecocardiográficas asociadas a la lesión miocárdica y su repercusión pronóstica en los pacientes con COVID-19.

MÉTODOS Llevamos a cabo un estudio de cohorte multicéntrico e internacional en el que participaron 7 hospitales de las ciudades de Nueva York y de Milán y en el que se incluyó a pacientes hospitalizados con una COVID-19 confirmada analíticamente, a los que se examinó mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) y electrocardiografía durante la hospitalización índice. La lesión miocárdica se definió como cualquier elevación de la troponina cardiaca observada en el momento de la presentación clínica inicial o durante la hospitalización.

RESULTADOS Se incluyó a un total de 305 pacientes. La media de edad fue de 63 años y 205 pacientes (67,2%) eran varones. En total, se observó una lesión miocárdica en 190 pacientes (62,3%). En comparación con los pacientes que no presentaron lesión miocárdica, los que sí tuvieron una lesión del miocardio mostraron más anomalías electrocardiográficas, valores más altos de los biomarcadores inflamatorios y un aumento de la prevalencia de anomalías ecocardiográficas mayores, que incluían anomalías de la motilidad de la pared del ventrículo izquierdo, disfunción ventricular izquierda global, disfunción diastólica ventricular izquierda de grado II o III, disfunción ventricular derecha y derrames pericárdicos. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria fueron del 5,2%, 18,6% y 31,7% en los pacientes sin lesión miocárdica, con lesión miocárdica sin anomalías en la ETT, o con lesión miocárdica y anomalías en la ETT, respectivamente. Tras un ajuste multivariante, la lesión miocárdica con anomalías en la ETT se asoció a un riesgo superior de muerte, mientras que esto no se observó en los pacientes con lesión miocárdica sin anomalías en la ETT.

CONCLUSIONES En los pacientes con COVID-19 a los que se practicó una ETT, se observó la presencia de anomalías estructurales cardiacas en casi dos terceras partes de los pacientes con lesión miocárdica. La lesión miocárdica se asoció a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, en especial si había anomalías ecocardiográficas. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2043-55) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



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

Del ^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^bHumanitas Clinical and Research Center IRCCS, Rozzano, Milán, Italia; ^cElmhurst Hospital

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019
ECG = electrocardiograma
ETT = ecocardiografía transtorácica
IC = intervalo de confianza
LRA = lesión renal aguda
OR = odds ratio
RIC = rango intercuartílico
SCA = síndrome coronario agudo
SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda
VD = ventrículo derecho
VI = ventrículo izquierdo

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia mundial debida al síndrome respiratorio agudo grave causado por el nuevo coronavirus de tipo 2, que está produciendo una morbilidad y mortalidad sustanciales (1). Una parte significativa de los pacientes que presentan una infección de COVID-19 que requiere hospitalización presentan biomarcadores indicativos de una lesión miocárdica, que se ha demostrado que se asocian a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad intrahospitalarias (2-11). La patogenia de la lesión miocárdica en los pacientes afectados por la COVID-19 continúa sin estar clara. Los mecanismos propuestos incluyen el daño producido a través de las citocinas, el desequilibrio de aporte-demanda de oxígeno, la lesión isquémica secundaria a la formación de trombos micro-

vasculares y la invasión vírica directa del miocardio (9,11). Además, anteriormente se ha demostrado que el riesgo de eventos tromboticos coronarios causados por la ruptura de placas ateroscleróticas aumenta durante las infecciones víricas (12,13), si bien hasta el momento se ha descrito una reducción del número de pacientes que acuden a los hospitales por síndromes coronarios agudos (SCA) durante la pandemia de COVID-19 (14,15).

En las series publicadas con anterioridad la lesión miocárdica se ha definido tomando como base tan solo las elevaciones de biomarcadores de la necrosis miocárdica, sin disponer de exploraciones de imagen cardiovascular para caracterizar las anomalías cardíacas estructurales y funcionales (2,3,9). A este respecto, realizar un estudio diagnóstico cardíaco amplio en los pacientes con COVID-19 resulta difícil desde el punto de vista logístico, dado su estado clínico y la necesidad de limitar la exposición del personal sanitario. En consecuencia, no

Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milán, Italia; ⁵Dyspnea Lab, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milán, Italia; ⁶Mount Sinai Beth Israel Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁷Mount Sinai West Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁸Mount Sinai Queens Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁹Institute for Critical Care Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ¹⁰University of Milan, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milán, Italia; ¹¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Internal Medicine Department, Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Adult Center, Milán, Italia; y el ¹²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España. *Los Drs. Giustino y Croft han contribuido por igual en este trabajo. ¹Los Drs. Giustino y Stefanini son autores para la correspondencia. ²Los Drs. Lerakis y Goldman son coautores sénior. Este trabajo fue financiado en parte mediante una subvención de investigación sobre la COVID-19 de Regione Lombardia Welfare. El Dr. Giustino ha recibido pagos por consultoría por formar parte de un consejo asesor de Bristol Myers Squibb/Pfizer. El Dr. Stefanini ha recibido apoyo de subvenciones de investigación para su centro de Boston Scientific; y ha recibido pagos por conferencias/consultoría de B. Braun, Biosensors International y Boston Scientific. El Dr. Silbiger ha formado parte del panel de conferenciantes de Lantheus Medical Imaging. El Dr. Reddy ha sido consultor de Abbott, Abilcon, Acutus Medical, Affera, Apama Medical, Aquaheart, AtaCor, Autonomix Medical, Axon, Backbeat, BioSig Technologies, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, CardioFocus, Cardionomic, CardioNXT/AFTx, Circa Scientific, Corvia Medical, East End Medical, EBR Systems, EP Dynamics, EPIX Therapeutics, EpiEP, Eximo Medical, Farapulse, Fire1, Impulse Dynamics, Javelin Medical, Keystone Heart, LuxCath, MedLumics, Medtronic, Middle Peak Medical, NuVera Medical, Philips, Sirona Medical, Stimda, Thermedical, Valcare Medical y VytronUS; y posee acciones de Abilcon, Acutus Medical, Affera, Apama, Aquaheart, AtaCor, Autonomix Medical, Backbeat, BioSig Technologies, Circa Scientific, Corvia Medical, East End Medical, EP Dynamics, EPIX Therapeutics, EpiEP, Eximo Medical, Farapulse, Fire1, Javelin Medical, Keystone Heart, LuxCath, Manual Surgical Sciences, MedLumics, Middle Peak Medical, NuVera Medical, Sirona Medical, sureCor, Valcare Medical, Vizara y VytronUS. El Dr. Dargas ha recibido pagos por consultoría y pagos por formar parte de consejos asesores de AstraZeneca; ha recibido pagos por consultoría de Biosensors International; y anteriormente ha tenido acciones de Medtronic. La Dra. Mehran ha recibido pagos por consultoría de Abbott Vascular Laboratories, Boston Scientific, Medscape/WebMD, Siemens Medical Solutions, Phillips/Volcano/Spectranetics, Roivant Sciences, Sanofi Italy, Bracco Group, Janssen Pharmaceuticals y AstraZeneca; ha recibido apoyo de subvenciones, pagadas a su centro, de Bayer, CSL Behring, DSI Medical, Medtronic, Novartis Pharmaceuticals, OrbusNeich, Osprey Medical, PLC/Renal-Guard, y Abbott Vascular; ha recibido subvenciones y honorarios por formar parte de un consejo asesor, pagados a su centro, de Bristol Myers Squibb; ha recibido pagos por formar parte de un consejo de vigilancia de datos y seguridad de Watermark Research Funding; ha recibido pagos por formar parte de un consejo asesor y pagos por conferencias de MedIntelligence (Janssen Pharmaceuticals); y ha recibido pagos por conferencias de Bayer. El Dr. Stone ha recibido pagos por conferencias y otros honorarios de Cook Group, Terumo, Qool Therapeutics y Orchestra BioMed; ha sido consultor de VALFIX Medical, TherOx, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore Medical, Ablative Solutions, Miracor Medical, Neovasc, V-Wave, Abiomed, Ancora Medical Technology, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious Medical Technologies, REVA Medical, Matrizyme Pharma y CardioMech; y posee acciones/opciones de compra de acciones de Ancora, Qool Therapeutics, Cagent Vascular, Applied Therapeutics, grupo de fondos BioStar Ventures, SpectraWAVE, Orchestra BioMed, Aria, Cardiac Success, grupo de fondos MedFocus y VALFIX Medical. El Dr. Goldman ha formado parte del panel de conferenciantes de Lantheus Medical Imaging. 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 26 de mayo de 2020; original revisado recibido el 26 de agosto de 2020, aceptado el 27 de agosto de 2020.

se conocen todavía las anomalías cardíacas que subyacen en los pacientes con una lesión cardíaca en el contexto de una infección de COVID-19. Para abordar esta laguna del conocimiento actual, en el presente estudio caracterizamos de manera exhaustiva a pacientes con COVID-19 y signos de lesión miocárdica, mediante el empleo de datos analíticos, electrocardiográficos (ECG) y ecocardiográficos.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El registro *Cardiac Injury Research in COVID-19* (CIRC-19) es un estudio de cohorte internacional y multicéntrico, de carácter retrospectivo, llevado a cabo en pacientes hospitalizados con un síndrome respiratorio agudo grave por infección por el coronavirus tipo 2, a los que se ha practicado una exploración de ecocardiografía transtorácica (ETT) durante su hospitalización de cualificación para el estudio (hospitalización índice) en 7 centros clínicos de la ciudad de Nueva York (Estados Unidos) o de Milán (Italia) entre el 5 de marzo de 2020 y el 2 de mayo de 2020. Se excluyó del estudio a los pacientes en los que no se confirmó el síndrome respiratorio agudo grave por infección por coronavirus tipo 2 (mediante un análisis de reacción en cadena de polimerasa de muestras obtenidas con escobillón nasal o faríngeo o mediante análisis serológicos), así como a los pacientes en los que no se realizó una exploración de ETT completa. No se incluyó a los pacientes en los que se realizó tan solo una ecografía cardíaca en el punto de asistencia. El estudio fue aprobado por el comité de ética interno de cada centro.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y OBJETIVOS. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas electrónicas de cada centro y se incluyó la información demográfica del paciente, las constantes vitales y síntomas de presentación inicial, las comorbilidades, las medicaciones que estaban tomando antes del ingreso, los resultados de las radiografías de tórax, los resultados del ECG, los valores analíticos (en el [Suplemento, Tabla 1](#) se indican los valores de referencia), los resultados de la ecocardiografía, los tratamientos administrados durante la hospitalización y la evolución intrahospitalaria. A continuación se clasificó a los pacientes en función de la presencia o ausencia de lesión miocárdica, definida como una troponina cardíaca mayor que el límite superior de referencia del análisis empleado en cada centro participante. Los datos ecocardiográficos examinados fueron la fracción de eyección ventricular izquierda (VI), los volúmenes VI, la presencia de anomalías regionales del movimiento de la pared o de una disfunción VI global, la función diastólica VI, el tamaño y la función del ventrículo derecho (VD) y la presencia de derrames pericárdicos. Las defini-

ciones de los valores ecocardiográficos se presentan en el [Suplemento, tablas 2 a 5](#). Definimos las «anomalías ecocardiográficas mayores» como la combinación de las anomalías del movimiento de la pared del VI, la disfunción global del VI, la disfunción diastólica VI de grado II o III, la disfunción VD o la presencia de un derrame pericárdico pequeño o de mayor tamaño. La variable de valoración clínica principal de interés fue la mortalidad por cualquier causa. Otras variables de valoración de interés fueron el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el ictus, la lesión renal aguda (LRA), el *shock* y la fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. Definimos el SDRA según la definición de Berlín (16). La LRA se definió según la definición de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (17). Todas las variables de valoración fueron notificadas por los centros.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentan en forma de mediana (rango intercuartílico) y se compararon con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentajes y se compararon con la prueba de χ^2 . Se utilizó el método de Kaplan-Meier para generar las curvas de fallo con fines descriptivos, aplicando una censura para el análisis en la fecha de alta, la fecha del último seguimiento o la fecha de la muerte. Se elaboraron modelos de regresión logística multivariantes para evaluar la asociación entre la lesión miocárdica y la mortalidad sola o con o sin la presencia de anomalías ecocardiográficas mayores. Se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariable las siguientes covariables: edad; sexo; raza; origen étnico hispano; antecedentes de insuficiencia cardíaca; SDRA; LRA en estadio II o III; *shock* cardiocirculatorio; lesión miocárdica (con o sin anomalías ecocardiográficas mayores) e identificador del centro de estudio. Los resultados de los modelos de regresión logística se presentan en forma de *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se elaboraron también modelos de regresión de Cox multivariantes para la muerte intrahospitalaria, y se presentaron los resultados en forma de *hazard ratio* e IC del 95%. Se introdujeron en los modelos multivariantes los identificadores de los centros del estudio para tener en cuenta la heterogeneidad de estos.

En un análisis aparte, evaluamos las características y los resultados en subgrupos de pacientes definidos en función de la presencia o ausencia de anomalías ecocardiográficas mayores. Asimismo, presentamos las características clínicas y ecocardiográficas y los resultados observados en los pacientes con un SCA confirmado en la coronariografía, que se definió como una lesión trombótica confirmada en una arteria coronaria epicárdica

principal en comparación con lo observado con otros tipos de lesión miocárdica. Todos los análisis se realizaron con el empleo del programa informático Stata versión 14.2 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. Entre marzo de 2020 y mayo de 2020 se incluyó en el estudio a un total de 305 pacientes de 7 hospitales de la ciudad de Nueva York (Estados Unidos) y de Milán (Italia) (Suplemento, tabla 6). En la **tabla 1** se presentan los parámetros demográficos, las características clínicas y los valores analíticos en función de la presencia o ausencia de lesión miocárdica. Las medicaciones tomadas en la situación inicial se presentan en el Suplemento, tabla 7. La mediana de edad fue de 63 años y un 67,2% de los pacientes fueron varones. Un total de 190 pacientes (62,6%) presentaron biomarcadores indicativos de una lesión miocárdica, y 118 de ellos mostraban una lesión miocárdica en el momento del ingreso en el hospital, y 72 la presentaron durante el ingreso. La mediana de tiempo de permanencia en el hospital (hasta el alta, la muerte o continuar estando en el hospital) fue de 14 días (rango intercuartílico [RIC]: 7 a 23 días). La mediana de tiempo transcurrido hasta llegar a la elevación máxima de las troponinas cardíacas en los pacientes que tenían unos valores de troponinas cardíacas normales en el momento de la presentación inicial fue de 5 días (RIC: 1 a 12 días). Los pacientes con lesión miocárdica fueron de mayor edad y mostraron una prevalencia superior de hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Además, en los pacientes con lesión miocárdica se observaron niveles más elevados de péptidos natriuréticos, biomarcadores inflamatorios (por ejemplo, interleucina-6, proteína C reactiva, ferritina), creatinina sérica, biomarcadores de la coagulación (por ejemplo, dímero D) y lactato en suero (**tabla 1**).

SIGNOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS, ECOCARDIOGRÁFICOS Y ANGIOGRÁFICOS. Tal como se muestra en la **tabla 2**, en los pacientes con lesión miocárdica se observó con más frecuencia una elevación o depresión del segmento ST en el momento de la presentación inicial, y los cambios más frecuentes del segmento ST fueron de tipo regional (es decir, atribuidos al territorio de distribución de una arteria coronaria) en comparación con los pacientes sin lesión miocárdica. La presencia de alteraciones de la conducción y de un voltaje bajo fueron también más frecuentes en los pacientes con lesión miocárdica. De los pacientes con lesión miocárdica y un ECG normal en el momento de la presentación clínica inicial, en un 30,9% aparecieron nuevas alteraciones isquémicas en el ECG durante la hospitalización.

La mediana del número de días transcurridos entre el ingreso y la exploración de ETT fue de 4 días (RIC: 1 a 10 días). La presencia de síntomas cardíacos (por ejemplo, dolor torácico o dificultad respiratoria) y la de elevaciones de las troponinas fueron las razones más frecuentes para realizar la ETT (Suplemento, tabla 8). En la **ilustración central** se muestra la variedad de anomalías ecocardiográficas observadas en los pacientes con lesión miocárdica. La mediana de la fracción de eyección del VI en la cohorte completa del estudio fue de un 60% (RIC: 48% a 65%). En comparación con los pacientes sin lesión miocárdica, los que presentaron una lesión del miocardio mostraron un aumento de la prevalencia de la existencia de alguna anomalía ecocardiográfica mayor en comparación con la presencia de ninguna anomalía (63,2% frente a 21,7%; OR: 6,17; IC del 95%: 3,62 a 10,51; $p < 0,0001$), incluidas las de disfunción VI global, anomalías regionales del movimiento de la pared del VI, disfunción diastólica de grado II o III, disfunción del VD y derrames pericárdicos (**tabla 2**). En los pacientes con lesión miocárdica se observaron también valores superiores de los volúmenes del VI, el grosor de la pared y los volúmenes de la aurícula izquierda.

Las relaciones entre las alteraciones del ECG, la forma de presentación clínica y las características ecocardiográficas se presentan en la **tabla 3** y en el Suplemento, tabla 9. Los pacientes con alteraciones del segmento ST mostraron con más frecuencia dolor torácico en el momento de la presentación inicial y, de entre estos pacientes, los que tenían alteraciones regionales del segmento ST mostraron también un grado superior de elevación de las troponinas. Los pacientes con alteraciones regionales del segmento ST presentaron con más frecuencia anomalías del movimiento de la pared en la ecocardiografía, mientras que, por el contrario, los pacientes con alteraciones difusas del segmento ST mostraron con más frecuencia una disfunción VI global (incluida una fracción de eyección inferior) y disfunción del VD.

Se realizó una coronariografía en 11 pacientes; en 8 se confirmó un SCA (7 con oclusión trombótica total de una arteria epicárdica principal que requirió una intervención coronaria percutánea) y en 3 las arterias coronarias fueron normales. En comparación con los pacientes con otros tipos de lesión miocárdica, los que presentaron un SCA confirmado tuvieron con más frecuencia dolor torácico en el momento de la presentación clínica inicial, mostraron elevaciones superiores de las troponinas, tuvieron concentraciones máximas de dímero D más bajas, y en todos los casos mostraron anomalías del movimiento de la pared en la ETT (Suplemento, tablas 10 y 11).

LESIÓN MIOCÁRDICA Y RESULTADOS INTRAHOSPITALARIOS. Los tratamientos y los resultados intrahospitalarios se indican en la **tabla 4**. En el conjunto de la

TABLA 1 Características clínicas, radiográficas y analíticas de los pacientes con o sin lesión cardíaca y COVID-19

	Total (N = 305)	Con lesión miocárdica (n = 190)	Sin lesión miocárdica (n = 115)	Valor de p
Parámetros demográficos				
Edad, años	63 (53-73)	66 (56-74)	58 (47-70)	0,0008
Hombres	205/305 (67,2)	132 (69,5)	73 (63,5)	0,28
Raza				
Blancos	174/305 (57,1)	98 (51,6)	76 (66,1)	0,10
Negros	43/305 (14,1)	30 (15,8)	13 (11,3)	
Asiáticos	27/305 (8,9)	20 (10,5)	7 (6,1)	
Desconocido	61/305 (20,0)	42 (22,1)	19 (16,5)	
Origen étnico hispano	84/304 (27,6)	56 (29,5)	28 (24,6)	0,35
Índice de masa corporal, kg/m ²	28 (24,5-32,8)	29,1 (24,6-33,2)	26,5 (24,3-31,2)	0,13
Antecedentes patológicos				
Hipertensión	181/305 (59,3)	130 (68,4)	51 (44,4)	< 0,0001
Diabetes mellitus	114/305 (37,4)	80 (42,1)	34 (29,6)	0,03
Infarto de miocardio previo	22/299 (7,4)	16 (8,6)	6 (5,4)	0,31
Intervención coronaria percutánea previa	33/300 (11,0)	23 (12,2)	10 (8,9)	0,38
Cirugía de bypass arterial coronario previa	13/305 (4,3)	10 (5,3)	3 (2,6)	0,27
Ictus previo	29/304 (9,5)	21 (11,1)	8 (7,0)	0,23
Enfermedad renal crónica	59/305 (19,3)	49 (25,8)	10 (8,7)	< 0,0001
Anemia	60/305 (19,7)	34 (17,9)	26 (22,6)	0,32
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18/305 (5,9)	10 (5,3)	8 (7,0)	0,54
Asma	27/305 (8,9)	14 (7,4)	13 (11,3)	0,24
Antecedentes de fibrilación auricular	31/304 (10,2)	22 (11,6)	9 (7,9)	0,30
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	24/305 (7,9)	19 (10,0)	5 (4,4)	0,08
Constantes vitales en la presentación inicial				
Temperatura, °C	36,9 (36,5-37,6)	36,9 (36,4-37,6)	36,9 (36,5-37,6)	0,97
Presión arterial sistólica, mm Hg	130 (115-148)	130 (114-146)	131 (120-152)	0,29
Presión arterial diastólica, mm Hg	75 (65-84)	75 (63-84)	77 (69-84)	0,32
Presión arterial media, mm Hg	94 (83-106)	93 (82-106)	95 (85-105)	0,29
Frecuencia cardíaca, latidos/min	91,5 (79-109)	95 (80-109)	89 (78-106)	0,15
Saturación de oxígeno, %	95 (91-98)	95 (89-97)	96 (93-98)	0,007
Síntomas de presentación				
Días desde el inicio de los síntomas	5 (2-8)	5 (2-7)	7 (3-10)	0,03
Dificultad respiratoria	182/303 (60,1)	119 (63,0)	63 (55,3)	0,19
Tos	142/241 (58,9)	94 (59,1)	48 (58,5)	0,93
Fiebre	128/241 (53,1)	84 (52,8)	44 (53,7)	0,90
Dolor torácico	42/241 (17,4)	30 (18,9)	13 (15,9)	0,56
Mialgia	53/241 (22,0)	38 (23,9)	15 (18,3)	0,32
Mareo	16/241 (6,6)	9 (5,7)	7 (8,5)	0,40
Náuseas o vómitos	32/241 (13,3)	21 (13,1)	11 (13,4)	0,96
Diarrea	37/241 (15,4)	26 (16,4)	11 (13,4)	0,55

Continúa en la página siguiente

cohorte de estudio formada por 305 pacientes, fue necesario el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica en un 43,9% y 34,5% de los pacientes respectivamente, y la mortalidad intrahospitalaria fue del 18,7%. En comparación con los pacientes sin lesión miocárdica, los que presentaron una lesión del miocardio tuvieron tasas superiores de mortalidad intrahospitalaria (26,8% frente a 5,2%; $p < 0,0001$) (**figura 1A**), ingreso en una unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica, SDRA, LRA y *shock* cardiocirculatorio. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria fueron del 5,2%, 21,0% y 31,2% en los pacientes sin lesión miocárdica con o sin anomalías ecocardiográficas, los pa-

cientes con lesión miocárdica pero sin anomalías ecocardiográficas y los pacientes con lesión miocárdica y anomalías ecocardiográficas, respectivamente (OR ajustada respecto a la tendencia: 2,27; IC del 95%: 1,30 a 3,94; $p = 0,004$) (**figura 1B**). Tal como se muestra en la **figura 2**, en el análisis multivariable, la mortalidad aumentó en los pacientes con lesión miocárdica y anomalías ecocardiográficas incluso tras un ajuste respecto a otras complicaciones mayores de la COVID-19 (OR ajustada: 3,87; IC del 95%: 1,27 a 11,80) pero no en los pacientes sin anomalías ecocardiográficas (OR ajustada: 1,00; IC del 95%: 0,27 a 3,71). Los resultados fueron coherentes con el empleo de modelos de regresión de Cox

TABLA 1 Continuación

	Total (N=305)	Con lesión miocárdica (n=190)	Sin lesión miocárdica (n=115)	Valor de p
Radiografía de tórax				
Normal	46/303 (15,2)	26 (13,8)	20 (17,4)	0,40
Opacidades unilaterales	42/303 (13,9)	26 (13,8)	16 (13,9)	0,98
Opacidades bilaterales	211/303 (69,6)	133 (70,7)	78 (67,8)	0,59
Características analíticas				
Troponina cardíaca I, ng/ml				
Situación inicial	0,02 (0,0-0,10)	0,06 (0,02-0,51)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001
Máximo	0,09 (0,02-0,86)	0,46 (0,11-2,73)	0,01 (0,0-0,02)	< 0,0001
Troponina cardíaca T, ng/ml				
Situación inicial	0,01 (0,0-0,10)	0,04 (0,0-0,16)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001
Máximo	0,11 (0,01-0,61)	0,29 (0,06-1,22)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001
Troponina cardíaca T de alta sensibilidad, ng/l				
Situación inicial	12,5 (5,3-32,1)	30,8 (16,7-69,5)	6,2 (3,0-9,4)	< 0,0001
Máximo	16,6 (8,3-62,5)	62,5 (25,6-123,0)	9,4 (5,6-14,8)	< 0,0001
CK-MB, ng/ml				
Situación inicial	3,1 (1,1-15,2)	3,6 (2,1-20,1)	1 (0,7-2,2)	0,002
Máximo	4,1 (1,9-18,6)	5,1 (2,8-21,4)	1,1 (0,6-2,9)	0,0001
Péptido natriurético cerebral, pg/ml				
Situación inicial	112,2 (32-626)	250 (64-1,241)	40 (15-109)	< 0,0001
Máximo	223,1 (50-1089)	437 (114-1689)	59 (17-164)	< 0,0001
Creatinina, mg/dl				
Situación inicial	1,0 (0,8-1,4)	1,1 (0,8-1,9)	0,9 (0,7-1,1)	< 0,0001
Máximo	1,2 (0,9-2,6)	1,8 (1,0-4,4)	1,0 (0,8-1,2)	< 0,0001
Hemoglobina, g/dl	13,2 (11,5-14,7)	13 (11,3-14,7)	13,3 (11,6-14,5)	0,70
Recuento leucocitario, 10 ³ /μl	8,7 (6,3-12,5)	9,2 (6,6-13,3)	8,0 (5,9-11,4)	0,01
Recuento de neutrófilos, 10 ³ /μl	6,8 (4,4-9,9)	7,4 (4,5-10,8)	6,2 (4,0-8,8)	0,03
Valor mínimo del recuento de linfocitos, 10 ³ /μl	0,9 (0,6-1,4)	0,9 (0,6-1,4)	0,9 (0,6-1,3)	0,64
Recuento de plaquetas, 10 ³ /μl	222,5 (166-306)	217 (155-291)	240 (181-327)	0,03
Lactato, mmol/l				
Situación inicial	1,7 (1,2-2,8)	1,9 (1,2-3,3)	1,5 (1,0-2,3)	0,04
Máximo	2,8 (1,8-4,4)	3,2 (2,2-4,5)	2 (1,4-3,1)	< 0,0001
Albumina, g/dl	3,2 (2,8-3,7)	3,2 (2,7-3,6)	3,4 (2,9-3,8)	0,049
Proteína C reactiva (máximo), mg/l	216 (113-301)	240 (142-311)	170 (54-289)	0,002
Velocidad de sedimentación globular (máximo), mm/h	56 (31-78)	56 (37-80)	44 (24-75)	0,38
Interleucina-6 (máximo), pg/ml	89,8 (36,8-223)	116 (49-298)	58 (25-147)	0,0002
Lactato deshidrogenasa (máximo), U/l	641 (404-983,5)	763 (513-1113)	445 (306-750)	< 0,0001
Ferritina (máximo), ng/ml	1322 (458-2737)	1624 (688-3568)	701 (219-1848)	< 0,0001
Dímero D, μg/ml				
Situación inicial	0,9 (0,4-2,2)	1,2 (0,5-3,4)	0,6 (0,3-1,3)	< 0,0001
Máximo	2,3 (0,9-8,3)	3,7 (1,2-13,0)	1,5 (0,6-3,9)	< 0,0001
Procalcitonina (máximo), ng/ml	0,7 (0,15-3,23)	1,3 (0,2-6,8)	0,2 (0,1-1,0)	< 0,0001
Alanina aminotransferasa, U/l	55 (29-117)	61 (31-117)	47 (25-114)	0,19
Aspartato aminotransferasa, U/l	63,5 (34-136)	73 (39-161)	49 (29-116)	0,001

Los valores corresponden a n/N (%) o mediana (rango intercuartílico) según proceda.

CK-MB = creatinina-banda miocárdica; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019.

multivariantes (Suplemento, tabla 12). Los resultados intrahospitalarios en los pacientes con una lesión miocárdica y anomalías ecocardiográficas mayores se presentan en el Suplemento, tabla 13. En el Suplemento, tabla 14 se muestran los resultados en los pacientes con un SCA confirmado en comparación con otros tipos de lesión miocárdica.

DISCUSIÓN

En el presente estudio multicéntrico internacional, los pacientes con COVID-19 y una lesión miocárdica presentaron una prevalencia de anomalías del ECG y ecocardiográficas superior a la de los pacientes sin lesión del miocardio. Las anomalías ecocardiográficas fueron diver-

TABLA 2 Características electrocardiográficas y ecocardiográficas de los pacientes con o sin lesión cardíaca y COVID-19

	Total (N=305)	Con lesión miocárdica (n=190)	Sin lesión miocárdica (n=115)	Valor de p
Electrocardiograma en la presentación inicial				
Ritmo sinusal	261/305 (85,6)	156 (82,1)	105 (91,3)	0,03
Fibrilación o flúter auricular	37/305 (12,1)	28 (14,7)	9 (7,8)	0,07
Elevaciones del segmento ST	20/305 (6,6)	19 (10,0)	1 (0,9)	0,002
Depresiones del segmento ST	21/305 (10,5)	20 (10,5)	1 (0,9)	0,001
Elevaciones o depresiones del segmento ST	30/305 (9,8)	28 (14,7)	2 (1,7)	< 0,0001
Regionales*	22/305 (7,2)	21 (11,1)	1 (0,9)	0,001
Difusas	8/305 (2,6)	7 (3,7)	1 (0,9)	
Inversiones de la onda T	86/305 (28,2)	57 (30,0)	29 (25,2)	0,37
Ondas Q	41/305 (13,4)	28 (14,7)	13 (11,3)	0,39
Alteraciones isquémicas en el ECG aparecidas durante la hospitalización†	62/305 (20,3)	59 (31,1)	3 (2,6)	< 0,0001
Alteraciones de la conducción	49/305 (16,1)	39 (20,5)	10 (8,7)	0,006
Bajo voltaje	29/305 (9,5)	23 (12,2)	6 (5,2)	0,04
Características ecocardiográficas				
Fracción de eyección, %	60 (47,5–65)	58 (42–65)	61 (58–65)	0,0003
≥ 50	228 (74,8)	124 (65,3)	104 (90,4)	< 0,0001
40–49	37 (12,1)	27 (14,2)	10 (8,7)	
< 40	40 (13,1)	39 (20,5)	1 (0,9)	
Diámetro diastólico interno VI, cm	4,5 (4–5)	4,6 (4,1–5,1)	4,4 (4,0–4,9)	0,32
Diámetro sistólico interno VI, cm	3,1 (2,7–3,8)	3,2 (2,7–4,0)	3,0 (2,8–3,6)	0,08
Volumen telediastólico VI, ml	101 (76–124)	108 (76–131)	94 (77–113)	0,009
Volumen telesistólico VI, ml	40 (30–58)	44 (30–71)	36 (29–45)	0,004
Grosor de la pared septal, cm	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,3)	1,0 (0,9–1,2)	0,0001
Grosor de la pared posterior, cm	1,0 (0,9–1,2)	1,0 (0,9–1,2)	0,9 (0,8–1,0)	0,0001
Volumen sistólico, ml	54 (43–67)	53 (40–69)	55 (45–66)	0,44
Volumen auricular izquierdo, ml	50 (39–71,3)	60 (40–78)	46 (38–61)	0,0005
Función diastólica				
Normal	99/194 (51,0)	55 (49,1)	44 (53,7)	0,001
Disfunción de grado I	68/194 (35,1)	32 (28,6)	36 (43,9)	
Disfunción de grado II	18/194 (9,3)	16 (14,3)	2 (2,4)	
Disfunción de grado III	9/194 (4,6)	9 (8,0)	0 (0,0)	
Insuficiencia aórtica moderada o grave	10/296 (3,4)	10 (5,4)	0 (0,0)	0,10
Estenosis aórtica moderada o grave	7/296 (2,4)	7 (3,8)	0 (0,0)	0,24
Insuficiencia mitral moderada o grave	23/294 (7,8)	17 (9,4)	6 (5,3)	0,23
Insuficiencia tricuspídea moderada o grave	33/300 (11,0)	27 (14,5)	6 (5,3)	0,006
Presión arterial pulmonar sistólica, mm Hg	36 (28–46)	36 (28–47)	36 (28–44)	0,46
Anomalías del movimiento de la pared del VI	50/305 (16,4)	45 (23,7)	5 (4,4)	< 0,0001
Apical	28/50 (56,0)	27 (60,0)	1 (20,0)	
Media	40/50 (80,0)	37 (82,2)	3 (60,0)	
Basal	33/50 (66,0)	29 (64,4)	4 (80,0)	
Disfunción VI global	45/305 (14,8)	35 (18,4)	9 (7,8)	0,01
Trombo VI	4/276 (1,5)	4 (2,4)	0 (0,0)	0,11
Tamaño del VD				
Normal	239/299 (79,9)	141 (75,4)	97 (87,4)	0,07
Dilatación leve	35/299 (11,7)	25 (13,3)	10 (9,0)	
Dilatación moderada	18/299 (6,0)	15 (8,0)	3 (2,7)	
Dilatación grave	7/299 (2,3)	6 (3,2)	1 (0,9)	
Función del VD				
Normal	236/298 (79,2)	136 (73,1)	100 (89,3)	0,004
Levemente anormal	37/298 (12,4)	27 (14,5)	10 (8,9)	
Moderadamente anormal	21/298 (7,1)	19 (10,2)	2 (1,8)	
Gravemente anormal	4/298 (1,3)	4 (2,2)	0 (0,0)	
s' VD	12 (10–15)	12 (9,5–15)	12,3 (11–14,5)	0,54

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continuación

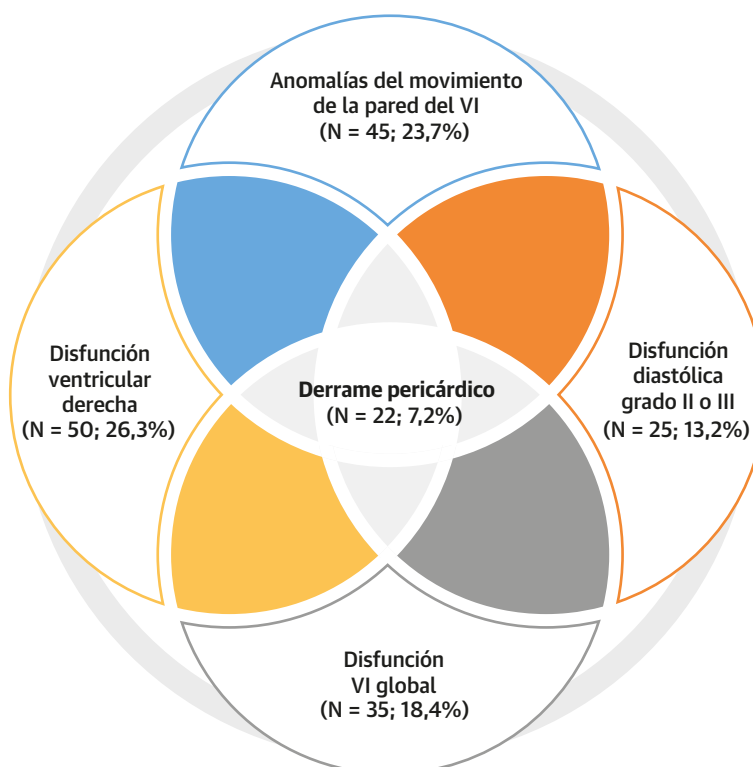
	Total (N=305)	Con lesión miocárdica (n=190)	Sin lesión miocárdica (n=115)	Valor de p
Derrame pericárdico				
Inexistente o mínimo	280/302 (92,7)	169 (89,4)	111 (98,2)	0,02
Pequeño	13/302 (4,3)	13 (6,8)	0 (0,0)	
Moderado	6/302 (2,0)	4 (2,1)	2 (1,8)	
Grande	3/302 (1,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	
Tamaño de la vena cava inferior, cm	1,8 (1,4-2,1)	1,8 (1,4-2,1)	1,7 (1,3-2,0)	0,14
Alguna anomalía ecocardiográfica mayor†	145/305 (47,5)	120 (63,2)	25 (21,7)	< 0,0001

Los valores corresponden a n/N (%) o mediana (rango intercuartílico) según proceda. * Definido como elevaciones o desviaciones del segmento ST que se producen en el territorio de distribución de una arteria coronaria, incluidos los cambios recíprocos del segmento ST. † Definido como la combinación de elevaciones del segmento ST, depresiones del segmento ST o inversiones de la onda T. ‡ Definido como la combinación de anomalías del movimiento de la pared, disfunción global del VI, disfunción diastólica de grado II o III, disfunción del VD o derrames pericárdicos.

COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; ECG = electrocardiograma; VI = ventrículo izquierdo; VD = ventrículo derecho.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Espectro de las anomalías ecocardiográficas observadas en pacientes con biomarcadores indicativos de una lesión miocárdica y enfermedad por coronavirus 2019

Espectro de anomalías ecocardiográficas mayores en pacientes con lesión miocárdica y COVID-19



Giustino, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2043-55.

En los pacientes con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) a los que se practicó una ecocardiografía transtorácica (ETT), se observó la presencia de anomalías estructurales cardíacas en casi dos terceras partes de los pacientes con lesión miocárdica. Las anomalías estructurales cardíacas consistieron en disfunción ventricular derecha, anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI), disfunción ventricular izquierda global, disfunción diastólica y derrames pericárdicos.

TABLA 3 Asociación entre las anomalías del ECG y las anomalías ecocardiográficas

	Ausencia de cambios en el segmento ST (n=275)	Alteraciones regionales en el segmento ST * (n=22)	Alteraciones difusas en el segmento ST (n=8)	Valor de p
Fracción de eyección, %	60 (51-65)	47 (36-55)	30 (24-43)	< 0,0001
≥ 50	216 (78,8)	9 (42,9)	2 (25,0)	< 0,0001
40-49	30 (11,0)	7 (31,8)	0 (0,0)	
< 40	28 (10,2)	6 (27,3)	6 (75,0)	
Anomalías del movimiento de la pared	34 (12,4)	14 (63,6)	2 (25,0)	< 0,0001
Disfunción global del VI	39 (14,2)	0 (0,0)	5 (62,5)	< 0,0001
Tamaño del VD				0,04
Normal	217 (80,4)	19 (86,4)	3 (42,9)	
Dilatación leve	33 (12,2)	1 (4,8)	1 (14,3)	
Dilatación moderada	15 (5,5)	1 (4,8)	2 (28,6)	
Dilatación grave	5 (1,9)	1 (4,8)	1 (14,3)	
Función del VD				< 0,0001
Normal	215 (79,9)	19 (86,4)	2 (28,6)	
Levemente anormal	35 (13,0)	1 (4,8)	1 (14,3)	
Moderadamente anormal	17 (6,3)	2 (9,5)	2 (28,6)	
Gravemente anormal	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	
Algún derrame pericárdico	20 (7,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,69

Los valores corresponden a n (%) o mediana (rango intercuartílico), según proceda. * Definido como elevaciones o desviaciones del segmento ST que se producen en el territorio de distribución de una arteria coronaria, incluidos los cambios recíprocos del segmento ST.

Abreviaturas como en la [tabla 2](#).

sas e incluyeron la disfunción VI global, la disfunción VI global, la disfunción VD y los derrames pericárdicos, entre otras ([ilustración central](#)). La lesión miocárdica se asoció de manera independiente con un aumento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria tras un ajuste respecto a otras complicaciones intrahospitalarias de la COVID-19 como el SDRA, el *shock* cardiocirculatorio y la LRA, pero tan solo en los pacientes en los que se detectaron anomalías importantes en la ETT. Por último, identificamos diferencias sustanciales en las características clínicas y ecocardiográficas entre los pacientes con SCA confirmado en el cateterismo cardiaco y los pacientes con otros tipos de lesión miocárdica.

La COVID-19 es una pandemia mundial causante de una importante morbilidad y mortalidad y de unos altos costes de asistencia sanitaria (1). Una parte significativa de los pacientes que presentan una infección de COVID-19 que requiere hospitalización muestran signos de lesión miocárdica consistentes en elevaciones de las troponinas cardíacas en suero, con una incidencia de entre el 7% y el 40% (2-11). En la mayor parte de los estudios previos, la lesión cardíaca se ha asociado a un aumento del riesgo de complicaciones y mortalidad intrahospitalarias (2-11). Sin embargo, los mecanismos que subyacen en la lesión miocárdica en los pacientes con COVID-19 continúan sin conocerse bien, ya que en los estudios previos no se han incluido datos de exploraciones de imagen cardiovasculares y las elevaciones de las troponinas no permiten diferenciar por sí solas entre las diversas etiologías del daño miocárdico.

En el presente estudio caracterizamos de forma detallada las anomalías cardíacas estructurales y funcionales de los pacientes con infección por la COVID-19 y los biomarcadores indicativos de lesión miocárdica con el empleo de la ETT. De manera coherente con lo indicado por estudios previos, los pacientes con lesión miocárdica mostraron niveles superiores de los biomarcadores inflamatorios y de la coagulación (2,3). En la ETT, la mayoría de los pacientes con lesión miocárdica mostraron una función VI conservada, y la fracción de eyección VI fue < 50% en tan solo un 35% de los pacientes. No obstante, los pacientes con una lesión cardíaca mostraron una prevalencia sustancialmente superior de anomalías VI, VD y pericárdicas. Los grados superiores de disfunción diastólica fueron también más frecuentes en los pacientes con lesión miocárdica, lo cual reflejaba posiblemente la mayor prevalencia de hipertensión y enfermedad renal crónica en esos pacientes. Las alteraciones del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones identificaron 2 patrones diferentes de lesión miocárdica, de tal manera que las alteraciones difusas del segmento ST se asociaban a una disfunción biventricular global (posiblemente como reflejo de un daño inflamatorio miocárdico difuso) y las alteraciones regionales del segmento ST se asociaban a anomalías regionales del movimiento de la pared (que reflejaban posiblemente un daño isquémico regional del miocardio a causa de una trombosis macrovascular o microvascular). En consecuencia, el ECG y las anomalías ecocardiográficas en el contexto de un escenario clínico apropiado pueden ser útiles para

TABLA 4 Tratamientos y resultados intrahospitalarios en los pacientes con o sin lesión cardíaca y COVID-19

	Total (N=305)	Con lesión miocárdica (n=190)	Sin lesión miocárdica (n=115)	OR univariable (IC del 95%)	Valor de p
Tratamientos en el hospital					
Hidroxicloroquina	217/295 (73,6)	128 (68,8)	89 (81,7)	—	0,02
Azitromicina	137/233 (58,8)	95 (60,9)	42 (54,6)	—	0,35
Glucocorticoides	106/233 (45,5)	78 (50,0)	28 (36,4)	—	0,049
Tocilizumab	19/294 (6,5)	12 (6,5)	7 (6,4)	—	0,98
Sarilumab	3/295 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,9)	—	0,90
Remdesivir	10/295 (3,4)	9 (4,8)	1 (0,9)	—	0,07
Anticoagulación	164/295 (55,6)	119 (64,0)	45 (41,3)	—	< 0,0001
Heparina no fraccionada	60/295 (20,3)	48 (25,8)	12 (11,0)	—	0,002
Heparina de bajo peso molecular	147/295 (49,8)	89 (47,9)	58 (53,2)	—	0,37
Anticoagulante oral directo	50/295 (17,0)	31 (16,7)	19 (17,4)	—	0,87
Plasma de período de convalecencia	12/295 (4,1)	10 (5,4)	2 (1,8)	—	0,14
Oxigenador extracorpóreo de membrana	3/305 (1,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	—	0,41
Resultados intrahospitalarios					
Muerte	57/305 (18,7)	51 (26,8)	6 (5,2)	6,67 (2,76-16,11)	< 0,0001
Ingreso en UCI	134/305 (43,9)	99 (52,1)	35 (30,4)	2,49 (1,53-4,05)	< 0,0001
Dado de alta con vida	152/305 (49,8)	69 (36,3)	83 (72,2)	0,23 (0,14-0,38)	< 0,0001
Ventilación mecánica	105/304 (34,5)	82 (43,4)	23 (20,0)	3,07 (1,79-5,26)	< 0,0001
SDRA	124/305 (40,7)	93 (49,0)	31 (27,0)	2,60 (1,57-4,29)	< 0,0001
Peor valor de PaO ₂ /FiO ₂	88 (66-134)	86 (66-110)	98 (65-152)	—	—
Lesión renal aguda	111/304 (36,5)	95 (49,7)	16 (14,2)	6,13 (3,36-11,16)	< 0,0001
Estadio II o III	55/302 (18,2)	50 (26,6)	5 (4,4)	8,03 (3,10-20,82)	< 0,0001
Necesidad de terapia sustitutiva renal	40/305 (13,1)	38 (19,9)	2 (1,8)	14,13 (3,34-59,77)	< 0,0001
Shock	86/305 (28,2)	72 (37,9)	14 (12,2)	4,40 (2,34-8,27)	< 0,0001
Arritmia ventricular	7/305 (2,3)	6 (3,2)	1 (0,9)	3,72 (0,44-31,28)	0,20
Cateterismo diagnóstico	11/305 (3,6)	11 (5,8)	0 (0,0)	—	0,009
Síndrome coronario agudo	8/11 (72,7)	8/11 (72,7)	0 (0,0)	—	—
Coronarias normales	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)	0 (0,0)	—	—
Intervención coronaria percutánea	7/8 (87,5)	7/8 (87,5)	0 (0,0)	—	—

Los valores corresponden a n/N (%) o mediana (rango intercuartílico) según proceda.

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; IC = intervalo de confianza; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; FiO₂ = fracción de oxígeno inspirada; UCI = unidad de cuidados intensivos; OR = odds ratio; PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial.

diferenciar las diferentes etiologías de la lesión miocárdica en la COVID-19.

En el análisis multivariable, la lesión miocárdica en los pacientes con anomalías ecocardiográficas mayores mostró una intensa asociación con un aumento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria, incluso tras una corrección respecto a otras complicaciones mayores asociadas a la COVID-19, como son el SDRA, la LRA y el *shock* cardiocirculatorio (que de por sí fueron también factores predictivos de la mortalidad independientes). Por el contrario, la lesión miocárdica sin anomalías ecocardiográficas mayores no fue un factor predictivo significativo de un aumento de mortalidad. Así pues, en los pacientes con síndromes de COVID-19 y troponinas positivas, la ETT proporciona una información pronóstica útil. La asociación entre la lesión miocárdica y la mortalidad (en especial en los pacientes con anomalías ecocardiográficas) es probable que sea multifactorial, y posiblemente tenga un carácter correlativo y causal. En primer lugar, la lesión miocárdica parece estar correlacionada con la gravedad

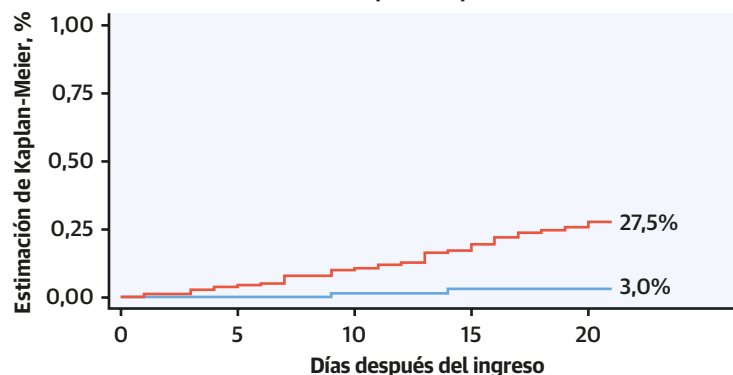
de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 y es posible que identifique a los pacientes que se encuentran en una peor situación clínica inicial. En segundo lugar, se ha observado que la COVID-19 afecta ampliamente al sistema cardiovascular (18). Entre los mecanismos propuestos se encuentra el daño miocárdico a través de las citocinas, el desajuste del aporte-demanda de oxígeno, la trombosis microvascular y macrovascular, el daño endotelial y posiblemente la invasión vírica directa del miocardio (9). Así pues, es posible que el daño cardíaco debido a la COVID-19, a través de vías directas o indirectas, contribuya a producir el mal pronóstico observado en ciertos pacientes.

El infarto agudo de miocardio es la principal causa de muerte en todo el mundo y es una causa tratable y reconocible de daño cardíaco irreversible (19). Sin embargo, se ha descrito en todo el mundo una reducción de la incidencia de ingresos hospitalarios por SCA (en especial infartos de miocardio con elevación del segmento ST) (14). En nuestro estudio, se realizó un cateterismo cardíaco

FIGURA 1 Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19, lesión miocárdica y anomalías ecocardiográficas

A

Mortalidad por cualquier causa

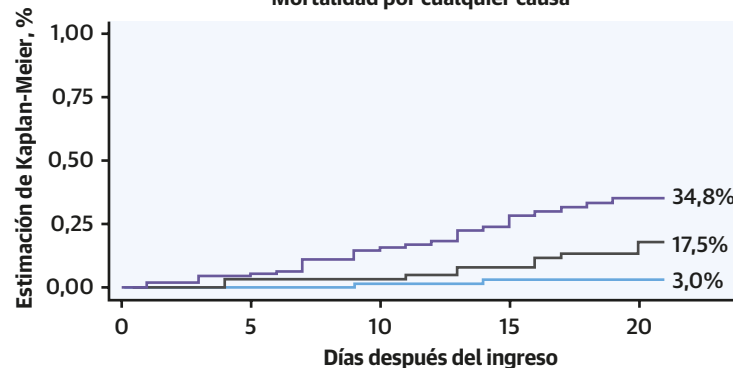


Número en riesgo

Sin lesión miocárdica	115	99	76	50	42
Con lesión miocárdica	190	173	136	103	76

B

Mortalidad por cualquier causa



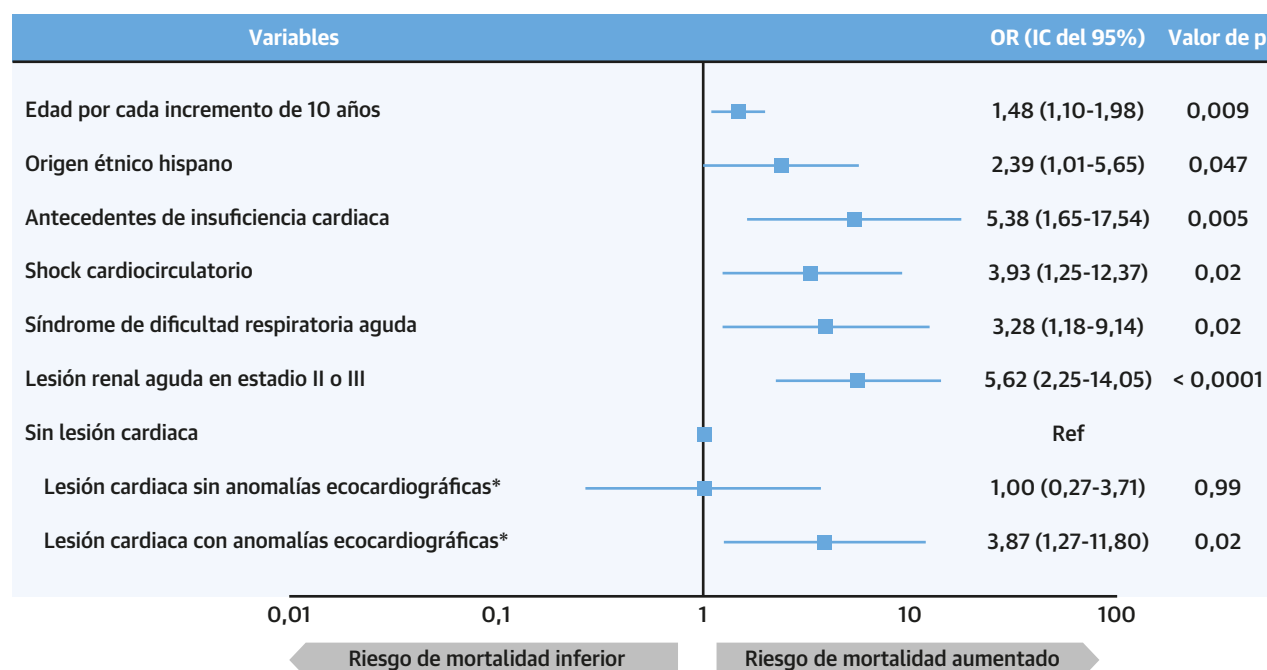
Número en riesgo

Sin lesión miocárdica	115	99	76	50	42
Lesión miocárdica sin anomalías en la ETT	70	66	63	52	40
Lesión miocárdica con anomalías en la ETT	120	107	73	51	36

Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por cualquier causa en pacientes con o sin lesión miocárdica (**A**) y en pacientes con o sin lesión miocárdica en función de la presencia o ausencia de anomalías ecocardiográficas mayores (**B**). Incluye las anomalías del movimiento de la pared, la disfunción ventricular izquierda global, la disfunción diastólica, la disfunción ventricular derecha y la presencia de un derrame pericárdico. Las tasas de eventos se censuraron para el análisis a los 20 días del ingreso en el hospital. ETT = ecocardiografía transtorácica.

tan solo en 11 de los 305 pacientes (3,6%), y de estos 11 pacientes, en 8 (72,7%) se confirmó un SCA y en 3 las arterias coronarias fueron normales. En comparación con otras causas de elevación de las troponinas, los pacientes con un SCA confirmado tenían un perfil clínico diferente del de los pacientes con otras causas de lesión miocárdica. Ello incluía una mayor frecuencia de dolor torácico en el momento de la presentación clínica inicial, más alteraciones del ECG, niveles inferiores de biomarcadores inflamatorios, y todos ellos presentaban anomalías

regionales del movimiento de la pared en la ETT. Por ejemplo, el 100% de los pacientes con SCA tenían anomalías regionales del movimiento de la pared, en comparación con el 20% de los pacientes con troponinas positivas pero sin un SCA confirmado. Así pues, en el escenario clínico apropiado, puede contemplarse la realización de una ETT (o una ecografía realizada en el punto de asistencia) en los pacientes con una infección de COVID-19 y biomarcadores indicativos de una lesión miocárdica, dada la posibilidad de que permite identificar a los pa-

FIGURA 2 Factores predictivos independientes para la muerte intrahospitalaria según el análisis de regresión logística multivariable

Los resultados se presentan en forma de *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se incluyeron en el modelo final las siguientes variables: edad, sexo, raza, antecedentes de insuficiencia cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión renal aguda en estadio II o III, *shock* cardiocirculatorio, lesión miocárdica (con o sin anomalías ecocardiográficas mayores) e identificador del centro de estudio. *Incluye las anomalías del movimiento de la pared, la disfunción ventricular izquierda global, la disfunción diastólica, la disfunción ventricular derecha o la presencia de un derrame pericárdico leve o más grave.

cientes en los que cabría prever un beneficio con un manejo clínico intensivo iniciado de forma rápida.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La obtención de los datos fue retrospectiva y utilizó una extracción manual de datos de las historias clínicas electrónicas de múltiples centros de estudio. Esto hace que esté sujeta a un sesgo tanto de notificación como de identificación. El tamaño de nuestra muestra es modesto pero, no obstante, representa uno de los estudios más amplios realizados hasta la fecha para evaluar la asociación entre la lesión miocárdica y la evaluación cardíaca funcional y estructural con el empleo de ecocardiografía en pacientes con COVID-19. No incluimos datos de imagen de cardiorresonancia magnética y tan solo hubo un pequeño número de pacientes en los que se realizara un cateterismo cardíaco. Sin embargo, un estudio diagnóstico cardiovascular amplio en los pacientes con COVID-19 se ve dificultado a menudo por su estado clínico y por las medidas adoptadas para reducir el riesgo de exposición de los profesionales de la salud. No hubo ningún sesgo sistemático respecto a en qué pacientes se llevó a cabo la exploración de ETT. De hecho, es probable que tan solo se obtuviera una ETT en los pacientes en los que se percibió la existencia de un riesgo superior por motivos clínicos. Ade-

más, todas las ecocardiografías fueron interpretadas localmente y no de manera centralizada en un único laboratorio de ecocardiografía. Por último, nuestro estudio tiene limitaciones en cuanto a los resultados intrahospitalarios; las secuelas cardiovasculares a largo plazo en los pacientes con COVID-19 y troponinas positivas, con o sin anomalías ecocardiográficas deberán investigarse en futuros estudios prospectivos.

CONCLUSIONES

Los pacientes con COVID-19 y una lesión miocárdica presentan una amplia variedad de anomalías cardíacas, aunque aproximadamente una tercera parte de ellos no presentan ningún signo de cardiopatía estructural. La lesión miocárdica se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria, en especial en presencia de anomalías estructurales cardíacas detectadas mediante ETT. Debe contemplarse una evaluación mediante ETT en los pacientes con COVID-19 y biomarcadores indicativos de una lesión miocárdica, con objeto de caracterizar el substrato cardíaco subyacente, para la estratificación del riesgo y como posible guía para el uso de las estrategias de tratamiento.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:

Dr. Gennaro Giustino, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029, Estados Unidos. correo electrónico: gennaro.giustino@mountsinai.org. O Dr. Giulio Stefanini, Humanitas Clinical and Research Centro IRCCS, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano, Milán Italia. correo electrónico: giulio.stefanini@gmail.com. Twitter: @g_giustinoMD, @GGStefanini, @MountSinaiHeart.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para desarrollar estrategias destinadas a reducir el riesgo de mortalidad a corto plazo asociado a la lesión miocárdica en los pacientes con COVID-19 y esclarecer las consecuencias que tiene a largo plazo para los pacientes que sobreviven a la fase aguda.

PERSPECTIVAS

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

La ETT puede ser útil en la evaluación de los pacientes con COVID-19 que presentan biomarcadores indicativos de una lesión miocárdica, con objeto de caracterizar los mecanismos patológicos involucrados, orientar el tratamiento y facilitar la estratificación del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19— navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020;382:1268-9.
2. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1-8.
3. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5: 802-10.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395: 1054-62.
5. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
7. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-8.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
9. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; S0033-0620(20)30123-7.
10. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:518-24.
11. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:390-1.
12. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:2540-1.
13. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141:2113-6.
14. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020;383:88-9.
15. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871-2.
16. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307: 2526-33.
17. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
18. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Sci* 2020;5:518-36.
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., for the Executive Group for ESC/ACC/AHA/WHF. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.

PALABRAS CLAVE COVID-19, ecocardiografía, infarto de miocardio, lesión miocárdica

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

COMENTARIO EDITORIAL



Vivencio Barrios

Daño miocárdico como marcador pronóstico en el paciente con infección por COVID-19

Vivencio Barrios,* María Ascensión Sanromán Guerrero*

Desde el primer caso notificado de infección aguda respiratoria por SARS CoV-2 en Wuhan, (Hubei, China) en Diciembre de 2019, varios millones de casos y una alta cifra de muertes han sido reportados globalmente alcanzándose la categoría de pandemia global (1).

Hasta el 15% de los pacientes con infección por COVID-19 puede evolucionar desfavorablemente, cursando desde un cuadro de neumonía intersticial hasta un síndrome de distrés respiratorio y requerimiento de una unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica invasiva. La rápida evolución de síntomas leves a graves con daño pulmonar severo obliga a estratificar el pronóstico de forma más precisa (2).

Los datos existentes sobre el valor pronóstico de la troponina en los pacientes con infección por COVID-19 son cada vez mayores (3). Dos cohortes chinas asocian daño miocárdico y factores de riesgo cardiovascular con un pronóstico hospitalario desfavorable y requerimientos mayores de una unidad de cuidados intensivos así como de ventilación mecánica no invasiva (3,4,5).

De acuerdo a la cuarta definición universal de infarto, el diagnóstico de daño cardíaco se establece cuando la concentración de troponina T de alta sensibilidad (Hs c-Tn-T) se encuentra por encima del percentil 99 (>14 ng/L), independientemente de las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas presentes (4,5,6,7,8).

La literatura disponible sobre daño miocárdico y COVID-19 ha resaltado la importancia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), receptor mediante el cual el virus penetra en la célula y causa daño celular directo. Por otra parte, de acuerdo a los registros obtenidos de los anteriores coronavirus, se observa una infra expresión de la enzima ECA2, proteína que juega un rol importante como protector cardiovascular (9,10).

Aquellos pacientes con cardiopatía isquémica crónica previa o bien con factores de riesgo cardiovascular pre-

sentan mayor vulnerabilidad a presentar un síndrome coronario agudo durante la infección por COVID-19 como ya está descrito previamente en estudios con Influenza. La disminución del aporte de oxígeno asociado a una demanda aumentada por situación de estrés del organismo, origina una situación de desequilibrio de oxígeno que origina daño miocárdico y desenmascaramiento de lesiones coronarias previas. Es más, la tormenta de citocinas que sucede durante la fase aguda de la enfermedad contribuye a la inestabilidad de la placa aterosclerótica presente en las arterias coronarias, jugando un importante papel en el infarto agudo de miocardio tipo I (1). Se ha descrito la presencia de anomalías ecocardiográficas en los pacientes con daño miocárdico, sumando su presencia un valor pronóstico añadido al de la Hs c-TnT aislada. En el estudio publicado por Churchill et al, en el cual se realizó un ecocardiograma a 125 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y necesidad de ingreso, la disfunción del ventrículo izquierdo se encontraba presente en el 26% del total de la muestra y en un 48% de los pacientes con diagnóstico de daño miocárdico, definida como troponina T de alta sensibilidad mayor de 50 ng/L (11).

El artículo publicado por Giustino et al (12) en la revista JACC, expone un registro de pacientes a los cuales se determina la TnT en el momento del ingreso y durante su estancia hospitalaria con el objetivo de establecer un perfil clínico y pronóstico del paciente con infección respiratoria por COVID-19. Notablemente, aquellos pacientes con daño miocárdico presentaron mayores anomalías ecocardiográficas, además de parámetros de inflamación elevados (12). La prevalencia de anomalías ecocardiográficas en los pacientes con lesión miocárdica fue del 63%, encontrándose una mortalidad mayor en este grupo que se incrementó de forma paralela a los niveles de TnT (12). Es interesante destacar, que aunque sin alcanzarse la significación estadística, los autores reportaron un IMC (índice de masa corporal) superior en el

*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

grupo con daño miocárdico con respecto al que no lo presentaba (26,1 Vs 26,5 Kg/m²) (12).

Estos resultados del estudio de Giustino et al (12) contrastan con las recomendaciones de la American Heart Association (AHA), quienes no recomiendan la medición de la cTn en pacientes con infección por SARS CoV-2 sin sospecha de síndrome coronario agudo. De acuerdo a esta publicación, la determinación de cTn y eventual ecocardiografía constituyen importantes herramientas pronósticas para el clínico ahora que existen nuevas terapias antivirales en el mercado pero en cantidades limitadas asociado a un aumento de casos que obliga a seleccionar aquellos pacientes con mayor potencial de beneficio (12). La elevación de troponina cardiaca es el resultado final de varias vías de daño celular, bien sea de origen isquémico,

citopático o secundario a estado inflamatorio (1). En ocasiones puede ser el primer marcador de fracaso multiorgánico en paciente con infección por covid-19, por lo que de acuerdo a los resultados de este estudio y la evidencia previa disponible, se aconseja la determinación de troponina como marcador pronóstico. Si bien se trata de un estudio con pocos pacientes (n=305), se trata de un estudio aporta solidez a la evidencia disponible sobre el valor pronóstico de la troponina (12).

En conclusión, niveles normales de troponina y sin progresión junto con parámetros de inflamación (ferritina, proteína C reactiva) y disfunción (péptidos natriuréticos) normales, reducen de forma segura el uso de pruebas complementarias como el ecocardiograma transtorácico o de estrés (13,14,15,16).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, & Winterton D. (2020). Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*. 2020; 26(6), 470-5.
2. Knowlton KU. Pathogenesis of SARS-CoV-2 induced cardiac injury from the perspective of the virus. *J Mol Cell Cardiol* 2020;147:12-7.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-9.
4. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10.
5. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):811-8.
6. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:390-1.
7. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. for the Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:533-46.
8. Thygesen K, Alpert J.S, Jaffe A.S, Chaitman B.R, Bax J.J, Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2018; 72: 2231-64.
9. Reichling T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*. 2009; 361:858-67.
10. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J.J.V, Pfeffer M.A, Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:1653-9.
11. Churchill TW, Bertrand PB, Bernard S, et al. Echocardiographic Features of COVID-19 Illness and Association with Cardiac Biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(8):1053-4.
12. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 2043-55.
13. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, et al; COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* 2020;106:1127-31.
14. Chapman AR, Bularga A, Nicholas L.M. High-Sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation* 2020; 41(22):1733-5.
15. Mahmoud-Elsayed, HM, William E. Moody, Bradlow WM, et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Can J Cardiol*. Volume. 2020;36(8): 1203-7.
16. Khanki MY, Ricci F, Patel RS. The role of hand-held ultrasound for cardiopulmonary assessment during a pandemic. *Prog cardiovasc. Dis* 2020;63(5):690-5.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Ácidos grasos omega-3 circulantes e incidencia de eventos adversos en pacientes con infarto agudo de miocardio



Iolanda Lázaro, PhD,^{a,b,c,*} Ferran Rueda, MD, PhD,^{d,e,f,*} Germán Cediel, MD, PhD,^{d,e,f} Emilio Ortega, MD, PhD,^{a,b} Cosme García-García, MD, PhD,^{d,e,f} Aleix Sala-Vila, PHARM, PhD,^{a,b,c,g} Antoni Bayés-Genís, MD, PhD,^{d,e,f}

RESUMEN

ANTECEDENTES El ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) de la dieta tiene múltiples propiedades cardioprotectoras. La proporción de EPA en la fosfatidilcolina (PC) del suero refleja el consumo de EPA en la dieta durante las semanas previas. En el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) el EPA circulante se asocia con un menor tamaño del infarto y con la preservación de la función ventricular a largo plazo.

OBJETIVOS Los autores investigaron si los niveles de EPA de la PC del suero (un indicador indirecto del consumo de los omega-3 de origen marino) en el momento de sufrir un IAMCEST se asociaban a una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), mortalidad por cualquier causa y reingresos por causas cardiovasculares (CV) en un seguimiento de 3 años. También exploraron la asociación del ácido alfa-linolénico (ALA, un indicador indirecto del consumo de los omega-3 de origen vegetal) con la mortalidad por cualquier causa y los MACE.

MÉTODOS Los autores estudiaron prospectivamente a un total de 944 pacientes consecutivos con IAMCEST (media de edad de 61 años, 209 mujeres) a los que se practicó una intervención coronaria percutánea primaria. Determinaron los ácidos grasos de la PC del suero mediante cromatografía de gases.

RESULTADOS Durante el seguimiento, un total de 211 pacientes presentaron un MACE, 108 fallecieron y 130 reingresaron por causas CV. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste respecto a los factores predictivos clínicos conocidos puso de relieve que el EPA de la PC del suero en el momento del IAMCEST mostraba una asociación inversa tanto con la incidencia de MACE como con el reingreso por causas CV (*hazard ratio* [HR]: 0,76, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,62 a 0,94 y HR: 0,74; IC del 95%: 0,58 a 0,95, respectivamente, para un aumento de 1 desviación estándar [DE]). El ALA de la PC en suero mostró una relación inversa con la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,96, para un aumento de 1 DE).

CONCLUSIONES Los niveles elevados de EPA y ALA en la PC del suero en el momento de sufrir un IAMCEST se asociaron a un menor riesgo de presentar eventos adversos clínicos. El consumo de alimentos ricos en estos ácidos grasos podría mejorar el pronóstico del IAMCEST. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2089-97) © 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

Del ^aCentro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ^bHospital Clínic de Barcelona – Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; ^cIMIM – Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, España; ^dDepartamento de Cardiología, Instituto del Corazón, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España; ^eDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ^fCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCv), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; y ^gBarcelonabeta Brain Research Center, Fundación Pasqual Maragall, Barcelona, España. *Los Drs. Lázaro y Rueda contribuyeron por igual en este estudio. El Dr. Sala-Vila ha recibido una subvención de formación Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (subvención CP17/00029). El

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de mortalidad en todo el mundo (1). Los avances en los métodos de perfusión inmediata han reducido la mortalidad aguda asociada al infarto de miocardio (IM); sin embargo, los eventos cardiovasculares (CV) secundarios continúan comportando una importante carga después del periodo de asistencia aguda en los pacientes que sobreviven al IM (2). En consecuencia, la elaboración de estrategias para mejorar el pronóstico después de un IM es una cuestión importante en el contexto clínico y en el de la salud pública.

Las dietas ricas en alimentos de origen marino han mostrado una intensa asociación con un menor riesgo de eventos CV mortales, en especial los de muerte súbita cardíaca (3). El pescado azul es el principal origen del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3, EPA). El EPA de la dieta se incorpora con facilidad a los fosfolípidos de las membranas de los miocardiocitos, en donde desplaza en parte al ácido graso omega-6 ácido araquidónico (C20:4n-6, AA) (4). Se cree que la acumulación de EPA en la membrana subyace en los efectos cardíacos saludables asociados al consumo a largo plazo de pescado azul y aceites de pescado (5). Además de fomentar un consumo de oxígeno más eficiente en el miocardio, el EPA de la membrana protege frente a diversos factores de estrés cardíaco. Es de destacar que la isquemia cardíaca desencadena una separación de los ácidos grasos de las membranas de los miocardiocitos; estos ácidos grasos pueden ser convertidos en mediadores lipídicos por la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa y el citocromo P450. Los AA liberados generan principalmente eicosanoides proinflamatorios que amplifican el daño miocárdico isquémico. En cambio, el EPA liberado es convertido en eicosanoides antiinflamatorios (6). Esta observación dio origen al concepto de que el enriquecimiento de EPA en las membranas cardíacas, como consecuencia de un consumo sostenido de pescado azul o de aceites de pescado, podría limitar el grado de daño del miocardio en caso de IM, lo cual se ha confirmado repetidas veces en modelos animales (7-10). Dos estudios clínicos de pequeño tama-

ño en pacientes que habían sobrevivido a un IM mostraron una asociación inversa de los niveles de EPA en la sangre, que son un reflejo del consumo previo de EPA en la dieta (11), con el tamaño del infarto en las imágenes de cardiorensonancia magnética (12) y también con los eventos CV (13).

Nuestra hipótesis fue que las personas con un consumo regular de pescado azul podrán tener un pronóstico a largo plazo tras sufrir un IM con elevación del segmento ST (IAMCEST) más favorable que el de las personas sin ese consumo. En consecuencia, el presente estudio tuvo como objetivo cubrir este vacío del conocimiento mediante el examen de las asociaciones entre el EPA en la fosfatidilcolina (PC) del suero al ingreso en el hospital y la aparición de eventos CV adversos mayores (MACE), la mortalidad por cualquier causa y el reingreso hospitalario por causa CV en un seguimiento de 3 años en una amplia cohorte de pacientes tratados por un IAMCEST. Además, dado que se ha observado que el ácido alfa-linolénico (C18:3n-3, ALA, el ácido graso omega-3 de origen vegetal) muestra una asociación inversa con la mortalidad por cualquier causa en los individuos de riesgo vascular alto (14), examinamos también el valor predictivo (incidencia de mortalidad por cualquier causa y de MACE) de la presencia de ALA en la PC del suero en el IAMCEST.

MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. En este estudio observacional prospectivo se incluyó a un total de 955 pacientes consecutivos con IAMCEST que fueron ingresados en un centro universitario de nivel terciario que forma parte de una red de intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, entre el 23 de febrero de 2011 y el 30 de junio de 2016. El hospital atiende a una población de aproximadamente 850.000 habitantes, distribuidos principalmente en 4 áreas urbanas, situadas a 2, 7, 20 o

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA	= ácido araquidónico
ALA	= ácido alfa-linolénico
DE	= desviación estándar
EC	= enfermedad coronaria
EPA	= ácido eicosapentaenoico
HR	= hazard ratio
IAMCEST	= infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IC	= intervalo de confianza
ICP	= intervención coronaria percutánea
IM	= infarto de miocardio
MACE	= eventos cardiovasculares adversos mayores
PC	= fosfatidilcolina

Dr. Bayés-Genís cuenta con el apoyo de los proyectos del ISCIII (PI17/01487, PI18/00256 y PIC18/00014); CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403), como parte del Plan Nacional de I-D-I, cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Promoción de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Parte de este trabajo fue financiado por una subvención de la California Walnut Commission, Folsom, California (concedida al Dr. Sala-Vila). Los organismos financiadores no tuvieron intervención alguna en el diseño del estudio, la obtención de los datos, los análisis ni la redacción y presentación del manuscrito para publicación. El Dr. Sala-Vila declara haber recibido subvenciones y apoyo de la California Walnut Commission para la asistencia a congresos profesionales. Dr. Bayés-Genís ha declarado haber recibido pagos personales de AstraZeneca, Vifor-Fresenius, Novartis, Boehringer Ingelheim, Abbott, Roche Diagnostics y Critical Diagnostics. 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 19 de mayo de 2020; original revisado recibido el 28 de agosto de 2020, aceptado el 28 de agosto de 2020.

45 km de la unidad con capacidad de ICP primaria. El diagnóstico de IAMCEST se estableció según la definición universal actual de IM en vigor en el momento de realizar el estudio (15), que incluía el dolor torácico y un electrocardiograma que mostrara una elevación del segmento ST en 2 o más derivaciones contiguas (un mínimo de 0,1 mV en las derivaciones frontales y 0,2 mV en las derivaciones precordiales) o bien un bloqueo de rama izquierda de nueva aparición (16). Se registraron los parámetros demográficos y los datos clínicos durante el ingreso en el hospital. El estudio se llevó a cabo según las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación. Los participantes dieron su consentimiento informado.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. Este estudio tuvo como objetivo analizar el criterio de valoración combinado de los MACE a los 3 años, que se definieron como la mortalidad por cualquier causa y el reingreso debido a causas CV, incluido el IM no mortal, la angina inestable, la insuficiencia cardíaca y el ictus. Los criterios de valoración secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa y los reingresos de causa CV a los 3 años. En los pacientes con eventos recurrentes, se registró el tiempo transcurrido hasta el primer evento. La mortalidad se determinó a partir de la historia clínica del paciente y/o mediante el contacto telefónico directo con los pacientes o sus familiares.

DETERMINACIONES ANALÍTICAS. Se obtuvieron muestras de sangre mediante punción venosa poco después del ingreso y en un plazo de 12 horas tras el inicio de los síntomas. Las muestras se procesaron en un laboratorio central para la determinación de los biomarcadores. El suero se conservó a -80°C hasta la realización del análisis de los ácidos grasos.

Se extrajeron ésteres metilo de los ácidos grasos de la PC del suero según un método descrito con anterioridad (17). Se separaron los diferentes tipos mediante cromatografía de gases en un equipo Agilent HP 7890 Gas Chromatograph equipado con una columna capilar SupraWAX-280 de $30\text{ m} \times 0,25\text{ }\mu\text{m} \times 0,25\text{ mm}$ (Teknokroma, Barcelona, España), un dispositivo de automuestreo y detección mediante ionización de llama. La cantidad de cada ácido graso se expresa en forma de porcentaje de la cantidad total de ácidos grasos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Las variables cualitativas se expresan en forma de número (porcentaje); las variables continuas se expresan en forma de mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones de las variables cualitativas se realizaron con la prueba de χ^2 . Las comparaciones de las variables continuas se llevaron a cabo con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Las asociaciones del EPA de la PC del suero con los resultados clínicos se determinaron con el empleo de

modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Para cada criterio de valoración, además del modelo univariable (modelo 1), elaboramos un segundo modelo (modelo 2) con un ajuste para las variables que tenían una asociación significativa con el criterio de valoración principal con un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariable o que constituyeran un factor de confusión. Estas variables fueron las siguientes: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e IM, hemoglobina, filtración glomerular estimada, triglicéridos, colesterol total, clase de Killip-Kimball III o IV y fracción de eyección ventricular izquierda. Para los análisis relativos a la mortalidad (mortalidad por cualquier causa y MACE) elaboramos un modelo adicional que incluía un ajuste recíproco para el EPA, el ALA y el AA (modelo 3). Se presentan los valores de *hazard ratio* (HR) que reflejan un cambio de 1 desviación estándar (DE) en un determinado ácido graso y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se confirmó el cumplimiento del supuesto de riesgo proporcionales de los modelos de regresión de Cox mediante la evaluación de los residuos de Schoenfeld. Se repitieron los mismos análisis teniendo en cuenta tan solo los pacientes con un primer IAMCEST ($n = 859$). Por último, se generaron las curvas de supervivencia a partir del modelo completo usando los terciles de EPA y ALA, con un ajuste respecto a las variables antes enumeradas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

De los 955 pacientes consecutivos incluidos en el estudio, en 944 (98,8%) se dispuso de muestras, por lo que se les incluyó en el análisis final. En la **tabla 1** se resumen los parámetros demográficos, las características clínicas y los valores analíticos de la población del estudio en la situación inicial, según la incidencia de MACE. La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico, 52 a 72 años) y 209 pacientes (22,1%) eran mujeres. En la **tabla 2** se presentan los episodios de las variables de valoración clínicas documentados a lo largo del seguimiento. Las características iniciales de la población del estudio, clasificadas según la mortalidad por cualquier causa y los reingresos hospitalarios por causas CV se muestran en las **tablas 1 y 2**, respectivamente, del Suplemento. La distribución de la proporción de EPA y ALA en la PC del suero (y los valores de corte para establecer sus respectivos terciles) se muestran en el **Suplemento, figura 1**. Los valores medios de la proporción de EPA y de ALA en la PC del suero fueron de $0,58 \pm 0,46$ y $0,25 \pm 0,22$, respectivamente.

TABLA 1 Características iniciales de la población del estudio según los MACE a 3 años

	Todos los pacientes (N = 944)	Sin MACE (n = 733)	Con MACE (n = 211)	Valor de p
Parámetros demográficos				
Edad, años	61 (52-72)	59 (51-69)	72 (59-81)	< 0,001
Mujeres	209 (22,1)	147 (20,1)	62 (29,4)	0,004
Antecedentes				
Tabaquismo	720 (76,3)	571 (77,9)	149 (70,6)	0,028
Hipertensión	505 (53,5)	365 (49,8)	140 (66,4)	< 0,001
Diabetes mellitus	221 (23,4)	144 (19,7)	77 (36,5)	< 0,001
Dislipidemia	542 (57,4)	415 (56,6)	127 (60,2)	0,355
Enfermedad cerebrovascular	55 (5,8)	27 (3,7)	28 (13,3)	< 0,001
Enfermedad arterial periférica	64 (6,8)	40 (5,5)	24 (11,4)	0,003
Insuficiencia cardíaca	14 (1,5)	3 (0,4)	11 (5,2)	< 0,001
Enfermedad arterial coronaria	202 (21,4)	142 (19,4)	60 (28,4)	0,005
Infarto de miocardio	85 (9,0)	58 (7,9)	27 (12,8)	0,029
ICP	76 (8,1)	49 (6,7)	27 (12,8)	0,004
CABG	9 (1,0)	5 (0,7)	4 (0,4)	0,119
Exploración física				
Clase de Killip-Kimball III o IV	61 (6,5)	21 (2,9)	40 (19,0)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,0 (24,7-29,9)	27,0 (24,8-29,8)	27,2 (24,2-30,0)	0,976
Infarto de cara anterior	393 (41,6)	299 (40,8)	94 (44,6)	0,342
Coronariografía	935 (99,0)	732 (99,9)	203 (96,2)	< 0,001
Arterias coronarias epicárdicas principales con estenosis ≥ 70%				
0	8 (0,9)	6 (0,8)	2 (1,0)	0,821
1	485 (51,9)	399 (54,5)	86 (42,4)	0,002
2	259 (27,7)	197 (26,9)	62 (30,5)	0,307
3	183 (19,6)	130 (17,8)	53 (26,1)	0,008
Tronco coronario izquierdo con estenosis ≥ 50%	38 (4,1)	22 (3,0)	16 (7,9)	0,002
ICP primaria exitosa	881 (93,3)	697 (95,1)	184 (87,2)	< 0,001
Tiempo de inicio de los síntomas a balón, min	183 (127-288)	176 (123-270)	224 (144-347)	< 0,001
Resultados analíticos				
Hemoglobina, g/dl	13,2 (12-14,3)	13,3 (12,2-14,4)	12,7 (11,1-14,0)	< 0,001
FGe, ml/min/1,73 m ²	83,7 (60,3-107,6)	87,8 (68,6-110,9)	60,1 (43,5-90,3)	< 0,001
Colesterol total, mg/dl	174 (151-203)	178 (154-205)	166 (139-189)	< 0,001
Triglicéridos, mg/dl	116 (87-158)	119 (90-161)	103 (77-136)	< 0,001
CK-MB máxima, ng/ml	169,4 (69,7-335,0)	166,9 (69,7-282,8)	180,2 (69,7-475,8)	< 0,017
FEVI, %	53 (45-59)	54 (47-59)	48 (40-55)	< 0,001
Mortalidad intrahospitalaria	45 (4,8)	0	45 (21,3)	< 0,001
Ácidos grasos en la fosfatidilcolina del suero, % del total de ácidos grasos identificados				
C20:5n-3	0,47 (0,32-0,68)	0,47 (0,33-0,70)	0,43 (0,29-0,63)	0,123
C20:4n-6	8,45 (5,97-10,72)	8,61 (6,08-10,77)	8,10 (5,89-10,34)	0,081
C18:3n-3	0,19 (0,12-0,34)	0,18 (0,11-0,33)	0,21 (0,13-0,36)	0,029

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%). Los valores de p se obtuvieron mediante la prueba de χ^2 (variables cualitativas) o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (variables continuas).

IMC = índice de masa corporal; CABG = cirugía de revascularización coronaria; CK-MB = creatinina-MB; FGe = filtración glomerular estimada; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; MACE = eventos adversos cardiovasculares mayores; ICP = intervención coronaria percutánea.

En la [tabla 3](#) se presentan los valores de HR correspondientes al riesgo de incidencia de las variables de valoración asociadas al EPA, en los modelos sin ajustar o con ajuste. El modelo sin ajustar (modelo 1) mostró que cada aumento de 1 DE en la proporción de EPA en la PC del suero se asociaba a una reducción del 16%, con una significación limítrofe, del riesgo de MACE incidentes ($p = 0,053$) y una reducción significativa del 20% en el riesgo de reingreso por causas CV ($p = 0,038$). La inclusión de los factores de confusión (modelo 2) puso de

manifiesto que la proporción de EPA en la PC estaba relacionada significativamente tanto con los MACE incidentes (HR: 0,76; IC del 95%: 0,62 a 0,94) como con los reingresos por CV (HR: 0,74; IC del 95%: 0,58 a 0,95). También exploramos si las asociaciones del EPA con los criterios de valoración relativos a la mortalidad (mortalidad por cualquier causa y MACE) se modificaban tras la introducción de un ajuste recíproco para el EPA, el ALA y el AA (modelo 3) ([Suplemento, tabla 3](#)). Para ambas variables de valoración, las asociaciones observadas con el

TABLA 2 Variables de valoración clínicas tras un seguimiento de 3 años

Mortalidad por cualquier causa	108 (11,4)
Reingreso por causa CV	130 (13,8)
Infarto de miocardio	32/130 (24,6)
Angina	45/130 (34,6)
Insuficiencia cardíaca	43/130 (33,1)
Ictus	10/130 (7,7)
MACE	211 (22,4)

Los valores corresponden a n/N (%).

CV = cardiovascular; MACE = eventos adversos cardiovasculares mayores.

EPA se mantuvieron básicamente inalteradas. Es de destacar que, para la mortalidad por cualquier causa, observamos una reducción significativa del 35% en el riesgo de mortalidad por cada aumento de 1 DE en la proporción de ALA en la PC del suero (HR: 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,96) (modelo 3) (Suplemento, tabla 3).

La significación estadística de las asociaciones con el EPA de la PC del suero persistió al tener en cuenta tan solo a los pacientes con un primer IAMCEST; se observó una significación estadística limítrofe para el ALA de la PC del suero y los resultados relacionados con la mortalidad (Suplemento, tabla 4).

Elaboramos las curvas de Kaplan-Meier (figura 1) para analizar de qué forma estaban relacionados los episodios aparecidos de determinadas variables de valoración con los terciles del EPA (figuras 1A y 1B) y del ALA (figura 1C) en la PC del suero. En comparación con los sujetos que se encontraban en el tercil más bajo de EPA (valor de corte < 0,366% del total de ácidos grasos de la PC del suero), los que estaban en el tercil más alto ($\geq$ 0,592% del total de ácidos grasos de la PC del suero) mostraron una reducción significativa de los riesgos de un nuevo reingreso

de causa CV (figura 1A) y de MACE incidentes (figura 1B). Al examinar el ALA como variable de exposición, los sujetos que se encontraban en el tercil más bajo de ALA (< 0,134% del total de ácidos grasos de la PC del suero) mostraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad por cualquier causa (figura 1C), en comparación con los sujetos de los terciles intermedio y alto del ALA.

DISCUSIÓN

Este estudio longitudinal prospectivo con una cohorte grande de pacientes con IAMCEST mostró que una proporción elevada de EPA (un ácido graso omega-3 procedente de los alimentos de origen marino) en la PC del suero en el momento de sufrir un IAMCEST estaba inversamente relacionado con el riesgo de MACE incidentes y de reingresos hospitalarios por causas CV durante el seguimiento. Además, la proporción de ALA (el ácido graso omega-3 de origen vegetal) en la PC del suero estaba inversamente relacionada con la mortalidad por cualquier causa. Así pues, el ALA y el EPA de la dieta parecían actuar de forma asociada, en vez de competir, por lo que respecta a la mejora del pronóstico a largo plazo en un IAMCEST. Estos resultados respaldan el concepto de que un consumo regular de alimentos ricos en esos ácidos grasos podría constituir una estrategia preventiva para los individuos con riesgo de IAMCEST (ilustración central).

Hay dos aspectos de nuestros resultados que merecen ser resaltados. En primer lugar, a nivel del mecanismo de acción, de forma coherente con lo indicado por estudios previos, nuestros resultados confirmaron el concepto de que el enriquecimiento de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos que se produce como consecuencia de un consumo sostenido de los correspondientes alimentos de origen, podría ser beneficioso en caso de un IM, al mejorar el pronóstico de supervivencia y de función CV a largo plazo. Este resultado reforzó la hipótesis de que varios de los ácidos grasos omega-3 de la dieta tienen un efecto de tipo precondicionamiento en el corazón. En segundo lugar, a nivel nutricional, exploramos también el ALA, que es el ácido graso omega-3 de origen vegetal, como ácido graso de interés. En estudios anteriores se ha investigado en gran parte el papel de los ácidos grasos omega-3 aportados por el pescado azul y los aceites de pescado en la cardioprotección. En cambio, hasta la fecha, se ha prestado mucha menos atención a la investigación clínica sobre el ALA. Esta cuestión es importante, dado el bajo consumo habitual de pescado en la mayoría de las sociedades occidentales y la insostenibilidad de la pesca.

EPA, UN ÁCIDO GRASO OMEGA-3 PROCEDENTE DE ALIMENTOS DE ORIGEN MARINO, Y RESULTADOS CLÍNICOS. Nuestros resultados sobre el EPA fueron cohe-

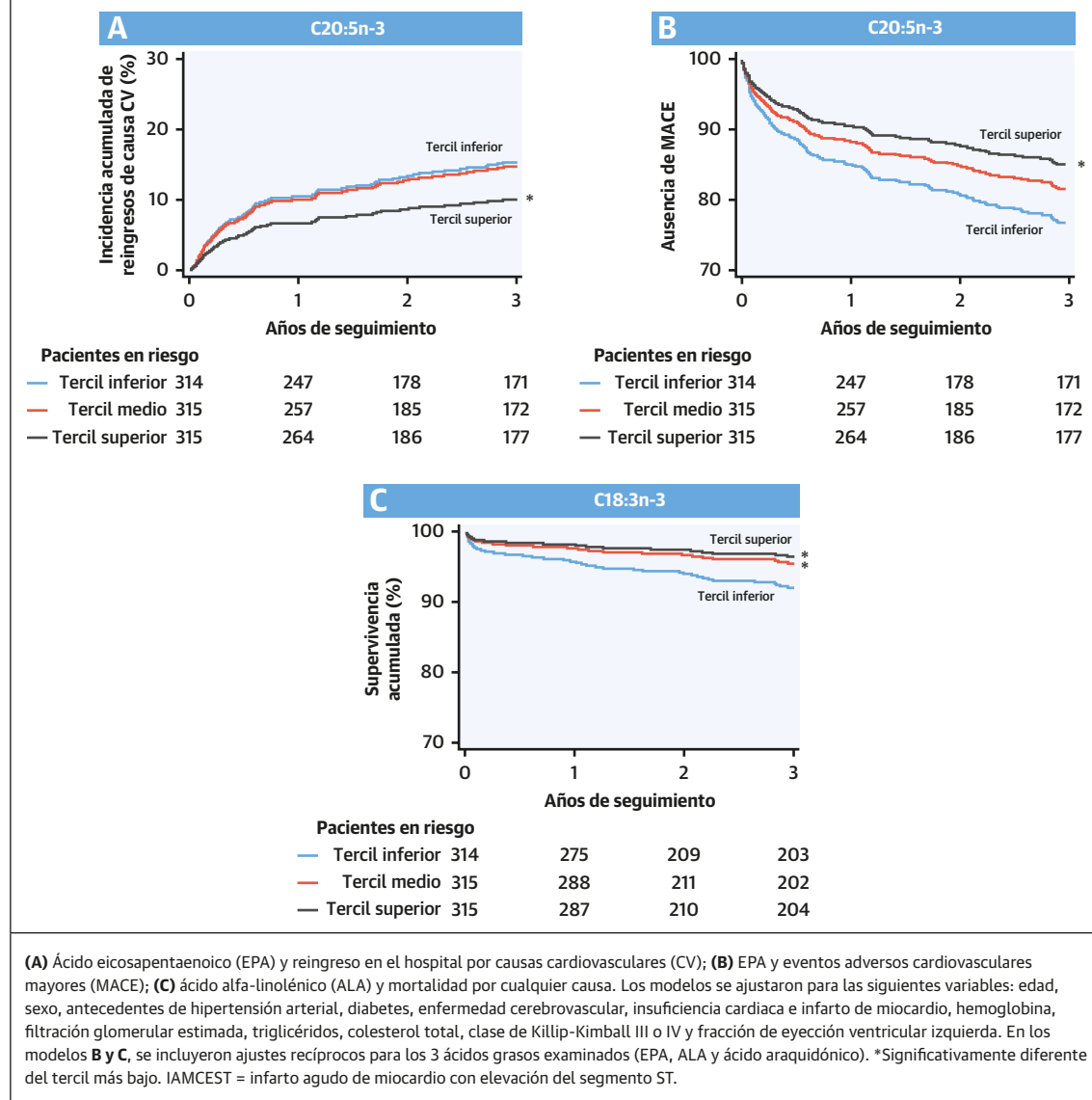
TABLA 3 Valores de HR para determinados ácidos grasos omega-3 en suero en cuanto a las variables de valoración clínicas

Ácido graso	MACE (211 sí/723 no)	Mortalidad por cualquier causa (108 muertos/836 vivos)	Reingreso por causa CV (130 sí/814 no)
C20:5n-3 (EPA)			
Modelo 1	0,84 (0,71-1,00)	0,90 (0,72-1,12)	0,80 (0,65-0,99)
Modelo 2	0,76 (0,62-0,94)	0,88 (0,65-1,18)	0,74 (0,58-0,95)
Modelo 3	0,77 (0,62-0,96)	0,91 (0,68-1,22)	—
C18:3n-3 (ALA)			
Modelo 1	—	—	—
Modelo 2	—	—	—
Modelo 3	0,81 (0,64-1,03)	0,65 (0,44-0,96)	—

Los valores corresponden a HR (IC del 95%). Todos los valores de HR corresponden a un cambio de 1 desviación estándar en el ácido graso indicado. Modelo 1, modelo de regresión de Cox univariante. Modelo 2, modelo de regresión de Cox multivariante, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, hemoglobina, filtración glomerular estimada, triglicéridos, colesterol total, clase de Killip-Kimball III o IV y fracción de eyección ventricular izquierda. Para los criterios de valoración relativos a la mortalidad, elaboramos un tercer modelo (modelo 3); con ajustes adicionales para C18:3n-3 y C20:4n-6.

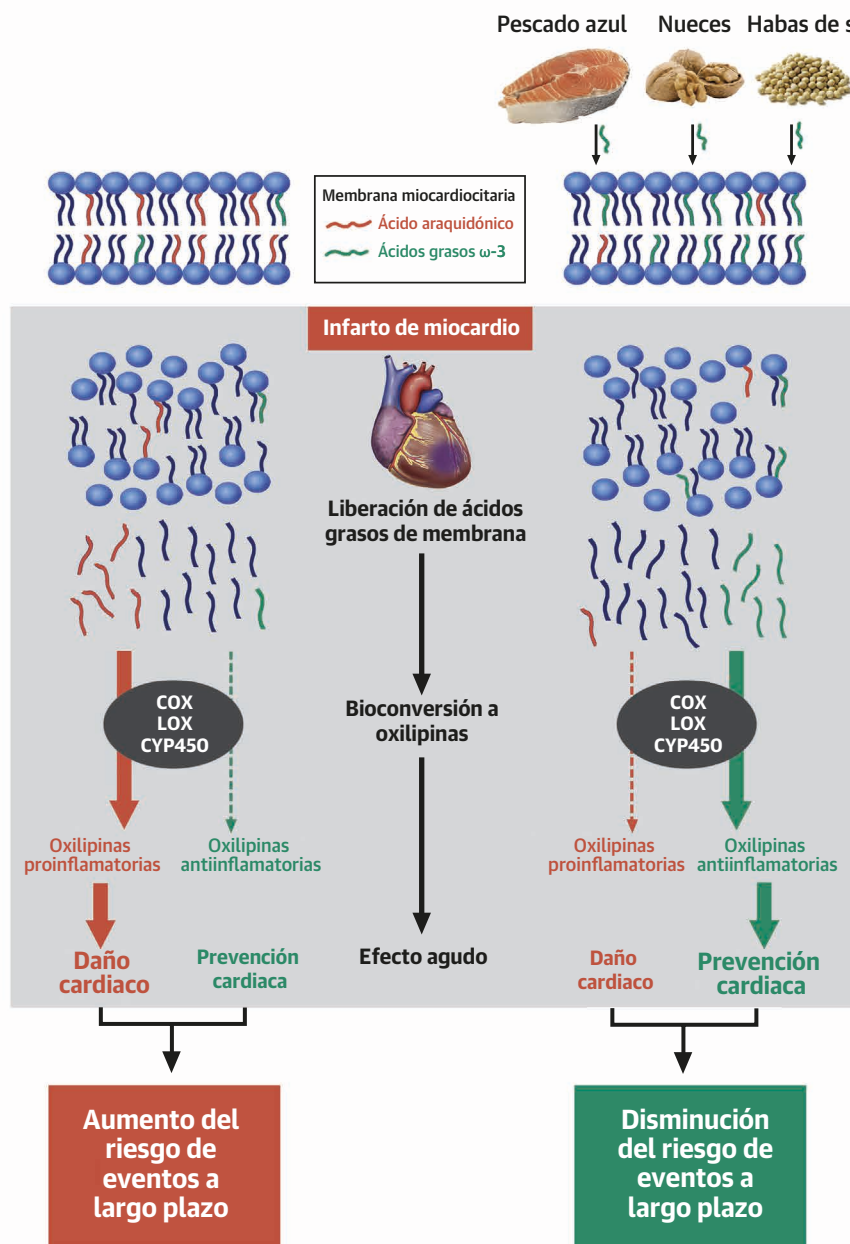
ALA = ácido alfa-linolénico; EPA = ácido eicosapentaenoico; HR = hazard ratio; PC = fosfatidilcolina; otras abreviaturas como en la tabla 2.

FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier ajustadas que muestran algunas de las relaciones entre los terciles de ácidos grasos en el momento del IAMCEST y la incidencia de eventos de las variables de valoración



rentes con los de un estudio previo sobre el tema, llevado a cabo en pacientes japoneses con IM, a los que se practicó una ICP primaria. Ese estudio puso de manifiesto que la proporción de EPA en los ácidos grasos totales del suero en el momento del ingreso hospitalario se asociaba de forma inversa con la incidencia de MACE a largo plazo (13). Se observó un resultado similar, aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,079$), en los pacientes japoneses a los que se practicó una ICP electiva debido a una angina de pecho (18). A diferencia de lo indicado por estos estudios, analizamos los fosfolípidos del suero en vez del suero total. Nuestro enfoque se basó en 2 observaciones. En primer lugar, en comparación con el suero total (o el plasma), los fosfolípidos del suero reflejan con mayor exactitud el consumo a largo plazo tanto de ácidos

grasos poliinsaturados esenciales (C18:2n-6 [ácido linoleico] y ALA) como de ácidos grasos poliinsaturados que se sintetizan de forma endógena a un ritmo lento (es decir, el EPA). En cambio, el suero total (o el plasma) es un marcador efectivo del estado de los ácidos grasos poliinsaturados a corto plazo (11). Además, la proporción de EPA en los fosfolípidos del plasma es un biomarcador adecuado del consumo de alimentos de origen marino a largo plazo (19). Esto explica por qué los fosfolípidos del plasma se han usado repetidamente en grandes estudios epidemiológicos que han evaluado los efectos de los ácidos grasos omega-3 en la salud CV, como el estudio *Cardiovascular Health Study* (20), el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities* (21) y el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (22). En segundo lugar, utiliza-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismo de cardioprotección sugerido de los ácidos grasos omega-3**Consumo bajo de ω -3****Consumo alto de ω -3**

Lázaro, I. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2089-97.

Cuando el consumo alimentario de ácidos grasos omega-3 es bajo, los fosfolípidos de las membranas de los miocardiocitos contienen una proporción elevada del ácido graso omega-6 ácido araquidónico. Un consumo sostenido de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 (es decir, pescado azul, nueces o productos de soja) produce un enriquecimiento de estos ácidos grasos en las membranas de los miocardiocitos, desplazando en parte al ácido araquidónico. Cuando se produce un infarto, la isquemia cardíaca desencadena una separación de los ácidos grasos de las membranas miocardiocitarias. Los ácidos grasos liberados pueden ser convertidos en mediadores lipídicos (oxilipinas) por la acción de la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa y el citocromo P450. El ácido araquidónico liberado genera eicosanoides proinflamatorios que amplifican el daño isquémico del miocardio. En cambio, los ácidos grasos omega-3 liberados son convertidos en eicosanoides antiinflamatorios, y ello limita el daño miocárdico asociado a la isquemia. Esto se traduce en una disminución del riesgo de eventos cardíacos a largo plazo. ω -3, omega-3; COX, ciclooxigenasa; LOX, lipooxigenasa; CYP450, citocromo P450.

mos el EPA circulante como indicador indirecto de grado de presencia de EPA en las membranas de los miocardiocitos, que se encuentra en su práctica totalidad en los fosfolípidos. Así pues, en ausencia de hematíes disponibles (que son el mejor indicador circulante indirecto [23]), cuando tan solo se dispone de plasma, sería preferible determinar los niveles de ácidos grasos en las fracciones fosfolipídicas, en vez de en el plasma completo, para obtener una mejor evaluación de la composición de ácidos grasos en los tejidos.

El concepto de que el EPA circulante pudiera estar relacionado con un mejor pronóstico tras el IM solamente se ha investigado en poblaciones de Japón y España, 2 países en los que hay unas tasas bajas paradójicas de EC mortal (24) a pesar de la elevada prevalencia de factores de riesgo CV (25,26). Las tasas de EC mortal inferiores a las predichas en estos países podrían ser atribuibles, en parte, a factores alimentarios regionales. Esta hipótesis se vio respaldada por el hecho de que los inmigrantes japoneses a Estados Unidos mostraron un aumento de la mortalidad por EC tras haber adoptado los hábitos alimentarios locales (27). Una característica común de la dieta japonesa y española que podría explicar en parte esta paradoja es el elevado consumo alimentario de EPA (28). Esta observación aportó una evidencia indicativa de que el consumo de alimentos de origen marino, que es una modificación del estilo de vida sencilla y fácil de aplicar, podría ser útil para reducir la carga cada vez mayor del tratamiento después de un IAMCEST (29).

ALA, EL ÁCIDO GRASO OMEGA-3 DE ORIGEN VEGETAL, Y RESULTADOS CLÍNICOS. Además del EPA procedente del pescado, pusimos de manifiesto también un efecto beneficioso del ALA, un ácido graso omega-3 barato y fácilmente accesible a partir de orígenes vegetales, principalmente linaza, nueces, productos de soja y aceite de colza. A diferencia de lo que ocurre con el ácido graso omega-3 de alimentos de origen marino, de cadena más larga, no hay estudios observacionales que hayan relacionado el ALA con el pronóstico en los pacientes que sobreviven a un IAMCEST. Sin embargo, un metanálisis llevado a cabo en 19 estudios de cohorte indicó que el ALA de los fosfolípidos del plasma mostraba una asociación inversa con la EC mortal (riesgo relativo [RR]: 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,97) (30). Sin embargo, dado que la mayor parte de las cohortes eran de Estados Unidos, un país caracterizado por un bajo consumo de pescado (28), continúa existiendo controversia respecto a la cuestión de si el ALA sería cardioprotector en un contexto caracterizado por un consumo elevado de pescado. En el presente estudio, observamos una tendencia a una asociación entre el ALA y un riesgo inferior de MACE incidentes ($p = 0,093$) y una asociación significativa entre el ALA y la mortalidad por cualquier causa, que fue la única variable de va-

loración que, de hecho, no mostró relación con el EPA. Así pues, hemos aportado una evidencia que indica que el ALA podría tener un efecto protector, aun cuando la dieta de base tenga un contenido elevado de ácidos grasos omega-3 procedentes de animales de origen marino, un concepto que fue sugerido en un artículo anterior basado en una población con un riesgo vascular alto pero sin enfermedad CV (14). Este resultado respalda la idea de que los ácidos grasos omega-3 procedentes de alimentos de origen marino o de origen vegetal actúan de forma concertada en la prevención.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los puntos fuertes del presente estudio son la caracterización clínica precisa de los participantes, el tamaño muestral amplio y el seguimiento a largo plazo. Además, utilizamos biomarcadores objetivos basados en lipidómica que son indicativos del consumo de ácidos grasos en la dieta a largo plazo. Ello nos permitió obviar los inconvenientes de los datos de alimentación aportados por los propios participantes, evaluados con métodos de registro en tiempo real (es decir, diarios de alimentación) o con métodos de recuerdo (es decir, cuestionarios de frecuencia alimentaria) ampliamente utilizados en la epidemiología nutricional (11). Nuestro estudio tiene también varias limitaciones. En primer lugar, fue un estudio de carácter observacional; en consecuencia, no pudimos determinar si el consumo de EPA y de ALA en la dieta antes de un IAMCEST mejora realmente el pronóstico a largo plazo. Esta cuestión tan solo podría esclarecerse en un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en el que se utilizara una intervención nutricional antes de la aparición del IAMCEST. En segundo lugar, los ácidos grasos de la PC del suero no reflejan el consumo a largo plazo de manera tan exacta como lo hacen los ácidos grasos que se encuentran en el tejido adiposo o en los hematíes. Por último, no se dispuso de datos sobre el consumo alimentario distinto del de ácidos grasos y algunos posibles factores de confusión, como la posición socioeconómica, el nivel de estudios y los tratamientos farmacológicos en la situación inicial y durante el seguimiento; por consiguiente, no pudimos descartar la posibilidad de que haya variables relacionadas con la salud que puedan variar de manera asociada a los ácidos grasos omega-3 que puedan haber influido en las variables de valoración estudiadas.

CONCLUSIONES

Observamos que los niveles elevados de EPA y de ALA en la PC del suero en el momento del IAMCEST se asociaban a un menor riesgo de resultados clínicos adversos incidentes durante un seguimiento a largo plazo. Nuestros resultados respaldan el concepto de que, en los pacientes cardiopatas o en los pacientes con factores de riesgo CV,

el consumo de alimentos de origen marino o vegetal con ácidos grasos omega-3 podría ser útil como estrategia integrada para mejorar la calidad de vida y la esperanza de vida en caso de que sufran un IM. Estos resultados podrían explicar también, en parte, la observación paradójica de que los países en los que es habitual un consumo elevado de alimentos de origen marino, como Japón y España, las tasas de mortalidad por EC sean más bajas, a pesar de una prevalencia elevada de factores de riesgo CV.

AGRADECIMIENTOS Damos las gracias a los médicos y enfermeras de la Unidad Coronaria del Hospital Germans Trias i Pujol por su asistencia continua y dedicada de los pacientes con IAMCEST y su obtención cuidadosa de los datos clínicos y biológicos. CIBEROBN y CIBERCV son iniciativas del Instituto de Salud Carlos III, España.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Aleix Sala-Vila, Hospital del Mar Medical Research Institute -

IMIM, Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España. Correo electrónico: asala3@imim.es. O Dr. Antoni Bayés-Genís, Heart Institute, HUGTiP, c/Canyet S/N, 08916 Badalona, Barcelona, España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com. Twitter: @GTRecerca.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE

LOS PACIENTES: En los pacientes con un IM agudo, los niveles superiores de EPA y ALA en sangre, que reflejan el consumo alimentario de ácidos grasos omega-3, se asocia a un pronóstico más favorable.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para establecer abordajes alimentarios para optimizar el consumo de EPA y ALA en los individuos con un riesgo de sufrir un IM agudo, así como en los que han sobrevivido a un IM.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736-88.
2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thureson M, Jansson M. Cardiovascular risk in post myocardial infarction patients; nationwide real world data demonstrate the importance of a long term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
3. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, et al., American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e35-47.
4. Owen AJ, Peter-Przyborowska BA, Hoy AJ, McLennan PL. Dietary fish oil dose-and time-response effects on cardiac phospholipid fatty acid composition. *Lipids* 2004;39:955-61.
5. McLennan PL. Cardiac physiology and clinical efficacy of dietary fish oil clarified through cellular mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1333-56.
6. Jenkins CM, Cedars A, Gross RW. Eicosanoid signalling pathways in the heart. *Cardiovasc Res* 2009;82:240-9.
7. Otsuji S, Shibata N, Hirota H, Akagami H, Wada A. Highly purified eicosapentaenoic acid attenuates tissue damage in experimental myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1993;57:335-43.
8. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002;105:230-8.
9. Zeghichi-Hamri S, de Lorgeril M, Salen P, et al. Protective effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury in rats. *Nutr Res* 2010;30:849-57.
10. Lescano de Souza Junior A, Mancini Filho J, Pavan Torres R, Irigoyen MC, Curi R. Pretreatment with fish oil attenuates heart ischaemia consequences in rats. *Exp Physiol* 2017;102:1459-73.
11. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res* 2008;47:348-80.
12. Sala-Vila A, Fernández-Jiménez R, Pizarro G, et al. Nutritional preconditioning by marine omega-3 fatty acids in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A METOCARD-CNIC trial substudy. *Int J Cardiol* 2017;228: 828-33.
13. Ueeda M, Doumei T, Takaya Y, et al. Association of serum levels of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid with prevalence of major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2011;26:145-52.
14. Sala-Vila A, Guasch-Ferré M, Hu FB, et al., PREDIMED Investigators. Dietary α -linolenic acid, marine ω -3 fatty acids, and mortality in a population with high fish consumption: findings from the PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002543.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
16. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
17. Burdge GC, Wright P, Jones AE, Wootton SA. A method for separation of phosphatidylcholine, triacylglycerol, non-esterified fatty acids and cholesterol esters from plasma by solid-phase extraction. *Br J Nutr* 2000;84:781-7.
18. Domei T, Yokoi H, Kuramitsu S, et al. Ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids and the incidence of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2012;76:423-9.
19. Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89:331-46.
20. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and non-fatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:319-25.
21. Gronroos NN, Chamberlain AM, Folsom AR, et al. Fish, fish-derived n-3 fatty acids, and risk of incident atrial fibrillation in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One* 2012;7:e36686.
22. Anderson JS, Nettleton JA, Herrington DM, Johnson WC, Tsai MY, Siscovick D. Relation of omega-3 fatty acid and dietary fish intake with

brachial artery flow-mediated vasodilation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1204-13.

23. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004;110:1645-9. Erratum in: *Circulation* 2004;110:3156.

24. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137: e67-492. Erratum in: *Circulation* 2018;137:e493.

25. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al., ERICE Cooperative Group. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analy-

sis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1030-40.

26. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:278-86.

27. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:239-43.

28. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, et al., Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272. Erratum in: *BMJ* 2015;350:h1702.

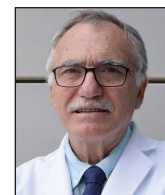
29. Kotseva K, Gertler L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1150-7.

30. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al., Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCe). ω -3 Polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern Med* 2016;176:1155-66. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2016;176:1727-8. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2019;179:457.

PALABRAS CLAVE ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico, MACE

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

COMENTARIO EDITORIAL



Miquel Fiol

Niveles de omega-3 en el síndrome coronario agudo: ¿un nuevo marcador pronóstico?

Miquel Fiol, MD, PhD^a, Jadwiga Konieczna PhD^b, Dora Romaguera PhD^c

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes

ALA = ácido alfa-linolénico

EPA = ácido eicosapentaenoico

GISSI-P = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Prevenzione

LDL-C = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

MACE = eventos cardiovasculares adversos mayores

post-IAM = post-infarto agudo de miocardio

PREDIMED = PREvención con Dieta MEDiterránea

REDUCE-IT = Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial

suelo-PC = fosfatidilcolina en suero

Los autores Lázaro et al (1) examinan la proporción de ácido eicosapentaenoico (EPA), un ácido graso omega-3 de origen marino, en fosfatidilcolina en suero (suelo-PC) que estima, mejor que en plasma, la cantidad de consumo de EPA en la dieta (2). Observan que, en pacientes con infarto agudo de miocardio, los niveles de suelo-PC EPA se asocian a una menor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un seguimiento de 3 años y que los niveles de ácido alfa-linolénico (ALA), omega-3 de origen vegetal (suelo-PC ALA) se asocian a una menor incidencia de mortalidad de cualquier causa.

El efecto de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de eventos cardiovasculares en general ha sido explorado a través de estudios con suplementos dietéticos o evaluación de la

únicamente los ácidos grasos omega-3 redujeron los episodios de cardiopatía coronaria (riesgo relativo 0,93; IC del 95%: 0,88-0,97) (3). Wang Ch et al (4), sin embargo, habían demostrado en una revisión sistemática, que el aumento del consumo de EPA pero no de ALA, reducía la tasa de mortalidad global, muerte súbita y accidente cerebrovascular.

Se ha explorado el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 a través de ensayos clínicos aleatorizados con suplementos de la dieta. Los meta-análisis que analizan estudios aleatorizados con suplementos de omega-3 no han demostrado un beneficio sobre mortalidad total o eventos cardiovasculares (5-7). Estos resultados han determinado la no recomendación rutinaria de utilizar suplementos de omega-3, en las guías de práctica clínica (8) para prevención primaria o secundaria, salvo en pacientes con hipertrigliceridemia. La no uniformidad de la metodología y las características de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios del meta-análisis puede haber influido en los resultados negativos. Hace ya unos años el estudio GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Prevenzione) (9) aleatorizó a 11 323 pacientes a recibir suplementos de omega-3, vitamina E, ambos, o placebo y se observó reducción de la mortalidad global y muerte súbita. Sin embargo el estudio más reciente ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) (10) que aleatorizó a 15 480 pacientes, con diabetes mellitus pero sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica

ingesta dietética, así como en revisiones sistemáticas y meta-análisis de los mismos. La incertidumbre sobre los efectos beneficiosos ha persistido hasta la actualidad.

Un meta-análisis Cochrane, que incluyó a 112 059 personas de 79 ensayos, no demostró ningún efecto de los omega-3, procedente tanto de suplementación como de recomendaciones sobre el consumo de alimentos ricos en omega-3, sobre la mortalidad total (riesgo relativo 0,98; IC del 95%: 0,90-1,03) o eventos cardiovasculares (riesgo relativo 0,99; IC del 95%: 0,94-1,04),

^aDirector Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España. Investigador emérito del Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Vocal del Comité de Ética de las Islas Baleares. Investigador Principal del estudio PREDIMED, nodo Hospital Universitario Son Espases. Ex Director de la Unidad Coronaria y Postoperados de Cirugía Cardíaca. Hospital Son Espases. Islas Baleares, España. No tiene conflicto de Intereses. ^bInvestigadora Postdoctoral en el Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España. Investigadora adscrita al Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. No tiene conflictos de interés. ^cInvestigadora Titular en el Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España. Investigadora Principal en el Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Investigadora colaboradora en el Instituto de Salud Global (ISGlobal), Barcelona, España e Imperial College London, Reino Unido. Investigadora Principal del estudio PREDIMED-Plus, nodo Hospital Universitario Son Espases. No tiene conflictos de interés.

ca, a ácidos grasos omega-3 o placebo, no ha mostrado diferencias significativas en el riesgo de eventos vasculares graves tras un seguimiento medio de 7,4 años (riesgo relativo 1,00; IC 95%: 0,91-1,09). Una explicación por la cual los suplementos dietéticos no hayan demostrado eficacia está en relación a la oxidación durante el proceso de fabricación comercial (11). Sin embargo, el reciente estudio aleatorizado REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) (12,13) dirigido a evaluar el beneficio potencial de omega-3 EPA o placebo, en una población de 8179 pacientes tratados con estatinas, con niveles del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) entre 1.0–2.6 mmol/L (41–100 mg/dL) y varios factores de riesgo cardiovascular, incluyendo niveles de triglicéridos elevados (150–499 mg/dL), con un seguimiento de 4,9 años, observó una reducción de alrededor del 25% de MACE.

El efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 también se ha explorado a través de estudios en los que la ingesta de omega-3 se ha evaluado utilizando cuestionarios de evaluación dietética. La evidencia observacional indica que el consumo de pescado (al menos dos veces por semana) y alimentos vegetales ricos en ácidos grasos omega-3 (ALA está presente en las nueces, algunas verduras y algunos aceites de semillas) se asocia con un menor riesgo de muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular (14,15). El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) ha brindado una oportunidad para estudiar la relación entre ingesta de ácidos grasos omega-3 EPA y ALA (16). Aunque la cuantificación de la ingesta de omega-3 a través de cuestionarios de frecuencia de consumo puede ser cuestionable (17), los estudios muestran interesantes conclusiones.

Curiosamente se ha observado un diferente efecto de la ingesta de ALA y EPA sobre los eventos cardiovasculares cuando la conversión de ALA en EPA es poco eficiente y puede no ser suficiente como sustituto de omega-3 de origen marino. Sala-Vila A et al (16) evaluaron los efectos cardioprotectores de la ingesta de omega-3 en 7 202 participantes en el estudio PREDIMED, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular pero con factores de riesgo

cardiovascular, con un seguimiento de 5,9 años y observaron que la dieta suplementada con fuentes vegetales de omega-3 ALA se relacionaban inversamente con cualquier causa de mortalidad, mientras que la protección de la mortalidad de causa cardíaca se relacionaba con la ingesta de omega-3 EPA.

La importancia del estudio del artículo de Lázaro I et al (1) es su abordaje directo hacia los niveles en suero de omega-3 EPA y ALA en pacientes con infarto agudo de miocardio como mejor forma de estimar la cantidad de consumo de EPA en la dieta (2). Algunos autores han estudiado también la relación entre niveles de omega-3 en suero y eventos asociados a infarto agudo de miocardio. Laake K et al (18) en 299 pacientes no encontraron relación con el pico de troponina T aunque la determinación de niveles de omega-3 se había realizado 2-8 semanas después. Shimada T et al (19) en 866 pacientes observaron una relación entre niveles bajos y extensión de la enfermedad coronaria (3 vasos/tronco común izquierdo). Lee SH et al (20) en un estudio de 508 pacientes con infarto agudo de miocardio observan un bajo valor de EPA fue un factor independiente predictor, aunque solo en mujeres.

Se han propuesto algunos mecanismos para explicar el efecto beneficioso de los omega-3 en el infarto agudo de miocardio. Una ingesta reducida de omega-3 puede intensificar algún mecanismo post infarto agudo de miocardio (post-IAM) como la respuesta inflamatoria y el remodelado ventricular izquierdo (21). El nivel de omega-3 circulante, antes de una intervención percutánea coronaria es protector de lesión por isquemia/reperusión (22). El remodelado ventricular izquierdo tras un infarto de miocardio también puede verse afectado por la administración de altas dosis de omega-3 (23).

Podemos concluir que tras los resultados del estudio de Lázaro I et al (1) et al y la revisión de la literatura, que, aunque la evidencia sobre el uso de omega-3 para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular aún no es concluyente, hay evidencias suficientes para considerar que la determinación de los niveles de omega-3 en el síndrome coronario agudo constituyen un nuevo marcador pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro I, Rueda F, Cediñ G, et al. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Incident Adverse Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2089-2097.
2. Saadatani-Elahi M, Slimani N, Chajès V, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:331-346.
3. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018.
4. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:5-17.
5. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-760.
6. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225.
7. Popoff F, Balaciano G, Bardach A, et al. Omega 3 fatty acid supplementation after myocardial

- infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:136.
8. 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;41:111-188.
 9. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
 10. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1540-1550.
 11. Sherratt SCR, Lero M, Mason RP. Are dietary fish oil supplements appropriate for dyslipidemia management? A review of the evidence. *Curr. Opin. Lipidol.* 2020;31:94-100.
 12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73:2791-2802.
 13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:11-22.
 14. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. *Ann. Intern. Med.* 2013;158:515.
 15. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23.
 16. Sala-Vila A, Guasch-Ferré M, Hu FB, et al. Dietary α -Linolenic Acid, Marine ω -3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption: Findings From the PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5.
 17. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog. Lipid Res.* 2008;47:348-380.
 18. Laake K, Seljeflot I, Schmidt EB, et al. Serum Fatty Acids, Traditional Risk Factors, and Comorbidity as Related to Myocardial Injury in an Elderly Population with Acute Myocardial Infarction. *J. Lipids* 2016;2016:1-7.
 19. Shimada T, Kadota K, Eguchi H, et al. Relationship between n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Extent of Vessel Disease in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Int. Heart J.* 2017;58:868-873.
 20. Lee S-H, Shin M-J, Kim J-S, et al. Blood Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid as Predictors of All-Cause Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ. J.* 2009;73:2250-2257.
 21. Campos-Staffico AM, Costa APR, Carvalho LSF, et al. Omega-3 intake is associated with attenuated inflammatory response and cardiac remodeling after myocardial infarction. *Nutr. J.* 2019;18:29.
 22. Arakawa K, Himeno H, Kirigaya J, et al. Impact of n-3 polyunsaturated fatty acids in predicting ischemia/reperfusion injury and progression of myocardial damage after reperfusion in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J. Cardiol.* 2015;66:101-107.
 23. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2016;134:378-391.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Potencial inflamatorio de la dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres en Estados Unidos



Jun Li, MD, PhD,^{a,b,*} Dong Hoon Lee, ScD,^{a,*} Jie Hu, MD, PhD,^c Fred K. Tabung, PhD,^{a,d} Yanping Li, MD, PhD,^a Shilpa N. Bhupathiraju, PhD,^{a,e} Eric B. Rimm, ScD,^{a,b,e} Kathryn M. Rexrode, MD, MPH,^c JoAnn E. Manson, MD, DRPH,^{b,f,g} Walter C. Willett, MD, DRPH,^a Edward L. Giovannucci, MD, ScD,^a Frank B. Hu, MD, PhD^{a,b,e}

RESUMEN

ANTECEDENTES La inflamación desempeña un papel importante en la aparición de la enfermedad cardiovascular (ECV). La alimentación modula la inflamación; sin embargo, continúa sin estar claro si los patrones de alimentación con un mayor potencial inflamatorio se asocian a riesgo de ECV a largo plazo.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar si las dietas de carácter proinflamatorio se asocian a un aumento del riesgo de ECV.

MÉTODOS Realizamos un seguimiento prospectivo de 74.578 mujeres del estudio *Nurses' Health Study* (NHS) (1984–2016), 91.656 mujeres del NHSII (1991–2015) y 43.911 del estudio *Health Professionals Follow-up Study* (1986–2016) que no presentaban ECV ni cáncer en la situación inicial. Se evaluó su dieta con el empleo de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos cada 4 años. El potencial inflamatorio de la dieta se evaluó con una puntuación del patrón inflamatorio empírico de la dieta (EDIP, *empirical dietary inflammatory pattern*) que se definió a priori mediante los niveles de 3 biomarcadores inflamatorios sistémicos.

RESULTADOS A lo largo de un total de 5.291.518 sujetos-año de seguimiento, documentamos 15.837 casos incidentes de ECV, incluidos 9794 de enfermedad coronaria (EC) y 6174 de ictus. En los análisis agrupados de las 3 cohortes, tras un ajuste respecto al uso de medicaciones antiinflamatorias y respecto a los factores de riesgo de ECV, incluido el índice de masa corporal, se observó una asociación entre un mayor potencial inflamatorio de la dieta (indicado por puntuaciones de EDIP superiores) y un aumento del riesgo de ECV (*hazard ratio* [HR] al comparar el quintil más alto con el más bajo: 1,38, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,31 a 1,46; p para la tendencia < 0,001), el riesgo de EC (HR: 1,46; IC del 95%: 1,36 a 1,56; p para la tendencia < 0,001) y el riesgo de ictus (HR: 1,28; IC del 95%: 1,17 a 1,39; p para la tendencia < 0,001). Estas asociaciones fueron uniformes en las diversas cohortes y en ambos sexos, y continuaron siendo significativas tras un ulterior ajuste respecto a otros índices de calidad de la dieta. En un subgrupo de los participantes del estudio (n = 33.719), un valor más alto de la EDIP se asoció a unos niveles circulantes más altos de biomarcadores proinflamatorios, concentraciones más bajas de adiponectina y un perfil de lípidos en sangre desfavorable (p < 0,001).

CONCLUSIONES Los patrones de alimentación con un mayor potencial proinflamatorio se asociaron a un mayor riesgo de ECV. La reducción del potencial inflamatorio de la dieta podría proporcionar una estrategia eficaz para la prevención de la ECV. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2181–93) © 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

Del ^aDepartment of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bDepartment of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^cDivision of Women's Health, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^dDivision of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio; ^eChanning Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^fDivision of Preventive

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AHEI = Alternate Healthy Eating Index

AMED = Alternate Mediterranean Diet Score

CFA = cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension

DII = Dietary Inflammatory Index

EC = enfermedad coronaria

ECV = enfermedad cardiovascular

EDIP = patrón inflamatorio empírico de la dieta (*empirical dietary inflammatory pattern*)

HPFS = Health Professionals Follow-Up Study

HR = hazard ratio

IC = intervalos de confianza

IM = infarto de miocardio

IMC = índice de masa corporal

NHS = Nurses' Health Studies

PCR = proteína C reactiva

sICAM = molécula soluble de adhesión intercelular

TNF α -R1 = receptor 1 del factor de necrosis tumoral α

TNF α -R2 = receptor 2 del factor de necrosis tumoral α

La enfermedad cardiovascular (ECV) comporta una enorme carga para los sistemas sanitarios y causa una tercera parte de la mortalidad en los Estados Unidos (1). Cada vez hay más evidencias que indican que la activación del sistema inmunitario y la inflamación crónica intervienen de forma sustancial en la patogenia de la ECV (2-4). En estudios de cohorte prospectivos, las concentraciones circulantes de biomarcadores inflamatorios, como la interleucina-6, la proteína C reactiva (PCR), el receptor 2 del factor de necrosis tumoral α (TNF- α -R2) y la molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM)-1, se han asociado a la incidencia de ECV (5,6). Los ensayos aleatorizados y los estudios de aleatorización mendeliana respaldan también el papel causal de varias citocinas inflamatorias (interleucina-1 β e interleucina-6) en la aparición de la ECV (7,8).

Se ha involucrado a la dieta, que es una exposición modificable importante, en la etiología de la ECV, y se ha observado también que influye en la inflamación (9). El consumo de alimentos ricos en antioxidantes, fibra y ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga se ha asociado a unos niveles inferiores de los biomarcadores inflamatorios (9-13). A diferen-

cia de los alimentos/nutrientes específicos, los patrones de alimentación integran la posible interacción y los efectos conjuntos de múltiples componentes de la dieta y, por consiguiente, pueden ser más informativos al reflejar las dietas habituales de las personas (14). Unos pocos patrones de alimentación saludables, como la dieta mediterránea, se han asociado a unas concentraciones inferiores de algunos biomarcadores inflamatorios (9,15) y a una reducción del riesgo de ECV (16,17). Sin embargo, dado que la mayoría de los patrones e índices de la alimentación no se diseñaron para caracterizar de manera completa el potencial inflamatorio global de la dieta, continúa sin estar claro si el seguimiento a largo plazo de dietas proinflamatorias se asocia o no a un aumento de la incidencia de ECV.

Así pues, evaluamos el potencial inflamatorio global de las dietas con el empleo de un índice basado en el con-

sumo de alimentos que se desarrolló de forma empírica tomando como base las concentraciones circulantes de 3 biomarcadores inflamatorios sistémicos (18-20) y examinamos su asociación con la incidencia de ECV y los subtipos de ECV en 3 grandes cohortes prospectivas. Examinamos también las asociaciones entre el potencial inflamatorio de la dieta y los perfiles plasmáticos de los biomarcadores inflamatorios y los lípidos en sangre en una subpoblación de las cohortes de estudio (**ilustración central**).

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO. El estudio *Nurses' Health Study* (HNS) se inició en 1976, con el reclutamiento de 121.701 mujeres enfermeras de 30 a 55 años de edad; el estudio NHSII se inició en 1989 con 116.429 mujeres enfermeras de 25 a 42 años; y el estudio *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) se inició en 1986, con la inclusión de 51.529 profesionales de la salud varones de entre 40 y 75 años (21,22). Se realizó un seguimiento de los participantes cada año para lo relativo a estilo de vida, antecedentes médicos e información relacionada con la salud (tasa de respuesta: ~ 90%). De los participantes que continuaban con vida en la situación inicial del presente estudio (1984 en el NHS, 1991 en el NHSII y 1986 en el HPFS), excluimos a aquellos en los que había habido una pérdida del seguimiento; a los que presentaron cáncer, ictus o enfermedad coronaria (EC); y a los que no completaron los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFA) o cumplían los criterios de exclusión para los CFA (falta de una determinada cantidad de datos; consumo de energía declarado de < 600 o > 3500 kcal/día en las mujeres o de < 800 o > 4200 kcal/día en los hombres) (**Suplemento, tabla 1**). Se incluyó en los análisis finales a 74.578 mujeres del NHS, 91.656 mujeres del NHSII y 43.911 hombres del HPFS. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación internos del Brigham and Women's Hospital y la Harvard T.H. Chan School of Public Health, con un consentimiento implícito de los participantes al devolver los cuestionarios.

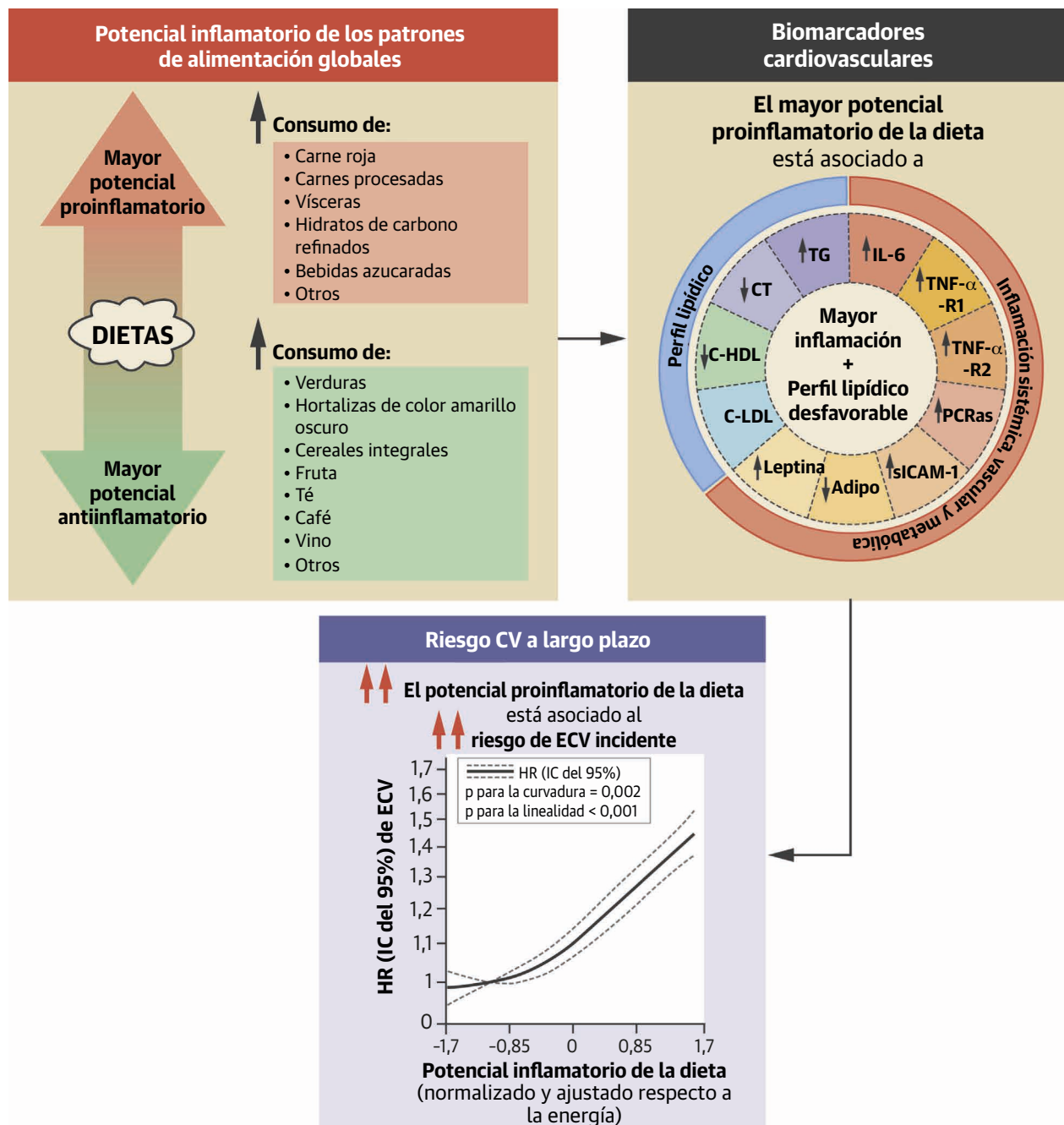
EVALUACIÓN DE LA DIETA Y EL POTENCIAL INFLAMATORIO DE LA DIETA. A partir de 1984 y 1986 en el

Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y [§]Mary Horrigan Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. *Los Drs. Li y Lee contribuyeron por igual en este trabajo.

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 26 de marzo de 2020; original revisado recibido el 20 agosto de 2020, aceptado el 10 de septiembre de 2020

ILUSTRACIÓN CENTRAL Adherencia a patrones de alimentación proinflamatorios e incidencia de la enfermedad cardiovascular



Li, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2181-93.

Los patrones de alimentación con un potencial inflamatorio superior mostraron una asociación significativa con una mayor incidencia de la enfermedad cardiovascular y de sus subtipos, incluida la enfermedad coronaria y el ictus, en 3 cohortes prospectivas con un total de 210.145 mujeres y hombres de Estados Unidos en un seguimiento de hasta 32 años. Los análisis secundarios pusieron de manifiesto también que un mayor potencial inflamatorio de la dieta se asociaba significativamente a marcadores indicativos de una mayor inflamación sistémica, vascular y metabólica y a un perfil lipídico desfavorable. El eje de la *hazard ratio* es una escala logarítmica natural con las designaciones originales. Adipo = adiponectina; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HR = *hazard ratio*; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL = interleucina; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; sICAM-1 = molécula de adhesión intercelular-1 soluble; CT = colesterol total; TG = triglicéridos; TNF- α -R1 = receptor 1 del factor de necrosis tumoral α ; TNF- α -R2 = receptor 2 del factor de necrosis tumoral α .

estudio NHS, de 1991 en el estudio NHSII y de 1986 en el estudio HPFS, se administró un CFA cada 4 años con objeto de determinar el consumo alimentario. El CFA se validó mediante comparaciones con los datos del recuerdo de 24 horas y de los registros alimentarios ponderados de múltiples semanas, y se observó una validez razonablemente alta en la medición del consumo de la mayor parte de alimentos y nutrientes (23-25). La puntuación del patrón inflamatorio empírico de la dieta (EDIP) se desarrolló previamente en 5230 mujeres del estudio NHS (19). De forma resumida, se realizó una regresión de las concentraciones plasmáticas de interleucina-6, TNF- α -R2 y PCR respecto a 39 grupos de alimentos predefinidos, utilizando regresiones de rango reducidas y regresiones lineales escalonadas, que permitieron seleccionar 18 grupos de alimentos que eran los que tenían mayor valor predictivo para esos biomarcadores. La EDIP se calculó como la suma ponderada de esos 18 grupos de alimentos (en el [Suplemento, tabla 2](#) se muestran los consumos medios), tomando como factores de ponderación (es decir, la contribución de cada alimento a la puntuación total) valores iguales a los coeficientes derivados de la regresión escalonada. Una puntuación más alta indica una dieta proinflamatoria, y una puntuación más baja indica una dieta antiinflamatoria. La EDIP se ha validado en otras cohortes, en las que se han observado asociaciones más intensas con la concentración plasmática de TNF- α -R2, adiponectina y PCR, en comparación con las que muestra el *Dietary Inflammatory Index* (DII), un índice inflamatorio de la dieta derivado de la literatura médica, que se basa en los nutrientes (18,20).

Calculamos las puntuaciones EDIP con el empleo de los datos de alimentación actualizados en cada uno de los ciclos de 4 años de los CFA y las ajustamos respecto al consumo total de energía utilizando un método de residuos (26). Calculamos las puntuaciones EDIP promediadas de forma acumulativa en cada ciclo (es decir, el promedio de las puntuaciones de todos los ciclos previos hasta la que constituía entonces el último ciclo) con objeto de presentar mejor la dieta a largo plazo y reducir los errores aleatorios en la medición. La mayor parte de los participantes (> 97,5%) fueron independientes de la submuestra del estudio NHS en el que se desarrolló la EDIP. Las puntuaciones del *Alternate Healthy Eating Index* (AHEI), el *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) y el *Alternate Mediterranean Diet Score* (AMED) se obtuvieron según lo descrito con anterioridad (27).

DETERMINACIÓN DE LA ECV. La ECV se define como la combinación de los eventos incidentes de infarto de miocardio (IM) no mortal, EC mortal e ictus mortal o no mortal. El IM no mortal fue confirmado por médicos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (28); el ictus no mortal se confirmó según los criterios de la

National Survey of Stroke (29). La muerte fue identificada por el familiar más próximo, las autoridades postales o el *National Death Index* (tasa de seguimiento > 98%) (30). La causa de la muerte se definió según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 8ª revisión. Los casos mortales de EC y de ictus se confirmaron mediante los registros de autopsia o el certificado de defunción con evidencia de una ECV previa.

DETERMINACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN PLASMA. Se obtuvieron muestras de sangre en subpoblaciones del NHS (n = 32.862) durante el período comprendido entre 1989 y 1990, del NHSII (n = 29.611) durante el período de 1996 a 1999 y del HPFS (n = 18.019) durante el período de 1993 a 1995 (tasa de seguimiento > 95%) (6). Las concentraciones plasmáticas de interleucina-6, TNF- α -R1, TNF- α -R2, PCR, sICAM-1, adiponectina, leptina, triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y colesterol de lipoproteínas de alta densidad se determinaron anteriormente en múltiples subestudios de las diversas cohortes ([Suplemento, tabla 3](#)). Combinamos los datos de estos subestudios e introdujimos correcciones para los efectos de los lotes con el empleo del método de corrección de lotes promediado (31). Después de excluir a los individuos con los valores extremos atípicos, los resultados duplicados y a los individuos en los que faltaban datos de dieta o que presentaban un cáncer o una ECV en el momento de extraer la muestra de sangre, se incluyó a un total de 33.719 participantes en los análisis de biomarcadores (n = 4385 a 21.546 para los diversos biomarcadores).

EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES. Obtuvimos una información actualizada de los participantes en cuanto a los antecedentes patológicos, antecedentes familiares, estilos de vida, índice de masa corporal (IMC), factores reproductivos y uso de medicación a través de los cuestionarios completos cada dos años. Se determinó si los participantes estaban en ayunas y si tomaban esteroides en el momento de la extracción de la muestra de sangre a partir de lo registrado en cuestionarios especialmente diseñados a los que respondieron los participantes en el momento de la extracción.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Calculamos los sujetos-año de seguimiento desde la fecha de devolución del primer CFA hasta la fecha del diagnóstico de la ECV, la muerte o el final del seguimiento (junio de 2016 en el estudio NHS, junio de 2015 en el estudio NHSII y enero de 2016 en el estudio HPFS), lo que sucediera antes. Utilizamos regresiones de Cox con las covariables dependientes del tiempo para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% del riesgo de ECV, comparando los quintiles de EDIP superiores con los inferiores. Para cuantificar la tendencia

lineal, asignamos la mediana de las puntuaciones EDIP dentro de cada quintil y elaboramos con ello un modelo para una variable continua. Todos los análisis se estratificaron según la edad y los intervalos de seguimiento, y los modelos multivariantes se ajustaron también para las siguientes variables: raza, IMC, tabaquismo, actividad física, toma de preparados multivitamínicos, toma regular de ácido acetilsalicílico, empleo de otros medicamentos antiinflamatorios, menopausia y toma de hormonas posmenopáusicas (en las mujeres), hipertensión, diabetes, dislipidemia y antecedentes familiares de EC prematura. Se realizaron análisis por separado en cada cohorte y se integraron con el empleo de un metanálisis de efectos fijos.

Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad. En primer lugar, realizamos un ajuste adicional para la cantidad de consumo de alcohol, los paquetes-años de consumo de tabaco, el empleo regular de medicamentos hipolipemiantes y antihipertensivos, o el consumo de sodio y los valores de presión arterial sistólica y diastólica. En segundo lugar, reemplazamos las puntuaciones de EDIP promediadas de forma acumulativa por las puntuaciones de la EDIP de un único CFA previo (es decir, la dieta más reciente). En tercer lugar, dado que trastornos como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el cáncer pueden asociarse a la ECV, y estos diagnósticos podrían modificar la dieta de una persona, interrumpimos la actualización de las puntuaciones EDIP cuando los participantes notificaron tales trastornos. Por último, para examinar el valor añadido de la EDIP en comparación con otros índices de la dieta bien estudiados en la prevención de la ECV, introdujimos un ajuste adicional respecto a las puntuaciones de AHEI, DASH o AMED. Llevamos a cabo análisis estratificados por subgrupos de factores de riesgo cardiovascular, como el IMC y el tabaquismo, y examinamos las diferencias de asociación entre los subgrupos.

Agrupamos los datos a nivel individual de las 3 cohortes para examinar el efecto combinado del tabaquismo y la EDIP en el riesgo de ECV, y para evaluar la relación entre dosis y respuesta existente entre la puntuación EDIP y el riesgo de ECV utilizando *splines* cúbicos restringidos. Los modelos de regresión se estratificaron, además, por cohortes.

Se utilizaron regresiones lineales para analizar asociaciones de la EDIP con los niveles de los marcadores inflamatorios y de los lípidos. Utilizamos los valores medios de las puntuaciones de EDIP de los 2 CFA administrados varios años antes de la obtención de las muestras de sangre para reducir la posibilidad de una causalidad inversa (en el estudio NHS, CFA de 1984 a 1986; en el estudio NHSII, CFA de 1991 a 1995; en el estudio HPFS, CFA de 1986 a 1990). Los modelos multivariantes se ajustaron para todas las covariables antes mencionadas; el

estado de ayuno, el empleo de corticoides, la cohorte de estudio, el carácter de caso-control en los subestudios iniciales; y las medicaciones hipolipemiantes (para los lípidos hemáticos).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa informático SAS, versión 9.4 (Cary, North Carolina, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* de 0,5 (para los análisis de la ECV) o de 0,0045 (para los análisis de biomarcadores; correcciones de Bonferroni para 11 biomarcadores).

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 210.145 hombres y mujeres de Estados Unidos. En la situación inicial y a lo largo de todo el seguimiento, en comparación con los participantes que tenían dietas antiinflamatorias (es decir, de los quintiles inferiores de la EDIP), los que tenían dietas proinflamatorias (es decir, de los quintiles superiores de la EDIP) notificaron unos valores de IMC más altos y una menor actividad física, y era más probable que tuvieran antecedentes familiares de EC. También era menos probable que tomaran preparados multivitamínicos y consumían menos frutas, verduras y cereales integrales (**tabla 1, Suplemento, tablas 2 y 4**).

Documentamos un total de 15.837 eventos incidentes de ECV (7226 en el estudio NHS, 1359 en el estudio NHSII y 7252 en el estudio HPFS), incluidos 9794 eventos incidentes de EC y 6174 eventos incidentes de ictus durante un total de seguimiento de 5.291.518 sujetos-año. Después de aplicar un ajuste respecto a la edad, los factores de estilo de vida y otros factores de confusión, las puntuaciones superiores de la EDIP mostraron una asociación significativa con un riesgo superior de ECV, sin que hubiera indicios de heterogeneidad según el sexo o la cohorte (*p* para la diferencia = 0,98). Las asociaciones observadas se atenuaron ligeramente, pero continuaron siendo significativas, tras un ajuste adicional respecto a posibles mediadores, como la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes y el IMC (**tabla 2, Suplemento, tabla 5**). En los análisis agrupados de las 3 cohortes, los valores de HR (IC 95%) totalmente ajustados de la ECV total al comparar los quintiles superiores con el quintil más bajo de puntuación de la EDIP fueron de 1,08 (1,02 a 1,14), 1,15 (1,09 a 1,22), 1,19 (1,13 a 1,26) y 1,38 (1,31 a 1,46) (*p* para la tendencia < 0,001). Se observaron tendencias de asociación similares entre la EDIP y el riesgo de EC o el riesgo de ictus. Los valores de la HR agrupada (IC 95%) al comparar los quintiles superiores con el quintil más bajo de EDIP fueron de 1,10 (1,02 a 1,17), 1,20 (1,12 a 1,28), 1,24 (1,16 a 1,32) y 1,46 (1,36 a 1,56) para la EC (*p* para la tendencia < 0,001) y fueron de 1,06 (0,97 a 1,15), 1,09 (1,00 a 1,19), 1,13 (1,04 a 1,23) y 1,28 (1,17 a 1,39) para

TABLA 1 Características iniciales según el quintil de la puntuación EDIP en los estudios NHS (1984), NHSII (1991) y HPFS (1986)

	Quintiles de la puntuación EDIP								
	NHS (1984)			NHSII (1991)			HPFS (1986)		
	Quintil 1 (n = 15.014)	Quintil 3 (n = 14.928)	Quintil 5 (n = 14.816)	Quintil 1 (n = 18.393)	Quintil 3 (n = 18.352)	Quintil 5 (n = 18.180)	Quintil 1 (n = 9011)	Quintil 3 (n = 8692)	Quintil 5 (n = 8697)
Mediana de puntuación EDIP	-1,19	0,04	1,14	-1,15	-0,01	1,15	-1,20	0,06	1,12
Edad, años	50,9 ± 6,9	51,0 ± 7,2	49,8 ± 7,2	37,1 ± 4,5	36,5 ± 4,6	36,2 ± 4,7	52,8 ± 9,0	54,2 ± 9,7	53,6 ± 9,8
Blancos	98,8	98,1	96,0	95,8	94,1	91,5	96,7	95,2	92,2
Tabaquismo									
Fumador actual	29,4	22,5	21,7	10,3	11,4	15,5	11,6	9,0	9,3
Exfumador	36,6	31,6	27,7	26,5	21,7	19,3	48,2	39,5	34,7
Nunca ha fumado	34,0	46,0	50,6	63,1	66,8	65,2	40,2	51,5	56,0
Individuos que notificaron un consumo de alcohol	84,1	69,5	53,4	70,2	56,0	46,7	90,8	77,0	60,7
Consumo de alcohol en los consumidores, bebidas/semana	8,2 ± 8,0	3,9 ± 4,8	3,6 ± 5,3	4,3 ± 5,2	2,2 ± 2,6	2,0 ± 2,6	12,0 ± 10,3	5,9 ± 6,3	5,2 ± 6,7
Hipercolesterolemia	7,7	8,1	9,7	12,9	14,4	17,2	10,8	10,6	10,9
Hipertensión	18,2	21,8	31,1	5,5	6,0	10,5	18,5	19,4	23,6
Diabetes	1,7	2,6	5,6	0,5	0,7	2,0	1,7	2,2	4,0
Antecedentes familiares de infarto de miocardio	20,9	21,2	22,1	20,4	21,1	24,3	14,5	15,5	14,9
Índice de masa corporal, kg/m ²	23,8 ± 3,7	24,8 ± 4,4	26,7 ± 5,7	23,7 ± 4,5	24,3 ± 4,9	26,2 ± 6,2	25,2 ± 3,0	25,3 ± 3,1	26,0 ± 3,7
Mujeres posmenopáusicas	57,2	58,5	60,5	2,6	3,1	3,5	—	—	—
Terapia hormonal posmenopáusica	22,9	23,9	21,1	85,1	84,3	81,6	—	—	—
Actividad física, MET-h/semana	16,1 ± 23,8	14,2 ± 20,6	12,6 ± 17,0	24,5 ± 31,4	19,7 ± 25,1	19,1 ± 26,7	21,4 ± 25,8	19,3 ± 25,9	17,9 ± 24,8
Consumo total de energía, kcal/día	1825 ± 526	1681 ± 510	1828 ± 567	1909 ± 546	1681 ± 517	1903 ± 589	2106 ± 623	1896 ± 592	2134 ± 667
Bebidas azucaradas, raciones/día	1,1 ± 1,0	1,0 ± 0,9	1,3 ± 1,3	1,2 ± 1,3	1,0 ± 1,0	1,4 ± 1,6	1,2 ± 1,3	1,1 ± 0,9	1,5 ± 1,3
Consumo de verduras, raciones/día	3,3 ± 1,9	2,7 ± 1,4	2,8 ± 1,6	3,6 ± 2,3	2,7 ± 1,6	2,9 ± 1,8	3,3 ± 2,0	2,9 ± 1,6	3,1 ± 1,9
Consumo de fruta, raciones/día	1,5 ± 1,2	1,4 ± 1,0	1,3 ± 1,1	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,9	1,1 ± 0,9	1,6 ± 1,5	1,6 ± 1,3	1,5 ± 1,3
Ácidos grasos poliinsaturados, % de la energía	6,6 ± 1,9	6,5 ± 1,7	6,4 ± 1,7	5,7 ± 1,5	5,6 ± 1,3	5,6 ± 1,4	5,8 ± 1,7	5,8 ± 1,5	5,7 ± 1,5
Consumo de cereales integrales, g/día	15,0 ± 13,2	14,8 ± 13,6	11,0 ± 11,2	23,8 ± 17,1	20,9 ± 15,5	15,8 ± 13,2	22,8 ± 19,6	23,2 ± 20,2	17,5 ± 17,6
Consumo de suplementos multivitamínicos	33,0	31,0	28,0	48,0	44,3	39,4	44,4	41,8	37,9
Consumo regular de ácido acetilsalicílico	71,9	71,3	69,4	11,7	11,1	11,9	29,1	26,2	26,4

Los valores corresponden a media ± DE o a %, salvo que se indique lo contrario. Todas las variables presentadas, excepto la edad y la mediana de valores de EDIP, se normalizaron respecto a la edad por separado en cada cohorte.

EDIP = patrón inflamatorio empírico de la dieta; HPFS = *Health Professional Follow-up Study*; MET = equivalente metabólico de las tareas; NHS = *Nurses' Health Study*; NHSII = *Nurses' Health Study II*.

el ictus (p para la tendencia < 0,001) (tabla 2). En los análisis de la relación entre dosis y respuesta, las asociaciones de la EDIP con la ECV parecían apartarse de la linealidad, con un aumento acelerado del riesgo para las puntuaciones superiores de la EDIP (pruebas de curvatura: $p = 0,002$ para la ECV, $p = 0,04$ para la EC y un valor marginal de $p = 0,06$ para el ictus) (figura 1, ilustración central).

En el análisis de sensibilidad, las asociaciones entre la EDIP y el riesgo de ECV continuaron siendo robustas al introducir un ajuste adicional respecto al consumo de alcohol, los paquetes-años de tabaquismo, el empleo de medicaciones hipolipemiantes o antihipertensivas o el consumo de sodio y los valores de presión arterial (Suplemento, tabla 4). No hubo cambios sustanciales en las asociaciones cuando utilizamos la puntuación EDIP más reciente en lugar de las puntuaciones de EDIP promediadas de forma acumulativa o dejamos de actualizar

las puntuaciones cuando los participantes presentaron trastornos intermedios como diabetes, hipercolesterolemia o hipertensión durante el seguimiento (Suplemento, tabla 5). Tal como se preveía, la EDIP mostró correlaciones tan solo débiles con otros índices utilizados para evaluar la calidad global de la dieta, como el AHEI ($r = -0,24$ a $-0,15$ en las diversas cohortes), el DASH ($r = -0,28$ a $-0,18$) y el AMED ($r = -0,19$ a $-0,10$). Un ajuste adicional respecto a esos índices no produjo modificaciones sustanciales de las asociaciones entre la EDIP y el riesgo de ECV (Suplemento, tabla 6).

En los análisis estratificados, las asociaciones fueron uniformes en los diversos subgrupos de factores de riesgo cardiovascular principales, incluido el IMC y la actividad física (p para la diferencia > 0,05). Sin embargo, las asociaciones entre la EDIP y el riesgo total de ECV y de EC fueron significativamente más intensas en los no fumadores/ex-fumadores que en los fumadores actuales

TABLA 2 HR (IC del 95%) del riesgo de ECV por quintiles de la puntuación EDIP en los estudios NHS, NHSII y HPFS

HR (IC del 95%) para la comparación de los quintiles superiores con los inferiores de las puntuaciones de EDIP*						
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	p para la tendencia
ECV total: EC mortal + IM no mortal + ictus mortal y no mortal						
NHS						
Casos/S-A	1148/426.929	1327/431.816	1527/423.576	1530/413.485	1694/378.490	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,07 (0,99-1,16)	1,25 (1,16-1,35)	1,31 (1,21-1,41)	1,76 (1,63-1,89)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,09 (1,01-1,18)	1,27 (1,18-1,37)	1,32 (1,22-1,43)	1,72 (1,60-1,86)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,06 (0,98-1,15)	1,18 (1,09-1,27)	1,17 (1,08-1,27)	1,40 (1,30-1,52)	< 0,001
NHSII						
Casos/S-A	190/427.266	244/438.049	257/439.294	291/434.484	377/418.622	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,30 (1,07-1,57)	1,38 (1,15-1,67)	1,62 (1,35-1,95);	2,21 (1,86-2,64)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,30 (1,07-1,57)	1,36 (1,12-1,64)	1,55 (1,29-1,86)	1,98 (1,66-2,37)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,26 (1,04-1,53)	1,27 (1,05-1,54)	1,36 (1,12-1,63)	1,55 (1,29-1,86)	< 0,001
HPFS						
Casos/S-A	1207/228.292	1392/220.083	1468/210.506	1546/203.806	1639/196.820	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,08 (1,00-1,17)	1,14 (1,05-1,23)	1,25 (1,15-1,35)	1,49 (1,38-1,60)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,08 (1,00-1,17)	1,13 (1,05-1,22)	1,23 (1,13-1,32)	1,42 (1,32-1,54)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,07 (0,99-1,16)	1,11 (1,03-1,20)	1,18 (1,09-1,28)	1,34 (1,24-1,44)	< 0,001
Combinado						
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,09 (1,04-1,15)	1,21 (1,15-1,27)	1,30 (1,23-1,37)	1,66 (1,58-1,75)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,10 (1,04-1,16)	1,21 (1,15-1,28)	1,29 (1,23-1,36)	1,60 (1,52-1,68)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,08 (1,02-1,14)	1,15 (1,09-1,22)	1,19 (1,13-1,26)	1,38 (1,31-1,46)	< 0,001
EC total: EC mortal + IM no mortal						
NHS						
Casos/S-A	566/427.408	653/432.382	821/424.221	804/414.106	955/379.116	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,08 (0,97-1,21)	1,37 (1,23-1,53)	1,40 (1,26-1,56)	2,00 (1,80-2,22)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,11 (0,99-1,24)	1,41 (1,26-1,57)	1,44 (1,29-1,61)	1,98 (1,78-2,20)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,07 (0,95-1,20)	1,28 (1,15-1,42)	1,24 (1,11-1,38)	1,53 (1,37-1,71)	< 0,001
NHSII						
Casos/S-A	96/427.354	125/438.165	127/439.422	145/434.623	202/418.795	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,34 (1,02-1,74)	1,39 (1,06-1,81)	1,63 (1,26-2,12)	2,40 (1,88-3,06)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,33 (1,02-1,74)	1,34 (1,03-1,76)	1,54 (1,19-2,01)	2,07 (1,61-2,65)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,29 (0,99-1,69)	1,25 (0,96-1,64)	1,31 (1,01-1,71)	1,53 (1,18-1,97)	0,002
HPFS						
Casos/S-A	852/228.679	996/220.495	1071/210.867	1147/204.173	1234/197.197	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,11 (1,01-1,21)	1,17 (1,07-1,29)	1,31 (1,20-1,44)	1,59 (1,45-1,74)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,10 (1,00-1,21)	1,16 (1,06-1,27)	1,28 (1,17-1,40)	1,50 (1,37-1,64)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,09 (1,00-1,20)	1,14 (1,04-1,25)	1,23 (1,12-1,35)	1,40 (1,28-1,53)	< 0,001
Combinado						
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,11 (1,04-1,19)	1,26 (1,18-1,35)	1,36 (1,28-1,46)	1,79 (1,68-1,91)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,12 (1,04-1,20)	1,26 (1,18-1,35)	1,35 (1,27-1,45)	1,71 (1,60-1,82)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,10 (1,02-1,17)	1,20 (1,12-1,28)	1,24 (1,16-1,32)	1,46 (1,36-1,56)	< 0,001

Continúa en la página siguiente

(p para la diferencia = 0,04 para la ECV y 0,01 para la EC) (figura 2), lo cual se debía probablemente a un riesgo global de ECV más alto en los fumadores (Suplemento, figura 1). Un análisis conjunto adicional sugirió un posible efecto aditivo entre la EDIP y el tabaquismo: en comparación con los no fumadores/ex-fumadores del quintil más bajo de la EDIP, la HR (IC del 95%) de los fumadores del quintil más alto de EDIP fue de 3,06 (2,76 a 3,39) para la ECV y de 3,44 (3,02 a 3,91) para la EC (Suplemento, figura 1). La uniformidad de la asociación en los diversos estratos del IMC se mantuvo en los no fumadores (Suplemento, figura 2).

En los análisis secundarios, examinamos las asociaciones de la EDIP (es decir, el promedio de puntuaciones de 2 ciclos de CFA administrados antes de la obtención de la muestra de sangre) con las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios y de lípidos en una subpoblación (ilustración central). Verificamos una posible asociación entre la EDIP y los niveles de los biomarcadores inflamatorios sistémicos PCR, interleucina 6 y TNF- α -R2 (p < 0,001) en una muestra más grande que la de nuestros estudios previos (18,19). Observamos una intensa asociación positiva entre la EDIP y las concentraciones de TNF- α -R1, sICAM-1 y leptina, así como una aso-

TABLA 2 Continuación

	HR (IC del 95%) para la comparación de los quintiles superiores con los inferiores de las puntuaciones de EDIP*					p para la tendencia
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	
Ictus: ictus mortal y no mortal						
NHS						
Casos/S-A	594/427.332	688/432.277	726/424.135	749/413.985	756/379.056	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,07 (0,96-1,19)	1,15 (1,03-1,28)	1,22 (1,10-1,36)	1,52 (1,36-1,69)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,07 (0,96-1,19)	1,15 (1,03-1,28)	1,22 (1,10-1,36)	1,48 (1,33-1,65)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,05 (0,94-1,17)	1,08 (0,97-1,21)	1,12 (1,01-1,25)	1,28 (1,14-1,43)	< 0,001
NHSII						
Casos/S-A	94/427.350	119/438.165	130/439.391	148/434.606	177/418.775	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,26 (0,96-1,65)	1,38 (1,05-1,80)	1,63 (1,25-2,11)	2,05 (1,60-2,64)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,26 (0,96-1,65)	1,36 (1,04-1,78)	1,58 (1,22-2,05)	1,91 (1,48-2,47)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,23 (0,94-1,61)	1,29 (0,99-1,69)	1,43 (1,10-1,86)	1,59 (1,22-2,06)	< 0,001
HPFS						
Casos/S-A	361/228.790	401/220.703	401/211.118	410/204.418	420/197.464	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,02 (0,88-1,18)	1,05 (0,91-1,21)	1,10 (0,95-1,27)	1,26 (1,09-1,46)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,02 (0,89-1,18)	1,06 (0,92-1,23)	1,11 (0,96-1,28)	1,26 (1,09-1,46)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,02 (0,88-1,18)	1,05 (0,91-1,22)	1,08 (0,93-1,24)	1,19 (1,03-1,38)	0,01
Combinado						
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,07 (0,98-1,16)	1,13 (1,04-1,23)	1,22 (1,12-1,32)	1,48 (1,36-1,60)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,07 (0,98-1,16)	1,14 (1,05-1,24)	1,21 (1,12-1,32)	1,44 (1,33-1,57)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,06 (0,97-1,15)	1,09 (1,00-1,19)	1,13 (1,04-1,23)	1,28 (1,17-1,39)	< 0,001

*Las puntuaciones EDIP se calcularon mediante el promedio acumulado del consumo alimentario correspondiente a todos los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos precedentes, hasta cada uno de los intervalos de seguimiento. Se ajustaron las puntuaciones de EDIP respecto al consumo total de energía utilizando un método de residuos. Una puntuación más baja indica una dieta antiinflamatoria y una puntuación más alta una dieta proinflamatoria. † Los modelos multivariables se ajustaron respecto a las siguientes variables: edad (meses), raza (blancos, no blancos), tabaquismo (nunca ha fumado; exfumador; fumador actual: 1-14, 15-24, ≥ 25 cigarrillos/día), estado menopáusico y terapia hormonal posmenopáusica (premenopáusica, nunca ha recibido terapia hormonal/ha recibido anteriormente terapia hormonal y uso actual de terapia hormonal; tan solo en los estudios NHS y NHSII), toma de preparados multivitamínicos (no, sí), empleo regular de ácido acetilsalicílico (no, sí), empleo regular de otras medicaciones antiinflamatorias (no, sí), actividad física (<3, 3-9, 9-18, 18-27, 27-42, ≥ 42 equivalentes metabólicos/semana) y antecedentes familiares de infarto de miocardio (no, sí). ‡ Los modelos se ajustaron, además, respecto a hipercolesterolemia (no, sí), hipertensión (no, sí), diabetes (no, sí) e índice de masa corporal (como variable continua). Se agruparon los resultados de las 3 cohortes con el empleo de un metanálisis de efectos fijos. En el modelo con ajuste pleno, la p para la prueba de heterogeneidad de las diferencias de asociación de las 3 cohortes fue de 0,98 para la ECV, 0,60 para la EC y 0,69 para el ictus.

EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio; IM = infarto de miocardio; S-A = sujetos-año; ref. = referencia; otras abreviaturas como en la tabla 1.

ciación inversa intensa con las concentraciones de adiponectina (es decir, marcadores no incluidos en el desarrollo de la EDIP; $p < 0,001$) tras aplicar un ajuste para factores de riesgo, incluido el IMC (figura 3). Además, una puntuación EDIP más alta se asoció a un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, una reducción sustancial del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y una disminución modesta de las concentraciones de colesterol total ($p < 0,001$) (Suplemento, figura 3).

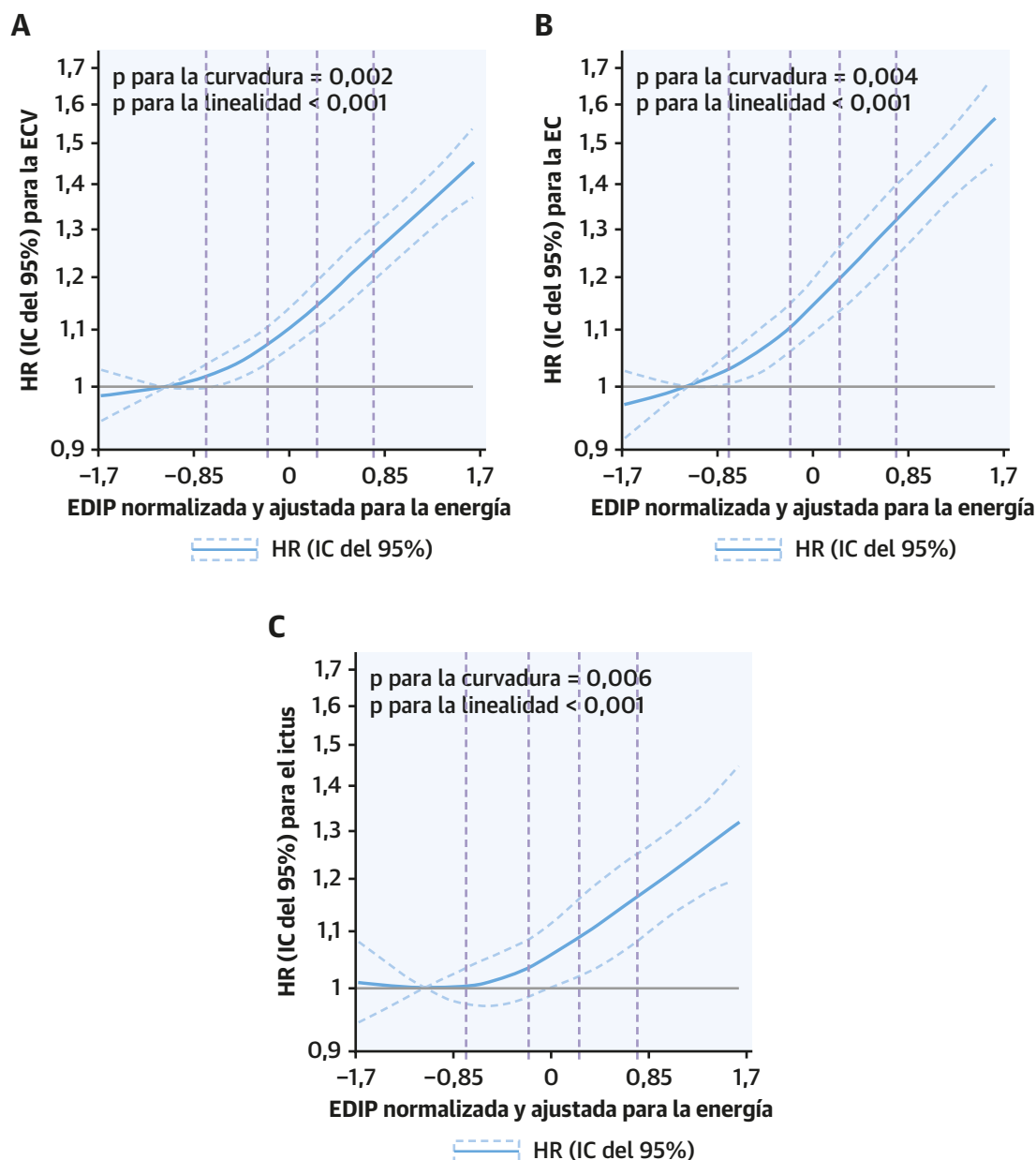
DISCUSIÓN

Con el empleo de un índice de la dieta basado en los alimentos que se desarrolló empíricamente para evaluar los niveles de inflamación inducida por la dieta, observamos que un potencial inflamatorio superior del patrón de alimentación habitual se asociaba a un aumento de la incidencia del total de ECV, EC e ictus en los hombres y mujeres de Estados Unidos. En comparación con los individuos con una dieta antiinflamatoria, los que tenían una dieta proinflamatoria mostraron un riesgo de sufrir una ECV un 38% superior tras un ajuste respecto a los factores de riesgo y los factores de confusión. Las dietas proin-

flamatorias se asociaron también a un nivel superior de inflamación sistémica, vascular y metabólica y a un perfil lipídico favorable.

La dieta desempeña un papel importante en la aparición de la ECV (16,27,32), y se ha sugerido que en los mecanismos subyacentes interviene en parte la modulación de la inflamación (10,32,33). Nuestro estudio es uno de los primeros en relacionar un índice inflamatorio de la dieta basado en los alimentos con la incidencia de ECV. En unos pocos estudios previos se han examinado las asociaciones de una puntuación del DII basada en los nutrientes y derivada de la literatura con el riesgo de ECV (34). Los resultados de estos estudios analizados en un metanálisis son poco uniformes ($I^2 = 65\%$) pero, en general sugieren una asociación positiva del DII con el riesgo de ECV y de IM (comparando las categorías extremas, un aumento del riesgo del 36% y el 43%, respectivamente), pero no con el riesgo de ictus (34). Dado que el DII pondera de manera importante el consumo absoluto de nutrientes y puede verse influido por los complementos alimenticios, es posible que su asociación con la ECV no se deba por completo a la alimentación. En cambio, la EDIP se basa en el consumo de grupos de alimentos y se ve menos afectada por los complementos alimenticios; teniendo en cuenta que

FIGURA 1 Relación entre dosis y respuesta de las puntuaciones EDIP respecto al riesgo de ECV, EC e ictus

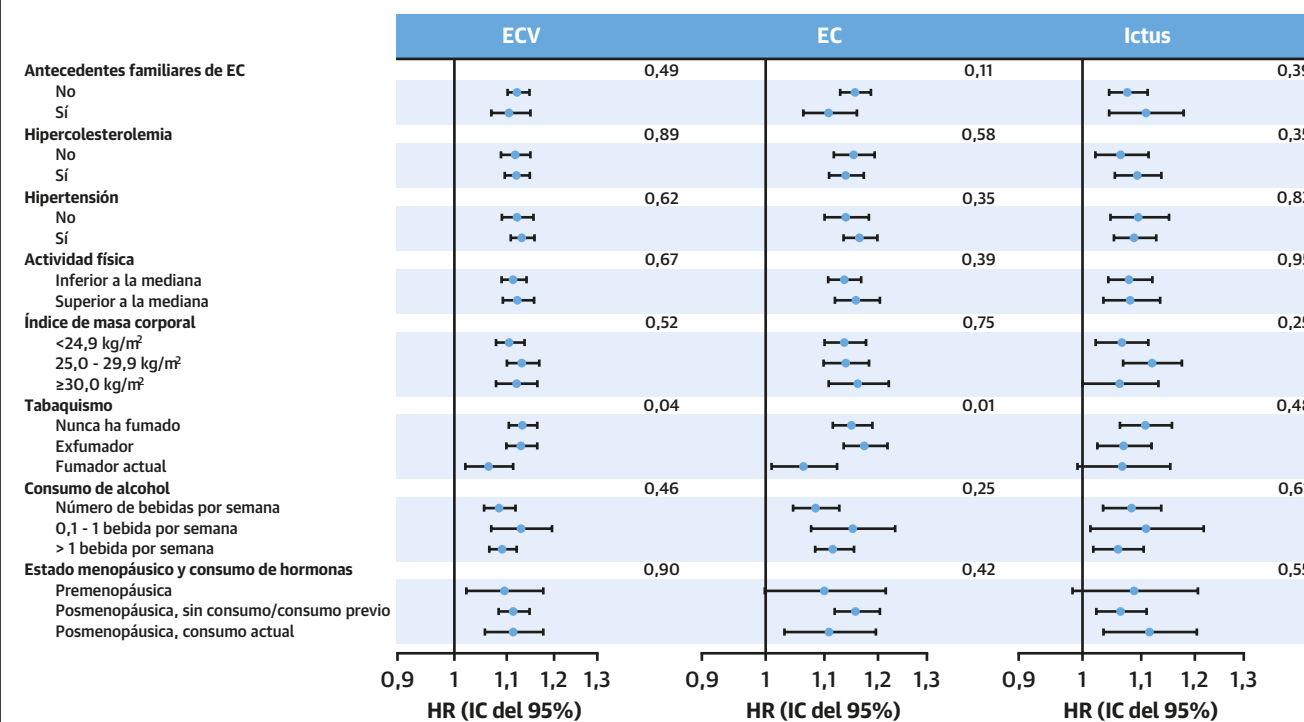


(A) ECV. (B) EC. (C) Ictus. Combinamos los datos de los estudios NHS, NHSII y HPFS para los análisis de *splines* cúbicos. Los modelos se estratificaron según las variables de cohorte, edad en meses y período de seguimiento; y se ajustaron para los factores de raza, tabaquismo, estado menopáusico y empleo de hormonas posmenopáusicas (en las mujeres), toma de preparados multivitamínicos, toma de ácido acetilsalicílico, empleo regular de otras medicaciones antiinflamatorias, actividad física, hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, antecedentes familiares de infarto de miocardio e índice de masa corporal. Se tomaron como valores de referencia la mediana de valores de la EDIP del primer quintil. Las **líneas a trazos verticales** indican los valores de corte de los quintiles de la EDIP (es decir, -0,74, -0,19, 0,24 y 0,75). Las **curvas de trazo continuo** indican los valores de HR y las **curvas de trazo discontinuo** corresponden a los IC del 95%. El eje de la HR es una escala logarítmica natural con las designaciones originales. EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; EDIP = patrón inflamatorio empírico de la dieta; HPFS = Health Professionals Follow-Up Study; HR = hazard ratio; NHS = Nurses' Health Study.

entre el 31% y el 44% de los participantes de nuestra cohorte tomaban regularmente un preparado multivitamínico, la EDIP es más exacta para la valoración del potencial

de la dieta de contribuir a la inflamación. Además, los índices basados en los alimentos pueden superar algunas de las limitaciones de los CFA para evaluar el consumo

FIGURA 2 Valores de HR (IC del 95%) para la ECV, el EC y el ictus asociados a un aumento de 1 DE en la puntuación EDIP, con estratificación según factores de riesgo cardiovascular preseleccionados



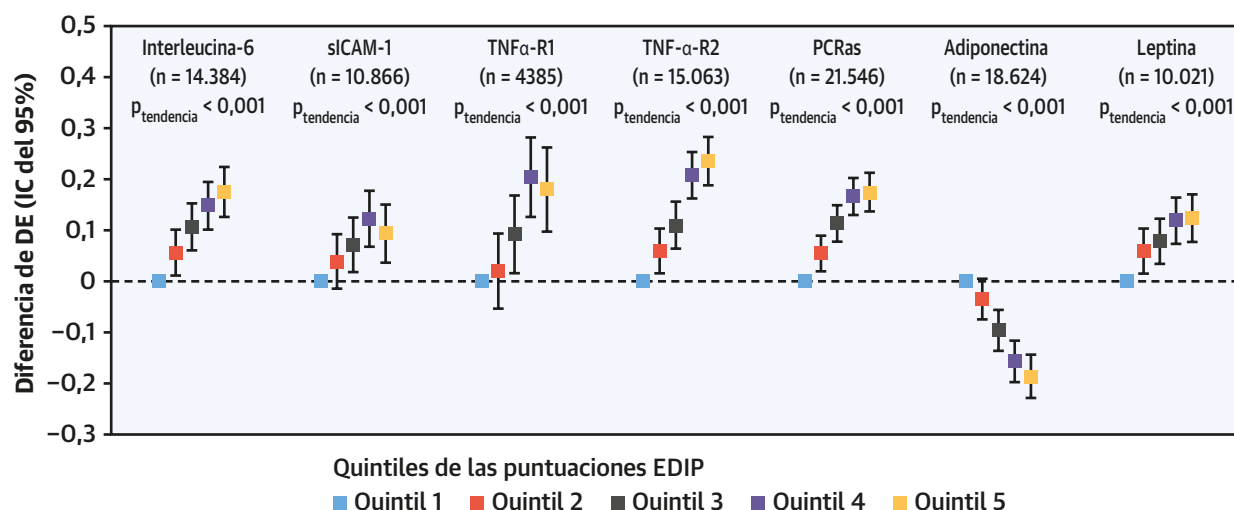
Las HR con ajuste multivariable (indicadas mediante puntos azules) y los IC del 95% (indicados mediante líneas horizontales negras) se calcularon por separado para cada cohorte y de forma combinada utilizando un metanálisis de efectos fijos. Se utilizó el modelo completo de la **tabla 2**, con la excepción de que no se aplicó un ajuste para una covariable cualitativa cuando se empleaba para los estratos. Los valores de p para las diferencias entre los subgrupos de factores de riesgo se indican a la derecha. El eje de la HR es una escala logarítmica natural con las designaciones originales. Abreviaturas como en la **figura 1**.

absoluto de cada uno de los nutrientes y son más fáciles de traducir en recomendaciones de dieta basadas en alimentos. Aunque tanto la EDIP como el DII predicen los biomarcadores inflamatorios, la evidencia previa ha sugerido que la EDIP mostró una capacidad de predicción superior (18). En comparación con los resultados del DII, la EDIP mostró asociaciones más robustas con el riesgo total de ECV, EC e ictus, de manera independiente de factores de riesgo como el IMC, la presión arterial y los antecedentes familiares, así como de factores de confusión como las medicaciones. Aunque los riesgos relativos del total de ECV fueron similares con la EDIP y el DII, debido a las diferencias en la composición de la dieta y a la correlación moderada (18) entre los 2 índices, es posible que nuestros resultados no sean directamente comparables con los del DII. No obstante, tanto los resultados de estudios previos como los de nuestro estudio sugieren que las estrategias que reducen el potencial inflamatorio de las dietas pueden ser de gran valor en la prevención de la ECV.

Nuestros resultados son coherentes con la evidencia previa obtenida en cohortes prospectivas y en ensayos aleatorizados que indica que los patrones de alimentación asociados a una menor inflamación (por ejemplo, la

dieta mediterránea) se asocian a una reducción del riesgo de ECV (10,15,17). Aunque los índices de la dieta, como AHEI, DASH y AMED evalúan la calidad general de la dieta, la EDIP valora específicamente el potencial de la dieta de contribuir a la inflamación crónica. La EDIP tiene tan solo unos pocos componentes de la dieta en común con otros índices (lo cual explica sus correlaciones modestas) y hace mayor énfasis en alimentos específicos que se asocian a la inflamación (10,32,33). Por ejemplo, recomienda un mayor consumo de verduras y hortalizas amarillas, cereales integrales, café, té y vino, que son ricos en compuestos antiinflamatorios (por ejemplo, vitaminas, carotenoides, flavonoides y fibra). También limita el consumo de cereales refinados proinflamatorios y limita el consumo de carnes procesadas, carne roja y vísceras (en comparación con otros índices que limitan el consumo total de carne roja/procesada). Observamos un posible efecto sinérgico entre los alimentos proinflamatorios, debido a que las dietas muy proinflamatorias se asociaban a un notable aumento del riesgo de ECV. Es de destacar que las asociaciones entre la EDIP y el riesgo de ECV continuaron siendo robustas tras un ajuste respecto a las puntuaciones de los índices AHEI, DASH o AMED, lo cual sugiere que

FIGURA 3 Asociaciones entre las puntuaciones de EDIP y los niveles de biomarcadores inflamatorios



Se utilizaron regresiones lineales para analizar las asociaciones entre las puntuaciones de EDIP promediadas de forma acumulativa (promedio de 1984 y 1986 en el estudio NHS, 1991 y 1995 en el estudio NHSII, y 1986 y 1990 en el estudio HPFS) y los niveles de biomarcadores inflamatorios medidos con el empleo de muestras de sangre obtenidas varios años después (1989 y 1990 en el estudio NHS, 1996 a 1999 en el estudio NHSII, y 1993 a 1995 en el estudio HPFS). Los modelos multivariantes se ajustaron respecto a las siguientes variables: cohorte de estudio, edad, estado de ayuno, índice de masa corporal, raza, tabaquismo, empleo regular de ácido acetilsalicílico, empleo regular de otras medicaciones antiinflamatorias, toma de corticoides, toma de preparados multivitamínicos, estado menopáusico y toma de hormonas posmenopáusicas (en las mujeres), actividad física, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, antecedentes familiares de infarto de miocardio y carácter de caso-control en los subestudios originales. Los puntos corresponden a diferencias de DE en los biomarcadores al comparar los quintiles superiores al más bajo de la EDIP, y las líneas verticales indican los IC del 95%. PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; sICAM-1 = molécula de adhesión intercelular-1 soluble; TNF-α-R1 = receptor 1 del factor de necrosis tumoral α; TNF-α-R2 = receptor 2 del factor de necrosis tumoral α; otras abreviaturas como en la figura 1.

la EDIP tiene propiedades específicas que difieren de las de otros índices de dieta tradicionalmente utilizados para evaluar la calidad de la dieta en la prevención de la ECV.

Los fumadores presentaron un riesgo absoluto de ECV superior al de los no fumadores, lo cual explica el cociente de riesgos relativos significativamente inferior entre la EDIP y la ECV en los fumadores actuales en comparación con los no fumadores/exfumadores. No obstante, el efecto aditivo de la EDIP y el tabaquismo sugería que tanto el tabaquismo como el potencial inflamatorio de la dieta contribuyen a la aparición de la ECV. El IMC no fue un mediador ni un modificador del efecto en la asociación entre la EDIP y el riesgo de ECV, lo cual sugiere que las dietas caracterizadas por la EDIP pueden asociarse a la ECV a través de mecanismos inflamatorios que no actúan necesariamente mediante la obesidad.

La inflamación desempeña un papel clave en la aterosclerosis y la trombosis (2-4). En los ensayos aleatorizados, el consumo de algunos de los componentes de la EDIP (en comparación con el de otras alternativas saludables y poco saludables), como verduras y hortalizas, café, vino, carnes rojas/procesadas, cereales refinados y bebidas azucaradas moduló los niveles de PCR y TNF-α, fibrinógeno y/o adiponectina (11-13,35-37). En nuestro estudio, la EDIP mostró una asociación positiva con la PCR, la interleucina 6 y el TNF-α-R2 en muestras más

grandes, en comparación con lo observado en estudios previos (18,19), lo cual corrobora que la EDIP puede capturar de manera robusta el potencial inflamatorio de la dieta. También demostramos que una puntuación superior de la EDIP se asociaba a una mayor concentración circulatoria de TNF-α-R1, lo cual indica una activación de la señalización proinflamatoria (38); a unas concentraciones superiores de sICAM-1, indicativas de una activación endotelial y una inflamación vascular (39); y a unos niveles superiores de leptina e inferiores de adiponectina, que son indicativas de la inflamación metabólica (40). Un valor superior de la EDIP se asoció también a un perfil lipídico desfavorable, ya que la mayoría de los alimentos proinflamatorios tienen un efecto adverso en los lípidos hemáticos, mientras que algunos de los alimentos antiinflamatorios tienen una influencia favorable (32). Muchos de los componentes de la EDIP han mostrado una asociación con el riesgo de ECV (32,33). Considerados en conjunto, nuestros resultados sugieren que la modulación de la inflamación sistémica, vascular y metabólica podría ser un mecanismo importante subyacente en las asociaciones entre los patrones de alimentación y el riesgo de ECV.

Nuestro estudio tiene como punto fuerte los resultados muy coincidentes de 3 cohortes prospectivas amplias y bien caracterizadas. Utilizamos la puntuación EDIP basada en los alimentos que se desarrolló empíricamente

y fue validada. Esta puntuación evalúa de forma robusta el potencial inflamatorio de la dieta con un menor sesgo producido por los complementos alimenticios o por errores de medición en el consumo absoluto de los nutrientes. Obtuvimos de manera repetida la información sobre la dieta cada 4 años y sobre el estilo de vida cada 2 años; esto nos permitió evaluar las diferencias interindividuales en las dietas a largo plazo, capturar los cambios intra-individuales en la dieta y los factores de riesgo, asociar las dietas en los períodos de tiempo de mayor interés durante el seguimiento con las enfermedades posteriores, y reducir los errores de medición. Un total de hasta 24 a 32 años de seguimiento prospectivo nos permitió examinar la incidencia de ECV a largo plazo, lo cual redujo la posibilidad de una causalidad inversa. Los datos detallados de biomarcadores (en muestras de sangre obtenidas después de 2 a 3 ciclos de CFA) nos permitió también relacionar las dietas proinflamatorias con los niveles de inflamación sistémica, vascular y metabólica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, dado su carácter observacional, nuestro estudio no permite concluir la existencia de causalidad. En segundo lugar, aunque nuestro CFA fue validado para que tuviera una validez razonablemente alta (23-25) y aunque utilizamos evaluaciones repetidas para reducir los errores aleatorios, existe la posibilidad de que continúen existiendo errores de medición en la dieta notificada por los participantes y en las covariables. Sin embargo, estos errores de medición suelen atenuar asociaciones reales. En tercer lugar, no puede descartarse por completo la presencia de factores de confusión residuales y no medidos, si bien hemos aplicado un control para una amplia gama de factores demográficos, de estilo de vida, antropométricos y clínicos. Por último, nuestro estudio se llevó a cabo en enfermeras y profesionales de la salud que eran en su mayor parte blancos; en consecuencia, la generalización de nuestros resultados requerirá una validación en otras poblaciones con unas características socioeconómicas y raciales/étnicas diversas. Sin embargo, la relativa homogeneidad de nuestros participantes potenció la validez interna al reducir, posiblemente, el potencial de factores de confusión y de causalidad inversa.

CONCLUSIONES

Los resultados de 3 grandes estudios de cohorte prospectivos de Estados Unidos indican que los patrones de alimentación con un mayor potencial inflamatorio se asociaron de forma significativa a una mayor incidencia de ECV, EC e ictus. Nuestro estudio sugiere que la modulación de la inflamación crónica puede ser un posible me-

canismo que relacione los patrones de alimentación con la ECV. Serán necesarios nuevos estudios para reproducir nuestras observaciones, confirmar la relación causal y examinar los mecanismos inflamatorios detallados a través de los cuales la dieta o alimentos específicos se asocian al riesgo de ECV. Es posible que la reducción del potencial inflamatorio de la dieta pueda ser una estrategia eficaz para la prevención de la ECV.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a los participantes y al personal de los estudios NHS y HPFS por su entusiasta participación, sus valiosas aportaciones y su compromiso sostenido con la investigación científica.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

Los Nurses' Health Studies y los Health Professional Follow-up Studies cuentan con el apoyo de las subvenciones de los National Institutes of Health U01 CA186107, R01 CA49449, R01 HL034594, R01 HL088521, U01 CA176726, R01 CA49449, U01 CA167552, R01 HL60712 y R01 HL35464. El Dr. Li ha recibido subvenciones del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (K99 DK122128) y el Boston Nutrition Obesity Research Center (2P30DK046200-26). El Dr. Tabung ha recibido el apoyo de R00 CA207736. El Dr. Yanping Li ha recibido apoyo para investigación de la California Walnut Commission y la SwissRe Research Foundation. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Frank B. Hu, 55 Huntington Avenue, Building II 3rd Floor, Boston, Massachusetts 02115. correo electrónico: nhbfh@channing.harvard.edu. Twitter: @JunLi47127477.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: Tanto en los hombres como en las mujeres de los Estados Unidos, las dietas con un mayor potencial inflamatorio se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida la enfermedad coronaria y el ictus, de manera independiente de otros factores de riesgo y de los índices de calidad de la dieta.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar si la asociación entre el potencial inflamatorio de la dieta y el riesgo cardiovascular se extiende a otras poblaciones y si los cambios de la dieta que reducen la inflamación crónica reducen también el riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

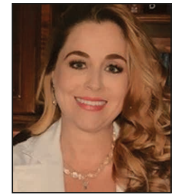
1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736-88.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1685-95.
3. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 456S-60S.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
5. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:499-511.
6. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351: 2599-610.
7. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379: 1214-24.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1119-31.
9. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 677-85.
10. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:995-1001.
11. Hajhashemi P, Haghighatdoost F. Effects of whole-grain consumption on selected biomarkers of systematic inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2019;38:275-85.
12. Hosseini B, Berthon BS, Saedisomeolia A, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2018;108:136-55.
13. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Falah-Ghohroudi A, Azizi F. Non-soy legume-based therapeutic lifestyle change diet reduces inflammatory status in diabetic patients: a randomised cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2015; 114:213-9.
14. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
15. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929-39.
16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378: e34.
17. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res* 2019;124:779-98.
18. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. An empirical dietary inflammatory pattern score enhances prediction of circulating inflammatory biomarkers in adults. *J Nutr* 2017;147: 1567-77.
19. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr* 2016;146: 1560-70.
20. Tabung FK, Giovannucci EL, Giulianini F, et al. An empirical dietary inflammatory pattern score is associated with circulating inflammatory biomarkers in a multi-ethnic population of postmenopausal women in the United States. *J Nutr* 2018;148:771-80.
21. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62.
22. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338: 464-8.
23. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.
24. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
25. Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Relative validity of nutrient intakes assessed by questionnaire, 24-hour recalls, and diet records as compared with urinary recovery and plasma concentration biomarkers: findings for women. *Am J Epidemiol* 2018;187:1051-63.
26. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S-8S.
27. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation* 2015;132:2212-9.
28. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139-46.
29. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke* 1981;12:113-44.
30. Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Test of the National Death Index. *Am J Epidemiol* 1984;119:837-9.
31. Li J, Rice MS, Huang T, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia* 2018;61:2549-60.
32. Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al. Food Consumption and its impact on cardiovascular disease: importance of solutions focused on the globalized food system: a report from the workshop convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1590-614.
33. Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007;73:326-40.
34. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. *Nutrients* 2018;10: 200.
35. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and metaanalysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342: d636.
36. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:479-85.
37. Hematdar Z, Ghasemifard N, Phishdad G, Faghih S. Substitution of red meat with soybean but not non-soy legumes improves inflammation in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord* 2018;17: 111-6.
38. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104: 487-501.
39. Gross MD, Bielinski SJ, Suarez-Lopez JR, et al. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Clin Chem* 2012;58: 411-20.
40. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 911-9.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, inflamación crónica, enfermedad coronaria, patrones de alimentación, biomarcadores predictivos, ictus

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

COMENTARIO EDITORIAL

Más evidencia: Inflamación-Dieta-Enfermedad cardiovascular. Una nueva llamada al cuidado de la Salud



Ana Múnera

Ana G. Múnera Echeverri MD, FACC, FSIAC, FeSISIAC*

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) permanece como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos y en el mundo (1,2). La inflamación juega un papel fundamental en la enfermedad cardiovascular. La evidencia indica que la activación del sistema inmunológico y la inflamación crónica contribuyen sustancialmente a su patogénesis (3-4). Las concentraciones de biomarcadores inflamatorios se han asociado con la presencia de ECVA en estudios de cohortes prospectivos y estudios aleatorios, apoyando la relación causal de las citoquinas inflamatorias con su desarrollo (5,6,7). La ingesta de alimentos ricos en antioxidantes, fibra y ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados n-3 se han asociado con niveles más bajos de marcadores proinflamatorios (8,9,10,11).

En el estudio prospectivo de Li y colaboradores (12), que incluyó a 210,145 hombres y mujeres estadounidenses (74.578 mujeres del Nurses'Health Study NHS, 91.656 mujeres del NHSII y 43.911 hombres del Health Professionals Follow-up Study) evaluaron la dieta y su potencial inflamatorio mediante la puntuación del patrón empírico de inflamación dietética de los alimentos (PEID) predefinido según los niveles de biomarcadores inflamatorios sistémicos. Entre los alimentos con mayor potencial proinflamatorio se encontraron las carnes rojas, alimentos procesados, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas. Entre los alimentos con potencial antiinflamatorio están vegetales de hojas verdes, verduras de color amarillo, cereales integrales, frutas, té, café y vino que son ricos en antioxidantes. Comparando los participantes que consumían dietas antiinflamatorias (quintil de PEID más bajo) con los que consumían dietas proinflamatorias (quintil de PEID superior) los últimos tuvieron índice de masa corporal más alto, menor actividad física y mayor antecedente familiar de enfermedad coronaria (12).

Durante el seguimiento se documentaron 15.837 casos incidentes de enfermedad cardiovascular (ECV), incluidos enfermedad coronaria (EC) y ataques cerebrovasculares. En el análisis de las cohortes, después del ajuste para el uso de medicamentos antiinflamatorios y factores de riesgo de ECV; un mayor potencial inflamatorio de la dieta se asoció con un mayor riesgo de ECV. Se encontró una asociación positiva entre la puntuación del PEID y los niveles de biomarcadores inflamatorios sistémicos como proteína C Reactiva, interleucina 6 y TNFα-R2 ($p < 0,001$) y una fuerte asociación positiva entre PEID con los niveles de TNFα-R1, sICAM-1 y leptina. Además, una fuerte asociación inversa con los niveles de adiponectina ($p < 0,001$) (12). En comparación con las personas que consumían dietas antiinflamatorias, quienes consumían dietas proinflamatorias tuvieron un 38% más de riesgo de desarrollar ECV después de ajustar los factores de riesgo y los factores de confusión. El consumo de dietas proinflamatorias también se asoció con un mayor nivel de inflamación sistémica, vascular, metabólica y un perfil lipídico desfavorable. Concluyen los autores que los patrones dietéticos con un mayor potencial proinflamatorio se asociaron con un mayor riesgo de ECV, enfermedad coronaria y ataque cerebrovascular, y que la reducción del potencial inflamatorio de la dieta puede proporcionar una estrategia eficaz para la prevención de las ECV (12).

Las dietas basadas en vegetales son reconocidas como pilares fundamentales en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y en el cuidado de la salud. Los hallazgos de este estudio son consistentes con evidencia previa donde los patrones dietéticos asociados con una menor inflamación (por ejemplo, la dieta mediterránea) se asocian con un menor riesgo de ECV (13,14, 15).

La Organización Mundial de la Salud en sus guías de prevención de la enfermedad cardiovascular recomienda reducir la ingesta total de grasas y grasas saturadas, la ingesta diaria de sal, si es posible, a <5 gramos por día,

*Servicio Cardiología No Invasiva Hospital General de Medellín, Colombia. Investigador Grupo HGM-Universidad CES. Médico Internista-Cardióloga Universidad Pontificia Bolivariana. Ecocardiografía Universidad CES. Miembro Sociedad Colombiana de Cardiología. Conflicto de Intereses: Ninguno. Correspondencia: anagme@me.com

consumir al menos 400 g al día de frutas y verduras, así como cereales integrales y legumbres (16).

Las guías de prevención de enfermedad cardiovascular Europeas (17), consideran una dieta saludable como piedra angular de la prevención de las ECV en todas las personas. Entre las características de la alimentación recomiendan que los ácidos grasos saturados representen <10% de la ingesta energética total, reemplazándolos por ácidos grasos polinsaturados. También recomiendan ingerir menos de 5 g de sal al día, 30-45 g al día de fibra, ≥ 200 g de fruta al día (2-3 porciones), ≥ 200 g de verduras por día (2-3 porciones), pescado 1 o 2 veces por semana, 30 gramos de nueces sin sal al día, restringir el consumo de bebidas azucaradas y disminuir las bebidas alcohólicas a 2 vasos al día (20 g / d de alcohol) para los hombres y 1 vaso al día (10 g / d de alcohol) para las mujeres (17).

El reporte del Colegio Americano de Cardiología (ACC) / Asociación Americana del corazón (AHA) consideran que promover un estilo de vida saludable durante toda la vida es la forma más importante de prevenir la enfermedad vascular aterosclerótica, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular. Enfatizan los adultos deben consumir una dieta que incluya verduras, frutas, nueces, cereales integrales, proteínas magras de origen vegetal o animal, pescado. También minimizar la ingesta de grasas trans, carnes rojas, alimentos procesados, carbohidratos refinados y bebidas endulzadas (18).

A pesar de la evidencia, guías y recomendaciones sobre la importancia de los hábitos de vida saludables, éstos en muchos escenarios no se cumplen ni implementan. La actividad física, alimentación adecuada y limitar la exposición al humo de tabaco son pilares fundamentales en la prevención de la ECV y otras enfermedades crónicas de alta prevalencia. Estas recomendaciones deberían ser incorporadas en la educación y cuidado de las poblaciones idealmente desde la infancia y antes de que la enfermedad ocurra.

Hechos recientes como la pandemia por la COVID-19 ratifican la importancia de la salud y más cuando justamente los pacientes con enfermedades asociadas tienen mayor riesgo enfermedad grave y muerte entre ellos los pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad severa ($\text{IMC} \geq 40$), consumo de tabaco e hipertensión arterial (19). Adicionalmente en pacientes ambulatorios con enfermedad cardiometabólica y sin evidencia de la infección por COVID-19 durante la pandemia (el estudio CorCOVID LATAM) se encontró que solo el 15% de los pacientes cumplieron con las recomendaciones mínimas de actividad física (más de 150 minutos / semana) e ingesta de verduras y frutas, el 43% reportó consumo habitual de alcohol y el 14% fueron fumadores activos (20).

Sea esta la oportunidad para una nueva llamada al cuidado de la salud y prevención en nuestros países y en el mundo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weir HK, Anderson RN, Coleman King SM, et al. Heart disease and cancer deaths—trends and projections in the United States, 1969–2020. *Prev Chronic Dis*. 2016;13: E157.
2. Johnson NB, Hayes LD, Brown K, et al. CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors—United States, 2005–2013. *MMWR Suppl*. 2014;63:3–27.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1685–95.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
5. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:499–511.
6. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351: 2599–610.
7. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379: 1214–24.
8. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 677–85.
9. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:995–1001.
10. Hajhashemi P, Haghighatdoost F. Effects of whole-grain consumption on selected biomarkers of systematic inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2019; 38:275–85.
11. Hosseini B, Berthon BS, Saedisomeolia A, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018; 108:136–55.
12. Li J, Lee DH, Hu J, et al. Dietary inflammatory potential and risk of cardiovascular disease among men and women in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2020;2181–93.
13. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929–39.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378: e34.
15. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res* 2019; 124:779–98.
16. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007.
17. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381.
18. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140: e596–e646.
19. WHO guidance on COVID-19 and NCDs, 2020. Disponible en: <https://rb.gy/8rcqsj>; Public Health England (PHE) definition of individuals at increased risk of severe COVID-19 illness. Disponible en: <https://rb.gy/dlkcze>; CDC guidance on individuals at higher risk of severe COVID-19 disease. Disponible en: <https://rb.gy/lwbqlw>.
20. Lopez Santi R, Márquez M, Piskorz D, et al. Ambulatory Patients with Cardiometabolic Disease and Without Evidence of COVID-19 During the Pandemic. The CorCOVID LATAM Study. *Global Heart*. 2021; 16(1): 15. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.932>.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Intervencionismo coronario percutáneo para las placas vulnerables de aterosclerosis coronaria



Gregg W. Stone, MD,^{a,b} Akiko Maehara, MD,^{b,c} Ziad A. Ali, MD, DPHIL,^{b,c} Claes Held, MD, PhD,^d Mitsunori Matsumura, BS,^b Lars Kjølner-Hansen, MD, DMSc,^e Hans Erik Bøtker, MD, PhD, DMSc,^f Michael Maeng, MD, PhD,^f Thomas Engstrøm, MD, PhD,^g Rune Wiseth, MD, PhD,^h Jonas Persson, MD, PhD,ⁱ Thor Trovik, MD, PhD,^j Ulf Jensen, MD, PhD,^k Stefan K. James, MD, PhD,^d Gary S. Mintz, MD,^b Ovidiu Dressler, MD,^b Aaron Crowley, MA,^b Ori Ben-Yehuda, MD,^{b,l} David Erlinge, MD, PhD,^m por los investigadores del estudio PROSPECT ABSORB

RESUMEN

ANTECEDENTES Los síndromes coronarios agudos aparecen la mayoría de las veces como consecuencia de la trombosis en ateromas coronarios ricos en lípidos que tienen una gran carga de placa, a pesar de un aspecto angiográfico leve.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo examinar los resultados de la intervención coronaria percutánea (ICP) de placas vulnerables no limitantes del flujo.

MÉTODOS Se obtuvieron imágenes de los tres vasos con una combinación de ecografía intravascular (IVUS) y espectroscopia en el infrarrojo cercano (NIRS) mediante catéter tras una ICP satisfactoria de todas las lesiones coronarias limitantes del flujo, en un total de 898 pacientes que presentaban un infarto de miocardio (IM). Los pacientes con una estenosis no obstructiva en la coronariografía para la que no se había optado por una ICP, pero con una carga de placa en la IVUS de $\geq 65\%$, fueron aleatorizados al tratamiento de la lesión con un armazón vascular bioabsorbible (AVB) más el tratamiento médico según las guías (TMSG) o al TMSG solo. La variable de valoración principal de la efectividad, para la que se dispuso de poder estadístico para el análisis, fue el área luminal mínima (ALM) obtenida en la IVUS en un seguimiento de 25 meses realizado según el protocolo. La variable de valoración principal de la seguridad (sin poder estadístico para el análisis) fue el fallo de la lesión diana aleatorizada (muerte de causa cardíaca, IM relacionado con el vaso diana o revascularización de la lesión diana por razones clínicas) a los 24 meses. La variable de valoración secundaria de la efectividad (sin poder estadístico para el análisis) fueron los eventos adversos cardíacos mayores relacionados con la lesión (muerte de causa cardíaca, IM, angina inestable o angina progresiva) en el último seguimiento realizado.

RESULTADOS Se incluyó en la asignación aleatoria a un total de 182 pacientes (93 AVB, 89 TMSG solo) en 15 centros de estudio. La mediana de la estenosis del diámetro angiográfico de las lesiones aleatorizadas fue del 41,6%; en la exploración de espectroscopia en el infrarrojo cercano-IVUS, la mediana de carga de la placa fue del 73,7%, la mediana del ALM fue de 2,9 mm² y la mediana del contenido lipídico máximo de la placa fue del 33,4%. Se llevó a cabo un seguimiento angiográfico a los 25 meses en 167 pacientes (91,8%), y la mediana de seguimiento clínico fue de 4,1 años. El ALM en el seguimiento en las lesiones tratadas con un AVB fue de $6,9 \pm 2,6$ mm² en comparación con $3,0 \pm 1,0$ mm² en las lesiones tratadas con TMSG solo (diferencia de media de mínimos cuadrados: 3,9 mm²; intervalo



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

De ^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^bCardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York; ^cNew York-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York; ^dUppsala University y Uppsala Clinical Research, Uppsala, Suecia; ^eZealand

de confianza del 95%: 3,3 a 4,5; $p < 0,0001$). Se produjo un fallo de la lesión diana a los 24 meses en unos porcentajes de pacientes similares en los tratados con un AVB y los tratados con TMSG solo (4,3% frente a 4,5%; $p = 0,96$). Se produjeron eventos adversos cardíacos mayores relacionados con la lesión aleatorizada en un 4,3% de los pacientes tratados con un AVB en comparación con un 10,7% de los tratados con TMSG solo (*odds ratio*: 0,38; intervalo de confianza del 95%: 0,11 a 1,28, $p = 0,12$).

CONCLUSIONES La ICP de lesiones angiográficamente leves con una gran carga de placa resultó segura, aumentó sustancialmente el ALM en el seguimiento y se asoció a un resultado clínico favorable a largo plazo, lo cual justifica la realización de un ensayo aleatorizado con el poder estadístico suficiente. (PROSPECT ABSORB [Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II Combined with a Randomized, Controlled, Intervention Trial]; NCT02171065) (J Am Coll Cardiol 2020;76:2289-301) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) se producen la mayor parte de las veces como resultado de una trombosis de lesiones arteriales coronarias que tienen un aspecto angiográfico leve pero cuyo examen anatomopatológico muestra el contenido de una gran carga de placa (CP) con un núcleo necrótico rico en lípidos y organizados, que está separado de la luz por una cubierta fibrosa fina (1). Estos fibroateromas con una cubierta fina ponen a los pacientes en riesgo de sufrir una futura angina inestable, infarto agudo de miocardio (IM) o muerte de causa cardíaca, y se les ha dado el nombre de placas vulnerables (2-5). A pesar de su aspecto angiográfico benigno, las características morfológicas de alto riesgo de las placas vulnerables pueden identificarse con varias modalidades de imagen invasivas y no invasivas, cuya presencia anuncia un aumento específico de la lesión y a nivel del paciente del riesgo de futuros eventos adversos cardíacos mayores (MACE) a pesar de un tratamiento intensivo con el tratamiento médico según las guías (TMSG) (4-9). Sin embargo, no se sabe si la revascularización profiláctica de las placas vulnerables no limitantes del flujo puede mejorar o no el pronóstico de los pacientes.

Experimentalmente, así como en estudios de observación en el ser humano, el tratamiento percutáneo de los fibroateromas con *stents* metálicos o con armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) da lugar a una hiperplasia

de neointima que produce un engrosamiento efectivo de la cubierta fibrosa y una normalización de la tensión en la pared (10-14). Por consiguiente, una intervención coronaria percutánea (ICP) podría aportar una falta de progresión de la aterosclerosis y una ausencia de eventos clínicos derivados de la lesión de placa vulnerable (15-19). Sin embargo, teóricamente, el tratamiento de estas lesiones con un *stent* o un armazón puede dar lugar a complicaciones derivadas de la ruptura de la cubierta fibrosa (por ejemplo, IM agudo por embolización distal del núcleo rico en lípidos) y el deterioro de la endotelización puede aumentar la tasa de trombosis del dispositivo, en especial en presencia de un SCA protrombótico (20,21). La reestenosis después de una ICP en lesiones no isquémicas leves puede dar lugar también a una angina sintomática o un IM, que tal vez de otro modo no se hubieran producido. A este respecto, hasta donde nosotros sabemos, no se ha realizado hasta el momento ningún estudio aleatorizado en el que se haya evaluado la seguridad y la efectividad del implante profiláctico de *stents* para hacer pasar las placas vulnerables leves a un estado pasivo. Así pues, llevamos a cabo el presente ensayo aleatorizado piloto del trata-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ALM	= área luminal mínima
AVB	= armazones vasculares bioabsorbibles
CP	= carga de placa
ED	= estenosis del diámetro
FLD	= fallo de la lesión diana
IC	= intervalo de confianza
ICP	= intervención coronaria percutánea
iFR	= índice instantáneo en el periodo libre de ondas
IM	= infarto de miocardio
IVUS	= ecografía intravascular
LCBI	= índice de carga del núcleo lipídico
MACE	= eventos adversos cardíacos mayores
NIRS	= espectroscopia en el infrarrojo cercano
OR	= <i>odds ratio</i>
RFF	= reserva de flujo fraccional
SCA	= síndromes coronarios agudos
TMSG	= tratamiento médico según las guías

University Hospital, Roskilde, Dinamarca; ^fAarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^gUniversity of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^hSt. Olavs Hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim, Noruega; ⁱDanderyd Hospital, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia; ^jUniversity Hospital of North Norway, Tromsø, Noruega; ^kSödersjukhuset AB, Estocolmo, Suecia; ^lUniversity of California San Diego, San Diego, California; y ^mClinical Sciences, Lund University, Lund, Suecia. James Goldstein, 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 17 de agosto de 2020; original revisado recibido el 14 de septiembre de 2020, aceptado el 14 de septiembre de 2020.

miento con ICP de placas vulnerables para que los resultados obtenidos sirvieran de información para un futuro estudio a gran escala con fines de registro.

MÉTODOS

DISEÑO Y SUPERVISIÓN DEL ESTUDIO. El estudio PROSPECT ABSORB fue un ensayo clínico multicéntrico, ciego simple, aleatorizado y controlado con un tratamiento activo, que formó parte del estudio de evolución natural PROSPECT II (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II*) (NCT02171065), cuyos resultados se presentarán por separado. Se reclutó a los pacientes en hospitales universitarios y locales de 3 países escandinavos (Dinamarca, Suecia y Noruega). El ensayo fue un estudio promovido por los investigadores y llevado a cabo conjuntamente por 2 organizaciones de investigación académicas. En el [Suplemento, apéndice](#) pueden consultarse la organización del estudio y los centros participantes. El protocolo fue diseñado por los investigadores principales y el comité directivo. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los países participantes. Los investigadores principales tuvieron acceso a los datos sin restricciones, elaboraron el manuscrito y avalan la exactitud y completitud de los datos presentados.

PACIENTES, ASIGNACIÓN ALEATORIA Y ENMASCARAMIENTO. Se reclutó para el estudio PROSPECT II a pacientes con un cuadro reciente de IM con elevación del segmento ST o de IM sin elevación del segmento ST y con troponina positiva, a los que se practicó una ICP (véase la lista completa de los criterios de inclusión y exclusión en el [Suplemento, tabla 1](#)). Tras una ICP satisfactoria de todas las lesiones responsables del SCA y otras lesiones angiográficamente graves o causantes de isquemia (según lo identificado mediante la reserva de flujo fraccional [RFF] o el índice instantáneo en el periodo libre de ondas [iFR]), se obtuvieron imágenes intravasculares de los 3 vasos para examinar la parte proximal de 6 a 10 cm de cada arteria coronaria, con una combinación de ecografía intravascular (IVUS) y espectroscopia en el infrarrojo cercano (NIRS) mediante catéter (sistema del modelo TVC-MC8 con un catéter de calibre 3,2 F de 40 Mhz, Infraredx, Burlington, Massachusetts, Estados Unidos). El operador pudo visualizar las imágenes de IVUS en escala de grises, pero se le ocultaron electrónicamente los datos de NIRS relativos a la distribución y gravedad del depósito lipídico. A continuación se examinó a los pacientes seleccionados para su posible inclusión en la aleatorización del estudio PROSPECT ABSORB ([Suplemento, tabla 2](#)). Los pacientes fueron considerados aptos para la aleatorización si tenían 1 lesión (o varias) con una estenosis del diámetro (ED) estimada visualmente de

< 70% y no se había optado por una ICP (se requería una RFF o iFR negativos si la ED era > 40%), pero había una CP en la IVUS de $\geq 65\%$. Se eligió el umbral de CP de un 65% en la IVUS para definir la placa vulnerable debido a que en el primer estudio PROSPECT, un valor de CP $\geq 70\%$ según la evaluación del laboratorio central de cateterismo fue el predictor independiente más potente de los eventos posteriores relacionados con la lesión (5), y en el laboratorio central de IVUS se observó que los centros de estudio tendían a infravalorar las determinaciones de la CP. Además, las lesiones aptas para el estudio debían tener un diámetro del vaso de referencia evaluado visualmente de entre 2,5 y 4,0 mm y una longitud ≤ 50 mm. Si se identificaban 2 o más lesiones aptas para la inclusión, se recomendaba elegir la lesión más proximal en el árbol coronario y que irrigaba la mayor cantidad de tejido miocárdico. Se identificó como tal esa lesión antes de la asignación aleatoria. A continuación, los pacientes con lesiones aptas para el estudio fueron aleatorizados en una relación 1:1 para ser tratados con el AVB Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, California, Estados Unidos) más TMSG o con el TMSG solo, con el empleo de tamaños de bloque aleatorios estratificados según el centro. Para este estudio, se optó por el empleo de AVB en vez de *stents* farmacológicos metálicos, debido a la posibilidad de que causen un engrosamiento de la cubierta fibrosa y normalicen la tensión en la pared; a sus propiedades mecánicas aceptables en las placas no calcificadas, ricas en lípidos y no obstructivas; y a su no permanencia (11-14).

IMPLANTE DEL ARMazón. En los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con AVB, el protocolo recomendaba lo siguiente: 1) una predilatación apropiada de la lesión diana con un balón no deformable de un diámetro elegido mediante la IVUS para que correspondiera a la dimensión de la luz del vaso de referencia; 2) un tamaño apropiado del armazón después de la inyección intracoronaria de nitroglicerina según lo indicado por la exploración de imagen con una técnica de despliegue estándar del AVB; y 3) una posdilatación obligatoria a una presión alta (> 16 atm) con un balón no deformable de un diámetro $\leq 0,5$ mm mayor que el diámetro nominal del armazón, con objeto de asegurar una estenosis residual final < 10% y una aposición completa del armazón en la IVUS.

MEDICACIONES Y SEGUIMIENTO. Se administraron fármacos antiagregantes plaquetarios antes y después de la intervención y un TMSG según la práctica habitual y lo indicado en las guías. Se realizó un seguimiento a los 30 días, 6 meses y una vez al año a partir de entonces (que se mantiene a lo largo de 15 años). En los pacientes incluidos en la aleatorización se llevó a cabo también un seguimiento angiográfico ordinario a los 25 meses (con

un margen de entre 24,5 y 28 meses) (separado de la visita clínica de los 24 meses [± 14 días]), y en ese momento debía repetirse la exploración de imagen de los 3 vasos mediante IVUS-NIRS intravascular. Si la exploración de imagen intravascular se realizaba antes de los 25 meses y la lesión aleatorizada tenía una ED de $\geq 50\%$, presentaba una ulceración o trombosis de nueva aparición, o requería revascularización coronaria, se aceptó dicha exploración de imagen de la lesión (antes de la revascularización) como criterio de cualificación. En los pacientes en los que no se llevó a cabo una exploración de imagen de seguimiento ordinaria a los 25 meses y que no presentaron una estenosis progresiva ni eventos derivados de las lesiones aleatorizadas, se tomó como criterio de cualificación la exploración de imagen de seguimiento obtenida a partir de los 12 meses. Por último, en los pacientes con múltiples exploraciones de imagen de seguimiento sin revascularización, se utilizó la última evaluación de cualificación más próxima a la ventana de seguimiento angiográfico de 25 meses del protocolo. El enmascaramiento para el diseño ciego del ensayo se retiró después de que el último paciente hubiera pasado por la ventana de seguimiento angiográfico de los 25 meses.

ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES Y CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS. Se realizaron análisis independientes de las exploraciones de coronariografía, IVUS y NIRS en el laboratorio central. Los análisis angiográficos estándares se realizaron mediante un algoritmo de detección automática de bordes (QAngio XA 7.3, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Países Bajos). Los análisis de la IVUS se realizaron con el empleo del programa informático CASS IntraVascular 2.1 (Pie Medical Imaging, Maastricht, Países Bajos). La CP se definió como (área del vaso – área de la luz)/área del vaso. El laboratorio central determinó los bordes de la lesión aleatorizada en función de la presencia de una CP del 40%. Se determinó el índice de carga del núcleo lipídico (LCBI) mediante la NIRS como la fracción de píxeles con una probabilidad de lípido de $> 0,6$ dividida por el total de píxeles analizables en la región de interés, multiplicado por 1000. El $\text{máxLCBI}_{4\text{mm}}$ se definió como el valor máximo de LCBI en cualquier segmento de 4 mm de toda la lesión, presentado en una escala de 0 (ausencia de contenido lipídico) a 1000 (100% de contenido lipídico).

Los MACE fueron validados («adjudicados») por un comité de eventos clínicos independiente, que examinó la documentación original. A continuación, el comité de eventos clínicos y los laboratorios centrales se reunieron para determinar si los eventos adjudicados podían atribuirse a: 1) lesiones culpables tratadas inicialmente (es decir, debidas a trombosis del *stent*, reestenosis o nuevas estenosis de ramas laterales del *ostium* enjauladas); 2) lesiones no culpables no tratadas inicialmente que

suelen progresar a lo largo del tiempo (incluidas las lesiones no culpables aleatorizadas asignadas al grupo de TMSG solo); o 3) la lesión no culpable aleatorizada que había sido tratada con un AVB. Estas decisiones se tomaron tomando como base el examen de los cambios surgidos entre la coronariografía de la situación inicial y las del seguimiento (evento) en el contexto de la información relativa al evento clínico. Los eventos que no pudieron atribuirse de manera definitiva a un lugar coronario culpable o a un lugar no culpable (generalmente a causa de la ausencia de coronariografía de seguimiento en el momento en el que se produjo el evento) se consideraron de origen indeterminado. Un comité de vigilancia de la seguridad y los datos examinó periódicamente los datos de resultados y recomendó en todos los casos que se continuara el estudio sin modificaciones.

OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN. El objetivo principal del ensayo aleatorizado PROSPECT ABSORB fue determinar si el AVB Absorb permite aumentar de manera segura las dimensiones de la luz en las lesiones de alto riesgo que angiográficamente no son obstructivas, con una CP $\geq 65\%$ determinada mediante IVUS en el centro de estudio (lo cual equivale aproximadamente a lesiones con una CP $\geq 70\%$ en la determinación realizada en el laboratorio central). La variable de valoración principal de la efectividad fue, pues, el área luminal mínima (ALM) medida en la IVUS de seguimiento, para la que se evaluó la superioridad del tratamiento con AVB en comparación con el TMSG solo. Esta fue la única variable de valoración para la que se dispuso de poder estadístico suficiente para evaluar la hipótesis. Para el análisis principal, el ALM en el seguimiento se evaluó en el lugar de determinación del ALM inicial en cada lesión. En un análisis secundario, el ALM en el seguimiento se evaluó en la totalidad del segmento de lesión aleatorizado, incluidos los márgenes de 5 mm proximal y distal. La variable de valoración principal de la seguridad (sin poder estadístico) fue el fallo de la lesión diana (FLD) aleatorizada (combinación de la muerte de causa cardíaca, el IM relacionado con el vaso diana y la revascularización de la lesión diana por razones clínicas) a los 24 meses (antes del seguimiento angiográfico ordinario). Se especificaron *a priori* numerosas variables de valoración secundarias clínicas y de exploraciones de imagen, sin poder estadístico ([Suplemento, tabla 3](#)), la principal de las cuales en cuanto a la efectividad clínica fue la tasa de MACE relacionados con la lesión aleatorizada, consistente en la combinación de la muerte de causa cardíaca, el IM y la angina inestable o la angina progresiva que requiriera revascularización o mostrara una progresión rápida de la lesión, en el último seguimiento realizado. En el [Suplemento, tabla 4](#) se presentan las definiciones de los principales criterios de valoración.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. La variable de valoración principal de la efectividad consistente en el ALM en el seguimiento realizado a los 25 meses se evalúa con un análisis de covarianza, ajustado respecto al ALM inicial. Partiendo del supuesto de una desviación estándar de 1,60 mm² en cada grupo (basándose en los datos del estudio PROSPECT en lesiones no culpables con un CP de $\geq 70\%$), con 140 lesiones evaluables, el ensayo habría tenido un poder estadístico del 80% y 99% para detectar una diferencia absoluta entre los grupos de 0,75 mm² y 1,15 mm², respectivamente, en un análisis con un valor de alfa bilateral de 0,05.

Las variables cualitativas se compararon con la prueba de χ^2 o con la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas de distribución normal según lo determinado por la prueba de Shapiro-Wilk se compararon con la prueba de t de Student. Los datos continuos de distribución no normal se compararon con la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon.

Se crearon las curvas de supervivencia de variables de tiempo hasta el evento con el empleo de estimaciones de Kaplan-Meier. Dado que no se cumplió el supuesto de riesgos proporcionales para la relación entre el máxLCBI_{4mm} y los MACE, las variables de tiempo hasta el evento se analizaron con una regresión logística con un ajuste respecto al período de tiempo en riesgo (se incluyó el logaritmo del tiempo en riesgo como término de compensación). Se determinaron los valores de *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Para las pruebas de superioridad, se consideró significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

Todos los análisis principales se llevaron a cabo en la población de análisis por intención de tratar, formada por la totalidad de los pacientes incluidos en la asignación aleatoria, con independencia del tratamiento que hubieran recibido. Se realizó también un análisis secundario en la cohorte de análisis por protocolo, definida como la formada por los pacientes incluidos en la asignación aleatoria que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión y que fueron tratados según lo establecido por la aleatorización sin ninguna transgresión grave del protocolo. La variable de valoración principal de la seguridad se analizó en la población de análisis de la seguridad, definida como la formada por la totalidad de los pacientes con la exclusión de los que fueron asignados aleatoriamente al AVB en los que el armazón no salió del catéter guía. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES. Entre el 10 de junio de 2014 y el 20 de diciembre de 2017, se incluyó en el estudio PROSPECT II a un total de 902 pacientes de 16 centros. De ellos, 182 pacientes de 15 centros con una lesión angiográficamente no obstructiva pero con una CP $\geq 65\%$ fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con el AVB Absorb más TMSG (n = 93) o bien al TMSG solo (n = 89) ([Suplemento figura 1](#)). Las características clínicas y los parámetros de laboratorio en la situación inicial fueron similares en los pacientes incluidos y los no incluidos en la aleatorización del estudio PROSPECT II, en la mayoría de los aspectos ([Suplemento, tabla 5](#)). Sin embargo, dado el diseño del estudio, las lesiones aleatorizadas tenían una CP sustancialmente superior a la de las lesiones no aleatorizadas y también un contenido lipídico superior y un ALM inferior ([Suplemento, tabla 6](#)). Las características clínicas, analíticas y de imagen de los pacientes y las lesiones asignadas aleatoriamente al tratamiento con AVB más TMSG o con TMSG solo estuvieron bien igualadas ([tablas 1 y 2](#)). En la coronariografía, las

TABLA 1 Características clínicas y analíticas iniciales de la población aleatorizada

	AVB + TMSG (n = 93)	TMSG solo (n = 89)
Edad, años	63,0 (56,0, 69,0)	65,0 (58,0, 72,0)
Hombres	86,0 (80/93)	78,7 (70/89)
País		
Dinamarca	72,0 (67/93)	73,0 (65/89)
Suecia	17,2 (16/93)	18,0 (16/89)
Noruega	10,8 (10/93)	9,0 (8/89)
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,2 (25,0, 29,6)	26,4 (24,6, 29,8)
Hipertensión tratada médicamente	38,7 (36/93)	40,4 (36/89)
Dislipidemia tratada médicamente	24,7 (23/93)	18,0 (16/89)
Diabetes mellitus	11,8 (11/93)	10,1 (9/89)
Tratada con insulina	3,2 (3/93)	5,6 (5/89)
Consumo reciente de tabaco (en 1 mes)	38,0 (35/92)	34,1 (30/88)
Intervención coronaria percutánea previa	12,9 (12/93)	10,1 (9/89)
Cirugía de bypass arterial previa	0,0 (0/93)	0,0 (0/89)
Infarto de miocardio previo	7,5 (7/93)	9,0 (8/89)
Forma de presentación clínica		
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST	33,3 (31/93)	25,8 (23/89)
Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST	66,7 (62/93)	74,2 (66/89)
Parámetros analíticos		
Colesterol total, mg/dl	208,8 (166,3, 228,2)	197,2 (170,1, 235,9)
Lipoproteínas de alta densidad, mg/dl	42,5 (36,7, 54,1)	42,5 (36,3, 54,1)
Lipoproteínas de baja densidad, mg/dl	133,4 (104,4, 154,7)	127,6 (104,4, 162,4)
Triglicéridos, mg/dl	124,0 (86,8, 177,1)	115,1 (79,7, 177,1)
Creatinina sérica, mg/dl	0,84 (0,75, 0,96)	0,89 (0,75, 1,05)
Proteína C reactiva de alta sensibilidad, $\mu\text{g/ml}$	3,6 (1,4, 8,1)	3,1 (1,7, 5,0)
Hemoglobina, g/dl	14,5 (13,8, 15,1)	14,3 (13,2, 15,1)
Anemia*	7,5 (7/93)	15,7 (14/89)
Recuento leucocitario, $\times 10^9/\text{l}$	9,0 (7,4, 12,0)	8,2 (6,9, 11,1)
Recuento de plaquetas, $\times 10^9/\text{l}$	216 (194, 266)	233 (196, 277)
Fracción de eyección ventricular izquierda $< 50\%$	38,2 (34/89)	22,6 (19/84)

Los valores corresponden a mediana (Q1, Q3) o % (n/N). No hubo diferencias significativas entre los grupos. *Hemoglobina < 13 g/dl en los hombres, < 12 g/dl en las mujeres.

TMSG = tratamiento médico según las guías.

lesiones aleatorizadas fueron de carácter leve (mediana de ED: 41,6%; Q1, Q3: 33,8%, 49,4%). El valor de RFF o de iFR fue negativo (RFF > 0,80 o iFR > 0,89) en 93 de las 97 (95,9%) lesiones aleatorizadas. Sin embargo, en el examen mediante IVUS, estas lesiones mostraron una CP elevada (mediana del 73,7%; Q1, Q3: 70,1%, 77,4%), un ALM baja (mediana: 2,9 mm²; Q1, Q3: 2,4, 3,8 mm²) y un contenido máximo de lípidos alto (mediana: 33,4%; es decir, máxLCBI_{4mm}: 334,2; Q1, Q3: 190,2, 477,8). Se observó la presencia de dos o más de las características de las placas vulnerables de alto riesgo preespecificadas en el estudio PROSPECT de una CP ≥ 70%, ALM ≤ 4,0 mm² y contenido máximo de lípidos de ≥ 32,5% (el cuartil superior de todos los valores determinados en las lesiones no culpables no tratadas) en un 74,3% de las lesiones aleatorizadas, y se dieron las 3 características morfológicas de alto riesgo en el 42,9% de las lesiones.

INTERVENCIONES Y MEDICACIONES. Se implantó un AVB en 92 de los 93 pacientes asignados a la ICP; en 1 paciente, se consideró que, tras la predilatación, el vaso era demasiado grande (> 4,0 mm) para el AVB, y se implantó en su lugar un *stent* farmacoactivo metálico. En el **Suplemento**, **tabla 7** se indican las características detalladas de la intervención en estos 93 pacientes, y en el **Suplemento**, **tabla 8** se muestran los resultados inmediatos de la exploración de imagen tras el implante del armazón. La mediana de longitud del armazón fue de 18 mm, y en un 86% se aplicó una posdilatación con una mediana de presión de 18 atm. Se implantó por error un AVB en 1 de los 89 pacientes de grupo de TMSG solo.

La adherencia al TMSG fue alta durante todo el período del estudio (**Suplemento**, **tabla 9**) y no mostró diferencias significativas entre los grupos en ningún momento. Se administró un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (la mayor parte de las veces con ácido acetilsalicílico y ticagrelor) a un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos entre los 6 y los 12 meses, tras lo cual se usó en la mayor parte de los casos un único fármaco antiagregante plaquetario (habitualmente ácido acetilsalicílico). La mayoría de los pacientes tomaron estatinas en dosis altas.

RESULTADOS PRINCIPALES Y SECUNDARIOS. Tal como se muestra en el **Suplemento**, **figura 1**, se dispuso de un seguimiento clínico de 24 meses en todos los pacientes excepto 1 (99,5%). Se realizó una coronariografía de seguimiento en 167 (91,8%) pacientes tras una mediana de 25,0 meses (Q1, Q3: 24,8, 25,3 meses) y se dispuso de imágenes de IVUS de cualificación para el estudio analizables en el laboratorio central de 156 (85,7%) pacientes. La mediana de seguimiento clínico fue de 4,1 años (Q1, Q3: 3,4, 4,5 años).

Los resultados de las exploraciones de imagen de seguimiento se muestran en la **tabla 3**. La variable de valo-

TABLA 2 Características de imagen de las lesiones aleatorizadas evaluadas en un laboratorio central en la situación inicial

	AVB + TMSG (n = 93)	TMSG solo (n = 89)
Resultados angiográficos		
Ubicación de la lesión arterial coronaria		
Arteria descendente anterior izquierda	29,0 (27/93)	39,3 (35/89)
Arteria circunfleja izquierda	34,4 (32/93)	34,8 (31/89)
Arteria coronaria derecha	36,6 (34/93)	25,8 (23/89)
Ubicación de la lesión		
Proximal	25,8 (24/93)	31,5 (28/89)
Media	44,1 (41/93)	36,0 (32/89)
Distal	16,1 (15/93)	13,5 (12/89)
Rama lateral	14,0 (13/93)	19,1 (17/89)
Flujo TIMI		
0/1	0,0 (0/91)	0,0 (0/84)
2	2,2 (2/91)	2,4 (2/84)
3	97,8 (89/91)	97,6 (82/84)
Diámetro del vaso de referencia, mm	2,85 (2,61, 3,24)	2,81 (2,45, 3,11)
Diámetro luminal mínimo, mm	1,64 (1,43, 2,04)	1,60 (1,40, 1,84)
Estenosis del diámetro, %	41,0 (32,8, 49,4)	42,1 (36,1, 48,6)
Longitud de la lesión, mm	13,4 (9,5, 17,4)	12,1 (8,7, 18,4)
Resultados de la ecografía intravascular		
Medidas de la zona de área luminal mínima		
Área luminal mínima, mm ²	3,0 (2,4, 3,9)	2,9 (2,5, 3,6)
Distancia del ostium, mm	32,8 (17,1, 53,9)	29,2 (16,8, 40,3)
Arco de enfermedad, °	270 (180, 360)	240 (180, 360)
Índice de remodelado	0,89 (0,78, 1,00)	0,85 (0,72, 0,99)
Área del vaso, mm ²	11,6 (8,8, 14,7)	11,0 (8,4, 13,3)
Carga de placa máxima, %	73,8 (70,0, 77,6)	73,7 (70,2, 76,8)
Longitud de la lesión, mm	23,0 (15,5, 35,0)	23,0 (15,0, 34,5)
Resultados de la espectroscopia en el infrarrojo cercano		
MáxLCBI _{4mm}	326,6 (207,2, 491,4)	337,2 (179,9, 469,6)
Morfología de placa de alto riesgo		
Lesiones con carga de placa ≥ 70%	76,1 (70/92)	78,4 (69/88)
Lesiones con máxLCBI _{4mm} ≥ 324,7*	51,7 (46/89)	53,5 (46/86)
Lesiones con un área luminal mínima ≤ 4,0 mm ²	78,3 (72/92)	88,6 (78/88)
Lesiones con ≥ 1 de 3 características de alto riesgo†	93,3 (83/89)	97,7 (84/86)
Lesiones con ≥ 2 de 3 características de alto riesgo†	71,9 (64/89)	76,7 (66/86)
Lesiones con 3 de 3 características de alto riesgo†	40,4 (36/89)	45,3 (39/86)

Los valores corresponden a % (n/N) o a mediana (Q1, Q3). No hubo diferencias significativas entre los grupos. * El máxLCBI_{4mm} (índice de carga del núcleo lipídico máximo) indica el contenido lipídico máximo en cualquier segmento de 4 mm de la lesión, con una puntuación en una escala de 0 a 1000, que corresponde a un contenido de lípidos del 0% al 100%. El valor de 324,7 corresponde al valor de corte del cuartil superior del total de lesiones no culpables examinadas con exploraciones de imagen y no tratadas en el estudio PROSPECT II (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II*), la definición especificada a priori de una placa de alto riesgo según los criterios de la espectroscopia en el infrarrojo cercano. † Las características preespecificadas de una placa de alto riesgo son un máxLCBI_{4mm} de ≥ 324,7, una carga de placa máxima del ≥ 70% y un ALM de ≤ 4,0 mm².

TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

ración principal, es decir, el ALM en el seguimiento medida en la ubicación inicial del ALM utilizada en el examen inicial, fue de 6,9 ± 2,6 mm² en las lesiones tratadas con un AVB en comparación con 3,0 ± 1,0 mm² en los pacientes tratados con el TMSG solo (diferencia de medias de mínimos cuadrados: 3,9 mm²; IC del 95%: 3,3 a 4,5; p < 0,0001). El ALM de seguimiento medida en cualquier lugar de la lesión (incluidos los márgenes de 5 mm proxi-

TABLA 3 Parámetros de cualificación de las exploraciones de imagen en el examen del laboratorio central en el seguimiento de las lesiones aleatorizadas a los 25 meses

	AVB + TMSG (n = 86)	TMSG solo (n = 80)	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
Resultados angiográficos				
Grado de flujo TIMI				
0/1	0,0 (0/83)	0,0 (0/78)	—	—
2	6,0 (5/83)	1,3 (1/78)	—	0,21
3	94,0 (78/83)	98,7 (77/78)	—	0,21
Diámetro del vaso de referencia, mm	2,84 ± 0,40	2,73 ± 0,51	—	0,048
Medidas en el armazón				
Diámetro luminal mínimo, mm	2,29 ± 0,46	—	—	—
Pérdida tardía, mm	0,37 ± 0,40	—	—	—
Estenosis del diámetro, %	20,6 ± 13,1	—	—	—
Estenosis del diámetro ≥ 50%	3,5 (3/86)	—	—	—
Medidas en la lesión (incluye márgenes de 5 mm)				
Diámetro luminal mínimo, mm	2,15 ± 0,44	1,66 ± 0,40	0,50 (0,37 a 0,63)	< 0,0001
Pérdida tardía, mm	0,27 ± 0,36	0,00 ± 0,45	0,27 (0,14 a 0,39)	< 0,0001
Estenosis del diámetro, %	23,8 ± 14,3	38,6 ± 13,8	-14,4 (-18,7 a -10,2)*	< 0,0001
Estenosis del diámetro ≥ 50%	4,7 (4/86)	15,0 (12/80)	-10,3 (-19,4 a -1,3)	0,02
Resultados de la ecografía intravascular	(n = 84)	(n = 72)		
En el lugar inicial de ALM				
ALM en el seguimiento, mm ² — variable de valoración principal	6,9 ± 2,6	3,0 ± 1,0	3,9 (3,3 a 4,5)*	< 0,0001
ALM inicial, mm ² , emparejada	3,2 ± 1,0	3,1 ± 0,9	—	—
Cambio entre la situación inicial y el seguimiento, mm ²	3,7 ± 2,5	-0,1 ± 0,5	3,9 (3,3 a 4,5)*	< 0,0001
Área del vaso en el seguimiento	15,9 (12,5, 20,1)	10,2 (7,8, 12,4)	—	< 0,0001
En toda la lesión y márgenes de 5 mm				
ALM en el seguimiento, mm ² — variable de valoración secundaria	5,2 ± 1,8	2,9 ± 0,9	2,3 (1,9 a 2,6)*	< 0,0001
ALM inicial, mm ² , emparejada	3,2 ± 1,0	3,1 ± 0,9	—	—
Cambio entre la situación inicial y el seguimiento, mm ²	2,0 ± 1,5	-0,2 ± 0,5	2,3 (1,9 a 2,6)*	< 0,0001
Resultados de la espectroscopia en el infrarrojo cercano	(n = 84)	(n = 72)		
MáxLCBI _{4mm}	62,0 (0,0, 213,8)	268,8 (157,2, 396,7)	—	< 0,0001

Los valores corresponden a % (n/N), media ± DE o mediana (Q1, Q3), salvo que se indique lo contrario. * Diferencia de mínimos cuadrados evaluada entre los grupos en un modelo de análisis de covarianza con ajuste respecto al ALM inicial.

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

mal y distal) fue de $5,2 \pm 1,8 \text{ mm}^2$ en las lesiones tratadas con AVB en comparación con $2,9 \pm 0,9 \text{ mm}^2$ en las lesiones tratadas con TMSG solo (diferencia de media de mínimos cuadrados: $2,3 \text{ mm}^2$; IC del 95%: 1,9 a 2,6; $p < 0,0001$). En el Suplemento, figura 2, se presentan las curvas de distribución de frecuencias acumulada del ALM en la situación inicial, después del AVB y en el seguimiento. Estos resultados fueron coherentes con los observados en la población de análisis por protocolo (Suplemento, tabla 10). La mediana de grosor de la hiperplasia de neointima en las lesiones tratadas con AVB fue de 0,21 mm (Q1, Q3: 0,18, 0,24 mm). Un paciente tratado con un AVB (1,2%) presentó una mala aposición adquirida tardía de los *struts* del armazón, que se asoció a un desmantelamiento del armazón observado en el seguimiento ordinario a los 25 meses (Suplemento, figura 3). Este paciente continuó estando asintomático y no presentó ningún MACE durante todo el estudio. No hubo

ningún otro paciente en el que se observara una mala aposición ni discontinuidades del armazón durante el seguimiento, según lo observado en el laboratorio central. En la NIRS, el contenido máximo de lípidos en el lugar de la lesión aleatorizada en el examen de seguimiento fue sustancialmente inferior después del tratamiento con AVB en comparación con lo observado después del TMSG solo (mediana: 6,2% frente a 26,9%; $p < 0,0001$). En la coronariografía cuantitativa, el diámetro mínimo de la luz fue sustancialmente superior y el porcentaje de ED fue sustancialmente inferior en el grupo de AVB en comparación con el grupo de TMSG solo en el examen de seguimiento (tabla 3, Suplemento, figura 2). Se observó una reestenosis binaria (ED en el seguimiento de $\geq 50\%$) a los 25 meses en 4 de 86 (4,7%) lesiones tratadas con AVB, mientras que la ED en el seguimiento fue $\geq 50\%$ en 12 de 80 (15,0%) lesiones tratadas con TMSG solo ($p = 0,02$).

Los resultados clínicos se presentan en la **tabla 4**. La variable de valoración principal de la seguridad consistente en el FLD a los 24 meses se produjo en porcentajes de pacientes similares con el tratamiento de AVB y con el empleo del TMSG solo (4,3% frente a 4,5%; OR: 0,96; IC del 95%: 0,23 a 3,97; $p = 0,96$) (**figura 1A**). La variable de valoración de la efectividad clínica secundaria mayor consistente en los MACE relacionados con la lesión aleatorizada en el último seguimiento se produjo en un 4,3% de los pacientes tratados con un AVB en comparación con el 10,7% de los pacientes tratados con un TMSG solo (OR: 0,38; IC del 95%: 0,11 a 1,28; $p = 0,12$) (**figura 1B**). Esta reducción se debió a un menor número de episodios de angina grave de nuevo inicio con una progresión rápida de la lesión que requiriera revascularización. En la **figura 2** se muestra un caso ilustrativo que pone de relieve la disparidad de resultados en una lesión no culpable tratada y otra no tratada del mismo paciente. La diferencia absoluta en la tasa de MACE relacionados con la lesión aleatorizada entre los dos grupos fue mayor en los pacientes con múltiples características de placa vulnerable de alto riesgo en la situación inicial (**Suplemento, tabla 11**). Tan solo 1 paciente (1,1%) presentó una trombosis asociada al AVB a lo largo de los 4 años de seguimiento; una rama lateral originada en el armazón se ocluyó 50 días después de la intervención, sin afectación del armazón en sí (**Suplemento, figura 4**).

DISCUSIÓN

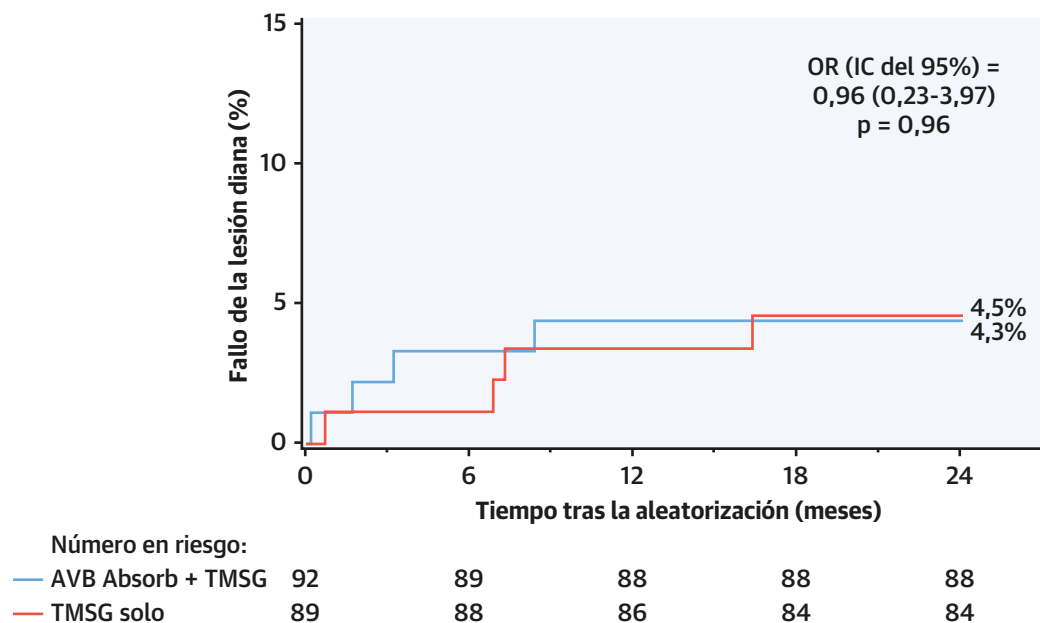
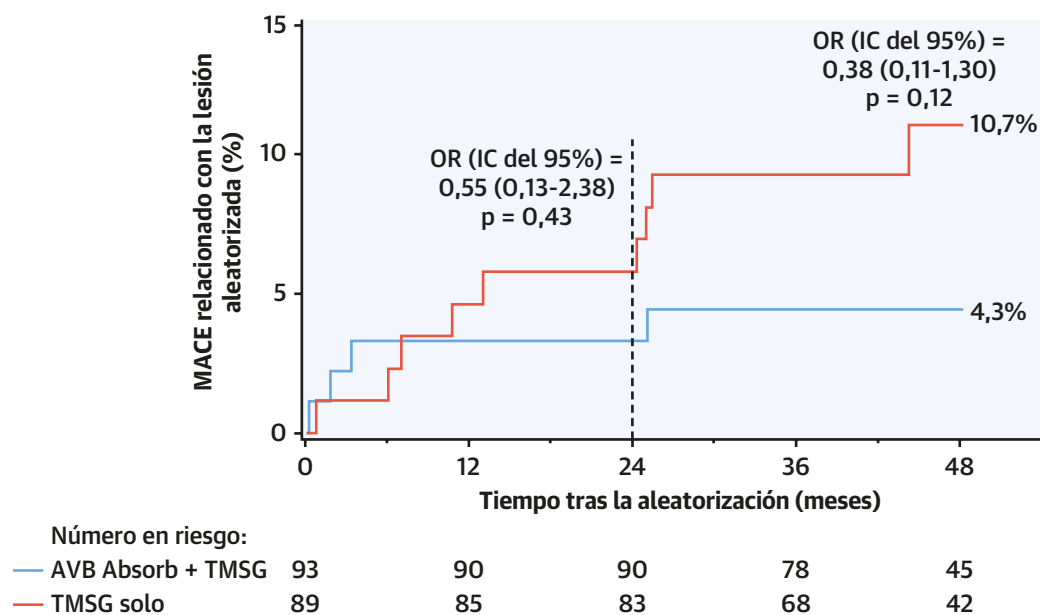
En la actualidad, no hay ninguna indicación aceptada para revascularizar las placas vulnerables ya que la mayoría de ellas son angiográficamente leves y no muestran una estenosis suficiente para estar por debajo del umbral de isquemia (22). No obstante, la aterosclerosis progresiva y la trombosis de estas lesiones pueden dar lugar a una frecuencia creciente de angina progresiva e inestable, IM y muerte de causa cardíaca a lo largo del tiempo. Tal como se ha demostrado en el estudio PROSPECT inicial y en otras investigaciones, las placas vulnerables angiográficamente leves que es probable que produzcan futuros MACE imprevistos pueden identificarse con técnicas de imagen intravasculares como aquellas que tienen una CP elevada, un núcleo necrótico bien formado con un contenido elevado de lípidos una cubierta fibrosa fina y/o un ALM baja (5-9). Cuando se dan múltiples características de este tipo en la misma lesión, el riesgo específico de la lesión que comportan puede llegar a ser de hasta un 20% en un plazo de varios años. Esto es motivo de especial preocupación en los pacientes con SCA, la mayoría de los cuales tienen 1 o varios ateromas no tratados con características de placas de alto riesgo (5,15,23). En este sentido, las lesiones no isquémicas no tratadas presentan unas tasas de MACE más altas durante el segui-

TABLA 4 Resultados clínicos en los grupos aleatorizados a lo largo del estudio				
	AVB + TMSG	TMSG solo	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p
Población de análisis de la seguridad	(n = 92)	(n = 89)		
Fallo de la lesión diana, 24 meses	4,3 (4)	4,5 (4)	0,96 (0,23-3,97)	0,96
Muerte de causa cardíaca	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—
Infarto de miocardio del vaso diana	3,3 (3)	1,1 (1)	—	—
RLD por razones clínicas	3,3 (3)	3,4 (3)	—	—
Población de análisis por intención de tratar	(n = 93)	(n = 89)		
Eventos relacionados con la lesión aleatorizada, estudio entero				
MACE	4,3 (4)	10,7 (9)	0,38 (0,11-1,28)	0,12
Muerte de causa cardíaca	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—
Infarto de miocardio	2,2 (2)	1,7 (1)	—	—
Durante la intervención	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—
Fuera de la intervención	2,2 (2)	1,7 (1)	—	—
Angina inestable	1,1 (1)	0,0 (0)	—	—
Angina progresiva	1,1 (1)	9,0 (8)	—	—
Necesidad de revascularización	1,1 (1)	6,8 (6)	—	—
Con progresión rápida de la lesión confirmada en LCC	0,0 (0)	2,2 (2)	—	—
Revascularización por razones clínicas, estudio entero	4,3 (4)	8,5 (7)	—	—
ICP	4,3 (4)	8,5 (7)	—	—
CABG	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—

Las tasas de eventos corresponden a estimaciones de Kaplan-Meier, % (n de eventos).
LCC = laboratorio central de coronariografía; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; MACE = eventos adversos cardíacos mayores; ICP = intervención coronaria percutánea; RLD = revascularización de lesión diana; otras abreviaturas como en las **tablas 1, 2 y 3**.

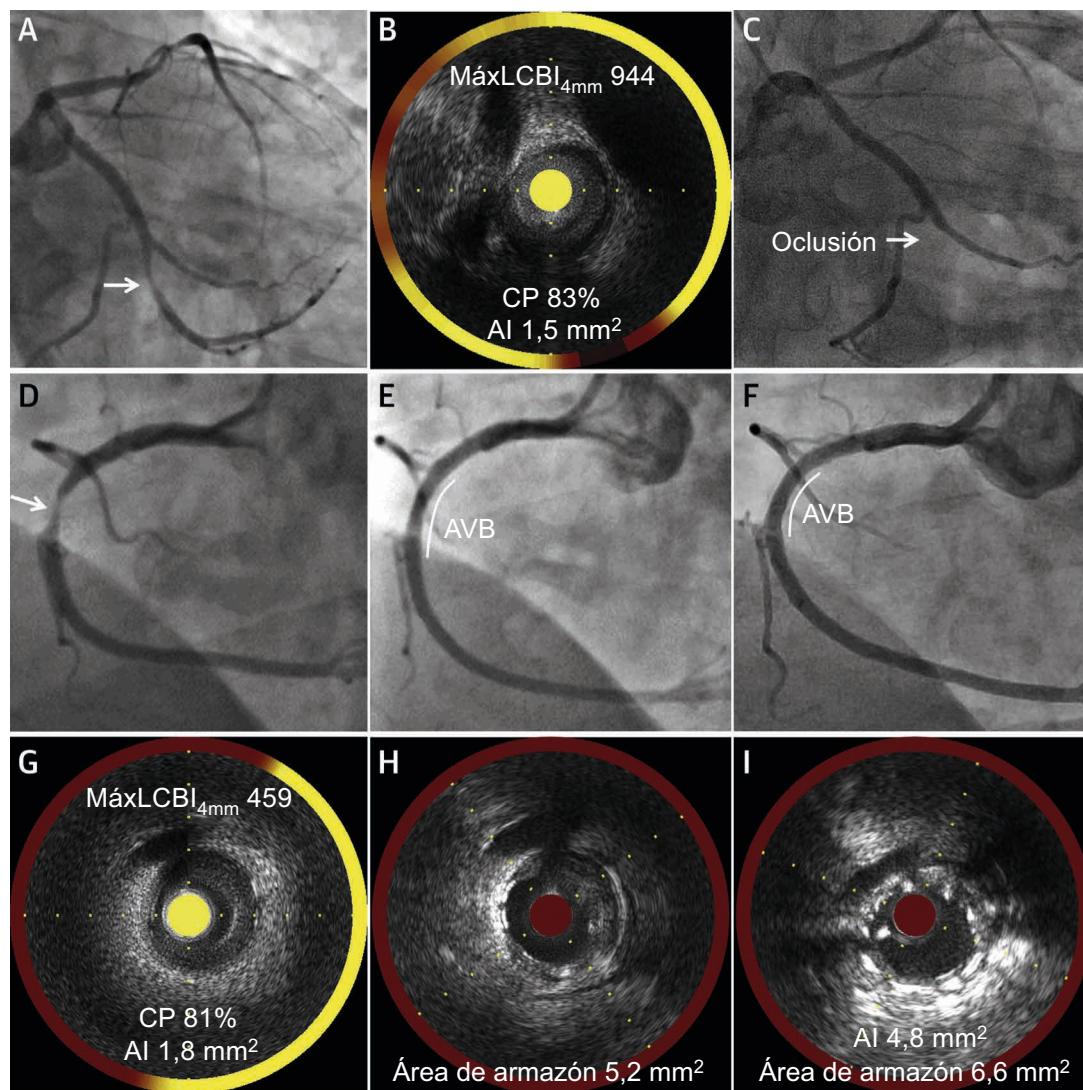
miento en los pacientes con SCA que en los pacientes con síndromes coronarios crónicos (24). Se ha demostrado que el tratamiento de lesiones no culpables que sean angiográficamente graves o causantes de isquemia reduce las tasas de reinfarto en los pacientes con un IM con elevación del segmento ST (25). Sin embargo, no se sabe si la revascularización profiláctica de lesiones de alto riesgo angiográficamente no graves que no limitan el flujo puede realizarse de forma segura y puede mejorar la evolución de los pacientes.

Hasta donde nosotros sabemos, el presente estudio es el primer ensayo aleatorizado en el que se ha examinado si la ICP de placas con características de «placa vulnerable» de alto riesgo es segura y eficaz para aumentar las dimensiones de la luz al tiempo que genera una neocubierta de hiperplasia de la íntima sobre la lesión inicial, lo cual podría hacer que el ateroma sea más resistente a la ruptura y la trombosis (**ilustración central**) (10-14). El criterio establecido para definir las placas de alto riesgo en el presente estudio se basó tan solo en una CP elevada, que en el estudio PROSPECT y en otros estudios se ha demostrado que predice una tasa de MACE asociados específicamente a la lesión de un 10% o superior en un plazo de 3 a 4 años (o aún mayor cuando se dan múltiples características de placa de alto riesgo) (26). Las placas

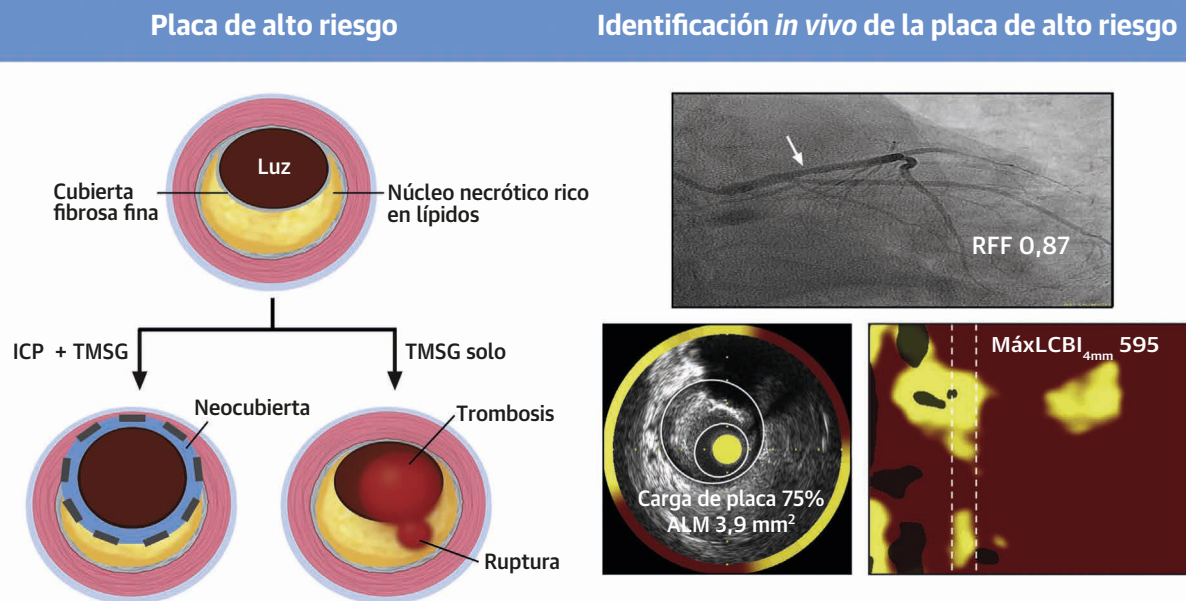
FIGURA 1 Curvas de riesgo de Kaplan-Meier para la variable principal de valoración de la seguridad y la variable principal de valoración de la efectividad clínica**A****B**

(A) Fallo de la lesión diana, que fue la variable principal de valoración de la seguridad, a lo largo de los 24 meses de seguimiento. (B) Eventos adversos cardíacos mayores (MACE) relacionados con la lesión aleatorizada a lo largo de los 4 años de seguimiento. Nota: No se produjo ningún evento MACE relacionado con una lesión aleatorizada después de 4 años hasta el final del estudio. La línea vertical a trazos indica el punto temporal de 24 meses antes de realizar el seguimiento angiográfico a los 25 meses. Obsérvese que en el seguimiento realizado a los 25 meses, se habían adjudicado 3 eventos válidos en el grupo de TMSG solo y 1 evento válido en el grupo de AVB. En los 4 pacientes hubo una angina progresiva de inicio reciente y estaban a la espera de una coronariografía programada para su diagnóstico y tratamiento. AVB = armazones vasculares bioabsorbibles; IC = intervalo de confianza; TMSG = tratamiento médico según las guías; OR = odds ratio.

FIGURA 2 Un caso ilustrativo del ensayo PROSPECT ABSORB



Un varón de 57 años fue ingresado por un IAMSEST debido a una estenosis de alto grado de la DAI. Tras el implante satisfactorio de un *stent* metálico en la DAI, se realizó una exploración de imagen de los 3 vasos. El operador se planteó la posible inclusión en la aleatorización de 2 lesiones teniendo en cuenta que la IVUS de escala de grises mostraba una CP de $\geq 65\%$ (flechas en A, D). Angiográficamente, ambas lesiones eran moderadamente graves, pero la evaluación de la RFF produjo resultados negativos en ambas (la RFF fue de 0,90 en las dos lesiones.) (A) La lesión situada en la rama marginal obtusa de la arteria circunfleja izquierda (B) tenía una CP del 83%, un ALM de 1,5 mm² y un máxLCBI_{4mm} (el índice de carga del núcleo lipídico máximo en cada segmento de 4 mm) de 944, lo cual indica un 94% de lípidos en la zona más gravemente afectada. (Nota: Los datos relativos a los lípidos de esta figura se ocultaron electrónicamente y el operador no dispuso de ellos en el momento de tomar la decisión clínica.) (D) La lesión de la parte media de la ACD (G) tenía una CP del 81%, un ALM de 1,8 mm² y un máxLCBI_{4mm} de 459, que correspondía a un 46% de lípidos en la zona con afectación más grave. El operador optó por aleatorizar la lesión de la ACD, a la que se asignó el tratamiento con un AVB más TMSG. Después de una predilatación con un balón no deformable, a 18 atm. (E) Se muestra el resultado final. (H) Después del implante del armazón, la luz se había agrandado hasta un tamaño de 5,2 mm² (el mismo que el área del armazón) y no había contenido lipídico (es decir, se había embolizado o había sido desplazado hasta más allá de la zona en la que era detectable por el transductor). No se detectó un IM periintervención. El paciente estuvo inicialmente asintomático pero 9 meses después presentó una angina progresiva grave. (C) Una nueva coronariografía puso de manifiesto una ACD permeable (no mostrado) y una oclusión trombótica de la rama OM de la CXI en una zona adyacente a la de la lesión de alto riesgo inicial (a pesar del tratamiento continuado con estatinas a dosis altas y otras medicaciones del TMSG). El operador optó por tratar la CXI de forma conservadora. El paciente se mantuvo estable pero con angina leve. En el seguimiento ordinario a los 25 meses establecido en el protocolo, se realizó una coronariografía y se llevaron a cabo las demás exploraciones de imagen. (F) La OM de la CXI continuaba estando ocluida (no mostrado) y (I) la ACD era ampliamente permeable, con un área del armazón de 6,6 mm² y un área luminal mínima de 4,8 mm², correspondiendo la diferencia a la hiperplasia de neointima que, funcionalmente, era una neocubierta engrosada que recubría el fibroateroma previo. AVB = armazones vasculares bioabsorbibles; RFF = reserva fraccional de flujo; TMSG = tratamiento médico según las guías; DAI = arteria descendente anterior izquierda; LCBI = índice de carga del núcleo lipídico; CXI = arteria circunfleja izquierda; ALM = área luminal mínima; OM = rama obtusa marginal; CP = carga de placa; ACD = arteria coronaria derecha; IAMSEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Marco de referencia conceptual para la detección *in vivo* y la conversión de las placas vulnerables leves a un estado pasivo

Stone, G.W. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(20):2289-301.

En el **recuadro superior izquierdo** se muestra un corte transversal de una placa vulnerable, a la que anatomopatológicamente se denomina fibroateroma con cubierta fina. Un núcleo necrótico bien formado, que contiene colesterol, ésteres de colesterol, ésteres inflamatorios y restos celulares (**amarillo**), está separado de la luz de la arteria coronaria (**círculo granate**) por una cubierta fibrosa de un grosor $< 65 \mu\text{m}$ (**azul**). En el **recuadro superior derecho** se muestra una angiografía de un paciente con una estenosis leve (**flecha**; ED de $< 20\%$) en la parte proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. La RFF es $> 0,80$, lo cual indica que, hemodinámicamente, la lesión no limita el flujo. El quimiograma NIRS de la lesión (**abajo a la derecha**) muestra una cantidad sustancial de lípidos (**estrias amarillas**). El área transversal de NIRS-IVUS con más afectación muestra 3 características esenciales de una placa vulnerable: una CP alta ($\geq 70\%$), un ALM baja ($\leq 4,0 \text{ mm}^2$) y un contenido lipídico alto ($\text{máxLCBI}_{4\text{mm}}: \geq 325$ [el índice de carga del núcleo lipídico máximo en cualquier segmento de 4 mm] $\geq 32,5\%$ de lípidos). Obsérvese que con una resolución axial de aproximadamente $150 \mu\text{m}$, la IVUS no permite diferenciar la presencia de una cubierta fibrosa fina. En la **parte inferior derecha** se muestra 1 posible resultado del tratamiento conservador (TMSG); las placas vulnerables con múltiples características de alto riesgo tienen una probabilidad de un 10% a un 20% de sufrir una ruptura en un plazo de varios años, con la consiguiente liberación de factores tisulares y otro contenido protrombótico del núcleo, causando una trombosis. Si la luz subyacente es pequeña, es frecuente que ello dé lugar a una oclusión coronaria subtotal o total, con un síndrome coronario agudo (aceleración de la angina, infarto de miocardio o muerte de causa cardíaca), mientras que si la luz es menos obstructiva, puede haber una progresión de la placa asintomática. En la **parte inferior izquierda** se muestra el resultado teórico tras una ICP con un *stent* farmacológico metálico o con un armazón vascular bioabsorbible. Los *struts* grises agrandan la luz, y la cantidad de líquido detectable a menudo se reduce a causa de su embolización o del desplazamiento de la placa. La lesión arterial controlada induce la formación de una neocubierta (una cubierta fibrosa de nueva formación de un grosor de aproximadamente 100 a $200 \mu\text{m}$ que actúa como barrera entre el núcleo necrótico y la luz), con lo que hace que la placa se establezca o pase a un estado pasivo. Obsérvese que esta figura describe el marco de referencia teórico que subyace en la posible justificación del tratamiento focal de la placa vulnerable. Serán necesarios ensayos aleatorizados con el poder estadístico apropiado para demostrar la seguridad y efectividad de este enfoque. ED = estenosis del diámetro; RFF = reserva fraccional de flujo; TMSG = tratamiento médico según las guías; IVUS = ecografía intravascular; ALM = área luminal mínima; NIRS = espectroscopia en el infrarrojo cercano; CP = carga de placa; ICP = intervención coronaria percutánea.

seleccionadas para la aleatorización fueron angiográficamente leves (ED: 41,6%) y no isquémicas (ED de $< 40\%$ o sin limitación hemodinámica del flujo según la RFF o el iFR) pero tenían una CP elevada (mediana: 73,7%) y un alto contenido de lípidos (mediana: 33,4%). El tratamiento de estas placas con un AVB aumentó notablemente las dimensiones de la luz a los 25 meses y, aunque la IVUS no tiene una resolución axial suficientemente alta como para identificar qué lesiones presentaban en la situación inicial una cubierta fibrosa fina ($< 65 \mu\text{m}$), la mediana de $210 \mu\text{m}$ de hiperplasia de neointima que se formó sobre el armazón mostró un engrosamiento efecti-

vo, por lo que podría estabilizar la barrera entre el fibroateroma y la luz.

El uso de los AVB fue seguro y no aumentó los FLD a los 2 años. Tan solo hubo 1 trombosis relacionada con el dispositivo, que se produjo en una rama lateral, debido probablemente a un desplazamiento de la carina o la placa y no al armazón en sí; y tan solo se observó un único caso con alguna mala aposición tardía del *strut* o con discontinuidad en el armazón. La reestenosis binaria a los 25 meses se produjo tan solo en un 4,7% de los casos (un valor inferior a la tasa de lesiones con una ED de $\geq 50\%$ observada durante este mismo periodo de tiempo en el

grupo tratado con TMSG solo). Cada uno de estos resultados es mejor que los que se han descrito anteriormente con los AVB (27-29). Las posibles razones son que: 1) los AVB se implantaran en lesiones relativamente grandes, focales y sin gravedad angiográfica, que tuvieran un contenido de lípidos elevado y poco calcio (es decir, lesiones blandas y fáciles de expandir); 2) se utilizaran técnicas de implante óptimas, con unas características adecuadas en cuanto a preparación de la lesión, vaso tratado y tamaño del dispositivo, y que se usara una posdilatación a alta presión con más frecuencia que en estudios anteriores; y 3) el AVB se implantara bajo guía de IVUS, lo cual aseguraba una expansión máxima y una buena aposición en la pared, factores que es probable que reduzcan el riesgo de trombosis temprana y tardía y de reestenosis (30-34).

El presente ensayo no tuvo el poder estadístico necesario para evaluar los resultados clínicos. Sin embargo, los MACE adjudicados durante el seguimiento de 4 años que se atribuyeron a las lesiones aleatorizadas (incluidos los eventos periintervención) se dieron tan solo en un 4,3% de los pacientes tratados con un AVB en comparación con un 10,7% de los pacientes tratados con el TMSG solo (OR: 0,38; IC del 95%: 0,11 a 1,28). No obstante, la mayor parte de los eventos consistieron en angina grave de nueva aparición, que requirió revascularización. Hubo pocos casos de IM relacionados con lesiones aleatorizadas y no se produjo ninguna muerte de causa cardíaca en ninguno de los dos grupos durante el seguimiento, lo cual refleja la excelente adherencia al TMSG. Sin embargo, los eventos sin una coronariografía en el seguimiento (todas las muertes de causa cardíaca y algunos IM) se clasificaron como de origen indeterminado. La respuesta vascular a la ICP evidenciada en este estudio, consistente en un aumento del grosor de la cubierta y una reducción del contenido lipídico en el lugar de la lesión vulnerable, podría reducir la probabilidad de ruptura de la placa y prevenir el SCA. A pesar de estos resultados, será necesario un ensayo clínico a gran escala, con el poder estadístico necesario, para determinar si el tratamiento de las placas vulnerables sin limitación del flujo en pacientes con un SCA (u otras poblaciones) mejora los resultados clínicos; mientras no se disponga de este estudio, no puede recomendarse de manera sistemática el empleo de una ICP de las lesiones no isquémicas, ni siquiera las que muestran características morfológicas de alto riesgo. Una de estas investigaciones en curso es el ensayo PREVENT (*Preventive Coronary Intervention on Stenosis With Functionally Insignificant Vulnerable Plaque*), en el que se está asignando aleatoriamente la ICP más TMSG o el TMSG solo a 1600 pacientes con placas vulnerables que presentan múltiples características de alto riesgo (NCT02316886).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El presente estudio tiene varios puntos fuertes, como el di-

seño ciego de los operadores en cuanto a los datos de NIRS, las tasas elevadas de seguimiento clínico y angiográfico y el empleo de un análisis por un laboratorio central independiente y una adjudicación de eventos centralizada. Su principal limitación es la falta de poder estadístico para proporcionar una orientación clínica definitiva. La IVUS no tiene resolución suficiente para detectar todos los casos de mala aposición y de discontinuidad del armazón, pero es probable que se identificaran los casos graves. Los mecanismos que subyacen en la reducción del contenido de lípidos de la lesión aleatorizada entre la situación inicial y el seguimiento a los 25 meses del implante del AVB no están claros. Aunque no puede descartarse un efecto antiaterosclerótico (35), es más probable que esto se deba a la embolización lipídica durante la intervención, el remodelado geométrico de la lesión o el distanciamiento físico del lípido del transductor. La mediana de seguimiento fue de tan solo 4,1 años, pero incluso en las lesiones más complejas, los resultados del tratamiento con un AVB dan lugar a un menor número de FLD y de eventos de trombosis al cabo de 3 años (29). Por último, los resultados de la ICP presentados son aplicables a los AVB Absorb liberadores de everolimus de primera generación; no se sabe si los resultados pueden ser mejores con un AVB de *struts* más delgados o con SFA metálicos de la actual generación.

CONCLUSIONES

En este ensayo aleatorizado, el implante de un AVB en lesiones angiográficamente leves y no limitantes del flujo que presentaban una CP elevada, un área de la luz pequeña y un alto contenido de lípidos resultó seguro y aumentó sustancialmente las dimensiones de la luz durante el seguimiento. Los resultados favorables de tasas de MACE relacionados con la lesión aleatorizada que se observaron después del tratamiento con AVB en comparación con el TMSG justifican la realización de un ensayo aleatorizado con el poder estadístico suficiente para determinar si el tratamiento con ICP de las placas vulnerables focales mejora o no los resultados clínicos obtenidos en los pacientes.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

Este estudio contó con el apoyo de Abbott Vascular, Santa Clara, California; Infraredx, Bedford, Massachusetts; y The Medicines Company, Parsippany, New Jersey, Estados Unidos. El promotor fue el Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia. El ensayo fue financiado por subvenciones de investigación de Abbott Vascular, Infraredx (Burlington, Massachusetts) y The Medicines Company (Parsippany, New Jersey, Estados Unidos). Las fuentes de financiación no participaron en ninguno de los procesos del estudio, incluido el diseño del ensayo, la elección y gestión de los centros, la

obtención y análisis de los datos y la elaboración del manuscrito. Los directores del estudio (G.W.S. y D.E.) tuvieron pleno acceso a todos los datos del estudio, avalan la integridad del ensayo y pudieron controlar la decisión de publicarlo. El Dr. Stone ha recibido subvenciones de la Cardiovascular Research Foundation del Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia, para los análisis del laboratorio central y el centro de gestión de datos; ha recibido honorarios por conferencias de Terumo y Cook; ha sido consultor de TherOx, Reva, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Matrizyme, Miracor, Neovasc, V-wave, Abiomed, Shockwave, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious, Spectrawave, Valfix, Ancora y Cardiomech; posee acciones/opciones de compra de acciones de Applied Therapeutics, el grupo de fondos Biostar, el grupo de fondos MedFocus, Aria, Cardiac Success, Cagent, SpectraWave, Valfix, Ancora, Orchestra Biomed y Qool Therapeutics; y ha recibido honorarios de Orchestra Biomed y Qool Therapeutics. El Dr. Maehara ha recibido subvenciones de investigación para su centro y ha sido consultor de Boston Scientific y Abbott Vascular. El Dr. Ali ha formado parte del panel de conferenciantes de AstraZeneca; ha recibido subvenciones para su centro de Abbott y Cardiovascular Systems Inc; ha recibido pagos por conferencias de Amgen; ha prestado asesoramiento científico/dictado conferencias para Boston Scientific; y posee acciones de Shockwave Medical. El Dr. Held ha recibido subvenciones del Uppsala Clinical Research Center para el comité de adjudicación de eventos de valoración clínicos. El Sr. Matsumura ha sido consultor de Terumo. El Dr. Maeng ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Boston Scientific y Novo Nordisk. El Dr. Engström ha recibido pagos por conferencias/ha formado parte de consejos asesores de Novo Nordisk, Bayer y Abbott. El Dr. Persson ha recibido una subvención de investigación no condicionada y pagos personales por conferencias de Abbott Vascular. El Dr. Trovik ha sido instructor para intervenciones de oclusión total crónica de Boston Scientific. El Dr. Mintz ha recibido honorarios de Boston Scientific, Medtronic, Philips/Volcano y Terumo. El Dr. Ben-Yehuda ha recibido subvenciones de la Cardiovascular Research Foundation del Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia, para los análisis del laboratorio central y el centro de gestión de datos.

El Dr. Erlinge ha recibido pagos por conferencias de Amgen, AstraZeneca, Bayer y Chiesi; y ha formado parte de consejos asesores de Bayer, Boehringer Ingelheim y Sanofi. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gregg W. Stone, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Hospital, 1 Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029. Correo electrónico: Gregg.Stone@mountsinai.org. Twitter: @GreggWStone.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La ICP de placas vulnerables puede aumentar de forma segura la luz arterial y modificar la estructura de la lesión, con lo cual podría reducir el riesgo de progresión y de eventos aterotrombóticos.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios ensayos aleatorizados con el poder estadístico suficiente para determinar si la identificación y el tratamiento de intervención profiláctico en las placas vulnerables identificadas con diversas técnicas de imagen mejoran el pronóstico de los pacientes con aterosclerosis coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
- Tomanik M, Katagiri Y, Modolo R, et al. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J* 2020;41:2997-3004.
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [published correction appears in *N Engl J Med* 2011;365:2040]. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
- Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;4: 894-901.
- Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014;35: 639-47.
- Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study [published correction appears in *Lancet* 2019;394:1618]. *Lancet* 2019; 394:1629-37.
- Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study [published correction appears in *Eur Heart J* 2020;41:393]. *Eur Heart J* 2020;41:383-91.
- Moreno PR. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiol Clin* 2010;28: 1-30.
- Bourantas CV, Serruys PW, Nakatani S, et al. Bioresorbable vascular scaffold treatment induces the formation of neointimal cap that seals the underlying plaque without compromising the luminal dimensions: a concept based on serial optical coherence tomography data. *Euro-Intervention* 2015;11:746-56.
- Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Diletti R, Muramatsu T, Serruys PW. Early detection and invasive passivation of future culprit lesions: a future potential or an unrealistic pursuit of chimeras? *Am Heart J* 2013;165:869-81.
- Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, et al. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2011;4: 1271-80.
- Bourantas CV, Papafaklis MI, Kotsia A, et al. Effect of the endothelial shear stress patterns on neointimal proliferation following drug-eluting bioresorbable vascular scaffold implantation: an optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2014;7:315-24.
- Pinilla-Echeverri N, Mehta SR, Wang J, et al. Nonculprit lesion plaque morphology in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the COMPLETE Trial optical coher-

ence tomography substudies. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008768.

16. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207-17.

17. Simsek C, Karanasos A, Magro M, et al. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: five-year results of multiple invasive imaging modalities. *Euro-Intervention* 2016;11:996-1003.

18. Bourantas CV, Zanchin T, Torii R, et al. Shear stress estimated by quantitative coronary angiography predicts plaques prone to progress and cause events. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:2206-19.

19. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, et al. Role of low endothelial shear stress and plaque characteristics in the prediction of nonculprit major adverse cardiac events: the PROSPECT study. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:462-71.

20. Stone GW, Maehara A, Muller JE, et al. Plaque characterization to inform the prediction and prevention of periprocedural myocardial infarction during percutaneous coronary intervention: the CANARY trial (Coronary Assessment by Near-infrared of Atherosclerotic Rupture-prone Yellow). *J Am Coll Cardiol Interv* 2015;8:927-36.

21. Stone GW, G  n  reux P, Harrington RA, et al. Impact of lesion complexity on peri-procedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial. *Eur Heart J* 2018;39:4112-21.

22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;41:407-77.

23. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90: 1385-91.

24. Cerrato E, Mej  a-Renter  a H, Dehbi H-M, et al. Revascularization deferral of non-culprit stenoses based on fractional flow reserve: one-year outcomes of 8579 patients. *J Am Coll Cardiol Interv* 2020;13:1894-903.

25. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-21.

26. McPherson JA, Maehara A, Weisz G, et al. Residual plaque burden in patients with acute coronary syndromes after successful percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Img* 2012; 5: 576-85.

27. Onuma Y, Honda Y, Asano T, et al. Randomized comparison between everolimus-eluting bioresorbable scaffold and metallic stent: multimodality imaging through 3 years. *J Am Coll Cardiol Interv* 2020;13:116-27.

28. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376: 2319-28.

29. Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-varying outcomes with the absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study. *JAMA Cardiol* 2019;4:1261-9.

30. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 2863-74.

31. Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, et al. Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation strategy. *Euro-Intervention* 2017;12:1730-7.

32. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, et al. Pre-dilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *Euro-Intervention* 2017;12:2110-7.

33. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Shlofmitz R, et al. Imaging-guided pre-dilatation, stenting, postdilatation: a protocolized approach highlighting the importance of intravascular imaging for implantation of bioresorbable scaffolds. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:431-40.

34. Costantini CR, Denk MA, De Macedo RM, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold outcomes following implantation with routine intravascular imaging guidance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 Jan 8 [E-pub ahead of print].

35. Verheye S, Martinet W, Kockx MM, et al. Selective clearance of macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:706-15.

PALABRAS CLAVE armazón vascular bioabsorbible, enfermedad arterial coronaria, pronóstico, stent, placa vulnerable

APÉNDICE En la versión online de este artículo puede consultarse una lista de los investigadores, los centros y las organizaciones de investigación que participaron en el estudio PROSPECT ABSORB, así como las tablas y figuras complementarias.

COMENTARIO EDITORIAL



Alberto Cordero

Tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias no significativas pero caracterizadas como de alto riesgo con armazones absorbibles: ¿llegaremos a hacerlo también con *stents*?

Alberto Cordero MD PhD FESC,^{a,b,c} David Escribano MD^{a,b}

El conocimiento de todos los procesos implicados en el inicio, desarrollo e inestabilización de las placas de ateroma coronarias ha evolucionado de forma radical en las últimas décadas gracias, especialmente, al avance en las técnicas de imagen intracoronario (1). El estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) (2) fue, sin duda, uno de los estudios pivota- les para esclarecer la implicación de las características de las placas coronarias en su ulterior inestabilización que se manifiesta, clínicamente, como un síndrome coronario agudo. Mediante el análisis del volumen de placa, el grosor de la cápsula y el área luminal mínima, el estudio aportó una descripción y clasificación de las placas coronarias que tiene una excelente capacidad de predecir el riesgo real de inestabilización.

Como consecuencia lógica, los investigadores diseñaron e iniciaron un estudio de intervención dirigido a demostrar la eficacia del tratamiento de las lesiones que no producen reducciones del flujo coronario pero que se podrían catalogar como de alto riesgo de inestabilización, en base a los estudios del estudio PROSPECT. Este es el fundamento del estudio PROSPECT II (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II) (3). Además, otra novedad destacada del estudio consiste en la utilización de armazones bioabsorbibles (Bioresorbable vascular scaffold, BVS) en lugar de los stents metálicos utilizados habitualmente.

Por tanto, la primera hipótesis de este estudio sería que el tratamiento percutáneo de las lesiones del alto riesgo es más eficaz que el tratamiento médico, sin revascularización de forma programada, para reducir el desa-

rrrollo de síndromes coronarios agudos en esas placas. Con un diseño realmente ambicioso, este estudio planteó esclarecer la evolución natural de las lesiones coronarias con un seguimiento a 15 años. La revascularización de todas las lesiones angiográficamente significativas en los pacientes con síndrome coronario agudo, es decir la revascularización completa, ha demostrado reducir la incidencia de nuevas complicaciones isquémicas e, incluso, la mortalidad (4,5). Por el contrario, en el otro extremo del espectro de la enfermedad coronaria, el estudio IS-CHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) no demostró que el tratamiento de las lesiones coronarias de los pacientes con angina crónica estable mejorase ni el pronóstico ni la incidencia de síndrome coronario agudo (6). Por tanto, el estudio PROSPECT II se enmarca en un punto intermedio entre ambos escenarios ya que analiza a pacientes con síndrome coronario agudo pero evalúa el tratamiento de lesiones no significativas y sin repercusión funcional pero caracterizadas como de alto riesgo de inestabilización. De hecho, las lesiones finalmente incluidas en este estudio fueron angiográficamente ligeras (diámetro luminal medio de la estenosis 41,6%), sin repercusión funcional (analizado mediante FFR o iFR) pero con gran contenido de placa (mediana: 73,7%) y core lipídico (mediana: 33,4%) (7).

Por otra parte, el estudio PROSPECT II eligió utilizar BVS para el tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias. Los BVS surgieron con la idea de aportar a la arteria una estructura que mantuviese el flujo coronario estable pero que, a diferencia de los stents, desapareciese progresivamente en el tiempo (8). Tras su comercializa-

^aDepartamento de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. Alicante, España; ^bUnidad de Investigación en Cardiología. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO); ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

ción se publicaron gran cantidad de series analizando el tratamiento con BVS con buenos resultados clínicos (9-12). No obstante, el seguimiento de 3 años del ensayo In the ABSORB III reveló una mayor incidencia de infarto de miocardio y trombosis del vaso tratado con los BVS respecto a los stents liberadores de everolimus (13). La incidencia de eventos adversos se relacionó con la técnica de implantación y posteriormente se describió que la predilatación de rutina, la correcta medición del diámetro del vaso y la posdilatación sistemática, la llamada técnica PSP, era la forma más precisa de implantar el BVS ya que se asociaba con los mejores resultados angiográficos y clínicos (14). Los resultados del ensayo ABSORB III (13), junto con los resultados de diferentes metanálisis que revelaban el incremento de la trombosis de los dispositivos (15) llevaron al cese de la comercialización de los BVS; quedando reservados, únicamente, para investigación.

El trabajo publicado por Stone GW, *et al* (7), presenta los resultados del estudio PROSPECT ABSORB que es un ensayo clínico, simple ciego y aleatorizado integrado al estudio PROSPECT II cuyo objetivo primario fue analizar si el tratamiento de lesiones de alto riesgo con BVS, garantizando una correcta técnica de implante, sería superior al tratamiento médico para aumentar la luz luminal. Aunque el estudio sólo incluyó 93 pacientes con BVS, frente a 89 que recibieron tratamiento médico, el seguimiento a 24 meses sí demostró un incremento del área luminal mínima de los pacientes tratados con BVS, siendo la diferencia media de 3,9 mm². El estudio analizó, además, los cambios evolutivos de las lesiones mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS near-infrared spectroscopy) con lo que se observó que a los 24 meses de la inclusión las lesiones tratadas con BVS tenían menor contenido lipídico (mediana: 6,2% vs. 26,9%; $p < 0,0001$). El objetivo primario de seguridad, fallo en vaso tratado (TLF) a los 24 meses, ocurrió de forma similar en los pacientes tratados con BVS o con tratamiento médico: 4,3% frente a 4,5% (OR: 0,96; IC 95% 0,23-3,97; $p = 0,96$). Igualmente, tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de complicaciones clínicas (4,3% vs. 10,7%; OR: 0,38; IC 95% 0,11-1,28; $p = 0,12$) y aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, se obser-

vó una clara tendencia hacia la reducción de angina de nueva aparición. Es importante recalcar que solo se observó 1 caso de trombosis en los pacientes con BVS y fue en una rama lateral originada desde el segmento tratado con este dispositivo.

La publicación Stone GW *et al*⁷ aporta el resultado relevante del incremento del área luminal mantenido en el tiempo. Los estudios que han analizado la regresión de placas coronarias con diferentes estrategias farmacológicas han demostrado que la reducción del volumen de placa se asocia a la reducción de complicaciones cardiovasculares¹⁶. Hay que tener en cuenta que, en el mejor de los escenarios, con el tratamiento médico de más alta potencia se consiguen reducciones del 2-5% del volumen de placa¹⁶⁻¹⁸. En el estudio PROSPECT-ABSORB se registró un incremento del área luminal de 0,2 mm² con el tratamiento médico y 2,0 mm² con el BVS. Este hallazgo, junto con la reducción del contenido lipídico, podrían ser determinantes en los resultados a 15 años del estudio PROSPECT II.

Por tanto, el objetivo del estudio ABSORB II es analizar el efecto del tratamiento con BVS de lesiones de alto riesgo que no son angiográfica ni funcionalmente significativas en pacientes de alto riesgo basándose en su caracterización morfológica. Los resultados del estudio PROSPECT-ABSORB⁷ ya aportan la seguridad y eficacia a medio plazo de los BVS en este contexto por el beneficio en el área luminal. Dado que en la práctica clínica real se ha demostrado que los stents utilizados actualmente tienen tasas de restenosis y trombosis realmente bajas¹⁹, las conclusiones del estudio ABSORB II podrían, posiblemente, extrapolarse al tratamiento empleado habitualmente en práctica clínica de las lesiones coronarias y establecer, en el futuro, la indicación de tratar las lesiones alto riesgo angiográficamente no significativas de los pacientes con síndrome coronario agudo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Alberto Cordero, MD PhD FESC. Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Carretera Valencia-Alicante sn, 03550, San Juan de Alicante, Alicante. Correo electrónico: acorderofort@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Narula J, Nakano M, Virmani R, *et al*. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1041-1051. 2013/03/12. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.054.
2. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, *et al*. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-235.
3. Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171065?term=NCT02171065>.
4. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, *et al*. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
5. Atti V, Gwon Y, Narayanan MA, *et al*. Multivessel Versus Culprit-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovascular interventions* 2020; 13: 1571-1582. 2020/07/11. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.04.055.

6. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922.
7. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2289-2301. 2020/10/19. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.547.
8. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1905-1915. DOI: 10.1056/NEJMoa1509038.
9. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2015; 10: 1144-1153. DOI: 10.4244/EIJY14M07_11.
10. Sabate M, Windecker S, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 229-240. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv500.
11. Foin N, Lee R, Bourantas C, et al. Bioresorbable vascular scaffold radial expansion and conformation compared to a metallic platform: insights from in vitro expansion in a coronary artery lesion model. *EuroIntervention* 2016; 12: 834-844. DOI: 10.4244/EIJV12I7A138.
12. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Initial experience with bioresorbable vascular scaffolds for percutaneous revascularisation in patients with acute coronary syndrome. *Vessel Plus* 2017; 1: 68. Bioresorbable vascular stents, acute coronary syndrome, revascularisation, prognosis 2017.
13. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2852-2862. 2017/11/05. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.010.
14. Hioki H, Brugaletta S, Ishida K, et al. Impact of Absorb bioresorbable scaffold implantation technique on post-procedural quantitative coronary angiographic endpoints in ST-elevation myocardial infarction: a sub-analysis of the BVS STEMI STRATEGY-IT study. *EuroIntervention* 2019; 15: 108-115. 2018/11/07. DOI: 10.4244/eij-d-18-00504.
15. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016; 387: 537-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00979-4.
16. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2399-2407. Research Support, Non-U.S. Gov't 2010/05/22. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.026.
17. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495-507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
18. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
19. Moussa ID, Mohananey D, Saucedo J, et al. Trends and Outcomes of Restenosis After Coronary Stent Implantation in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1521-1531. 2020/09/26. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.002.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Repercusión pronóstica de la insuficiencia cardíaca previa en los pacientes hospitalizados por COVID-19



Jesús Álvarez-García, MD, PhD,^{a,b} Samuel Lee, MD,^a Arjun Gupta, MD,^a Matthew Cagliostro, MD,^a Aditya A. Joshi, MD,^a Mercedes Rivas-Lasarte, MD, PhD,^b Johanna Contreras, MD,^a Sumeet S. Mitter, MD, MSc,^a Gina LaRocca, MD, MHSc,^a Pilar Tlachi, MSc,^a Danielle Brunjes, PhD,^a Benjamin S. Glicksberg, PhD,^{c,d,e} Matthew A. Levin, MD,^{d,f,g,i} Girish Nadkarni, MD,^{c,e,j,k} Zahi Fayad, PhD,^{l,m} Valentin Fuster, MD, PhD,^{a,n} Donna Mancini, MD,^a Anuradha Lala, MD^{a,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Es probable que en los pacientes con una insuficiencia cardíaca (IC) preexistente haya un riesgo superior de una evolución adversa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), pero los datos en esa población son escasos.

OBJETIVOS En este estudio se describe el perfil clínico y los resultados clínicos observados en los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.

MÉTODOS Este estudio realizó un análisis retrospectivo de 6439 pacientes ingresados por COVID-19 en 5 hospitales del Mount Sinai Health System de la ciudad de Nueva York entre el 27 de febrero y el 26 de junio de 2020. Se obtuvieron los datos clínicos y de eventos durante la hospitalización (necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, y mortalidad intrahospitalaria) a partir de los registros de historia clínica electrónica. En los pacientes en los que se identificó la presencia de antecedentes de IC según los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª y/o 10ª Revisión, se extrajo manualmente de las historias clínicas la información relativa a la etiología de la IC, clase funcional de la NYHA y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

RESULTADOS La media de edad fue de 63,5 años, y un 45% de los pacientes eran mujeres. En comparación con los pacientes sin IC, los que tenían antecedentes previos de IC presentaron una mayor estancia hospitalaria (8 días frente a 6 días; $p < 0,001$), un aumento del riesgo de requerir ventilación mecánica (22,8% frente a 11,9%; *odds ratio* ajustada: 3,64; intervalo de confianza del 95%: 2,56 a 5,16; $p < 0,001$) y una mayor mortalidad (40,0% frente a 24,9%; *odds ratio* ajustada: 1,88; intervalo de confianza del 95%: 1,27 a 2,78, $p = 0,002$). Los resultados clínicos observados en los pacientes con IC fueron similares, con independencia del valor de la FEVI o del uso previo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

CONCLUSIONES Los antecedentes de IC se asociaron a un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica y a una mayor mortalidad en los pacientes hospitalizados a causa de la COVID-19, con independencia de los valores de la FEVI. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2334-48) © 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

De ^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^bDepartamento de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-SantPau, CIBERCV, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ^cThe Hasso Plattner Institute for Digital Health at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^dDepartment of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^eThe Mount Sinai Clinical Intelligence Center, Nueva York, Nueva York; ^fInstitute for Healthcare Delivery Science, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^gDepartment of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^hDepartment of Population Health Science and Policy, Icahn School of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****aOR** = odds ratio ajustada**CIE** = Clasificación Internacional de Enfermedades**COVID-19** = enfermedad por coronavirus-2019**EM** = estancia media**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**IC** = intervalo de confianza**ICFec** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada**ICFEmr** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia**ICFER** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida**iSRAA** = inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona**RIC** = rango intercuartílico**SARS-CoV-2** = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2**UCI** = unidad de cuidados intensivos

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), es una pandemia de rápida expansión que se asocia a una morbilidad y mortalidad abrumadoras en todo el mundo (1). En repetidos estudios se ha observado que los antecedentes de enfermedad cardiovascular se asocian a un peor pronóstico (2,3), y también se ha descrito ampliamente la afectación cardiovascular de nueva aparición en sus diversas formas, desde la lesión miocárdica a la miocarditis y el *shock* (4-7). En los pacientes hospitalizados por COVID-19, los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) constituyen la población con el mayor riesgo de sufrir complicaciones debido a la elevada prevalencia de la fragilidad o la disfunción renal subyacentes, entre otras comorbilidades (8). Sin embargo, los datos relativos al curso clínico y a los resultados de la COVID-19 en los pacientes con un antecedente de IC son escasos (9-12). Además, no se sabe si el curso clínico de

la COVID-19 difiere en función de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o del tratamiento de base empleado, incluidos los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) (13).

El *Mount Sinai Healthcare System* es una gran institución académica de asistencia sanitaria que presta servicio a una población de pacientes racial y étnicamente diversa de la ciudad de Nueva York, que en un determinado momento ha sido el epicentro mundial de la enfermedad. Presentamos aquí las características clínicas, el curso hospitalario y los resultados obtenidos en la cohorte más amplia descrita hasta la fecha de pacientes con antecedentes de IC hospitalizados por una COVID-19 con confirmación analítica.

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y DISEÑO. Llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes consecutivos de edad igual o superior a 18 años, hospitalizados

por una infección de COVID-19 confirmada mediante una reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa positiva en 5 hospitales del *Mount Sinai Healthcare System* (*Mount Sinai Hospital*, *Mount Sinai Morningside* y *Mount Sinai West* situados en Manhattan; *Mount Sinai Brooklyn* situado en Brooklyn; y *Mount Sinai Queens* situado en Queens). Los pacientes ingresaron entre el 27 de febrero de 2020 y el 26 de junio de 2020 y se realizó un seguimiento hasta el 18 de julio de 2020. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética de investigación interno de Mount Sinai, dentro de un amplio protocolo de regulación que permitía el análisis de datos limitados a nivel del paciente.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN.

Se obtuvo la información relativa a parámetros demográficos, datos analíticos, diagnósticos de enfermedades, comorbilidades, intervenciones y resultados clínicos (muerte, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos [UCI], intubación y ventilación mecánica, estancia media [EM] y alta hospitalaria) a partir de los registros de historias clínicas electrónicas. Se censuró a los pacientes para el análisis estadístico a partir del momento en el que eran dados de alta del hospital con vida o cuando continuaban estando ingresados en la fecha de fin de seguimiento (18 de julio). Se extrajo la información sobre comorbilidades con el empleo de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª y/o 10ª revisión (CIE-9/10) para los siguientes trastornos: fibrilación auricular, asma, obesidad, enfermedad arterial coronaria, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, IC e hipertensión (*Suplemento, apéndice*).

Se llevó a cabo un examen manual de las historias clínicas de los pacientes en los que se identificó la existencia de antecedentes de IC según los códigos de la CIE-9/10, con objeto de obtener la información de las variables de interés de los antecedentes, incluidas las de etiología de la IC, fecha del diagnóstico de IC, clase funcional inicial de la *New York Heart Association* (NYHA) y FEVI antes del ingreso por COVID-19 de cualificación para el estudio (ingreso índice). Se extrajeron también los datos relativos a parámetros analíticos e intervencio-

Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ¹Icahn Institute for Data Science and Genomic Technology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ²Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ³Charles Bronfman Institute for Personalized Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁴The BioMedical Engineering and Imaging Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁵Department of Radiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y el ⁶Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España. Lisa A. Mendes, MD, fue Editora Asociada Invitada para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefe Invitada 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 5 de agosto de 2020; original revisado recibido el 14 de septiembre de 2020, aceptado el 17 de septiembre de 2020.

nes cardiovasculares aplicadas durante el ingreso, así como los de resultados clínicos específicos (necesidad de vasopresores o vasodilatadores, daño renal agudo, *shock*, episodios tromboembólicos, arritmias, causas de muerte y tasa de reingresos en 30 días). Se clasificó a los pacientes con antecedentes de IC en 3 grupos, según las categorías de FEVI: IC con FE reducida (ICFER) ($\leq 40\%$); IC con FE intermedia (ICFEmr) (41% a 49%); e IC con FE conservada (ICFEc) ($\geq 50\%$) (14).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentan en forma de media $\pm$ DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) cuando no tenían una distribución normal. Las variables cualitativas se expresan mediante el número absoluto (porcentaje) de pacientes. Se compararon las variables en los pacientes con y sin antecedentes de IC, así como en los pacientes de las distintas categorías de FEVI y los supervivientes o no supervivientes, con el empleo de la prueba exacta de Fisher o la prueba de χ^2 para las variables cualitativas; y con la prueba de t de Student, el análisis de la varianza o las pruebas de Wilcoxon o de Kruskal-Wallis, según procediera, para las variables continuas. Se aplicó una imputación múltiple con una ecuación encadenada ($m = 20$) siempre que fue necesario, y no se incluyeron en los modelos las variables con una falta de datos $> 20\%$ (Suplemento, apéndice) (15).

Con objeto de determinar la repercusión de los antecedentes de IC en los resultados, se realizó un análisis de regresión logística multivariable, ajustado respecto a las siguientes variables: edad, sexo, raza, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento previo con iSRAA, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, recuento leucocitario, linfocitos, creatinina y albúmina. Además, calculamos la *odds ratio* ajustada (aOR) en el subgrupo de pacientes en los que se dispuso de los valores de dímero D y de troponina ($n = 1777$).

Para evaluar la repercusión de la categoría de la FEVI y del tratamiento previo con iSRAA en la mortalidad intrahospitalaria, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox multivariable, con un ajuste respecto a las siguientes variables: edad, sexo, raza, índice de masa corporal, hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, clase funcional de la *New York Heart Association* en la situación inicial, insuficiencia mitral previa, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, linfocitos, creatinina, péptido natriurético cerebral y troponina.

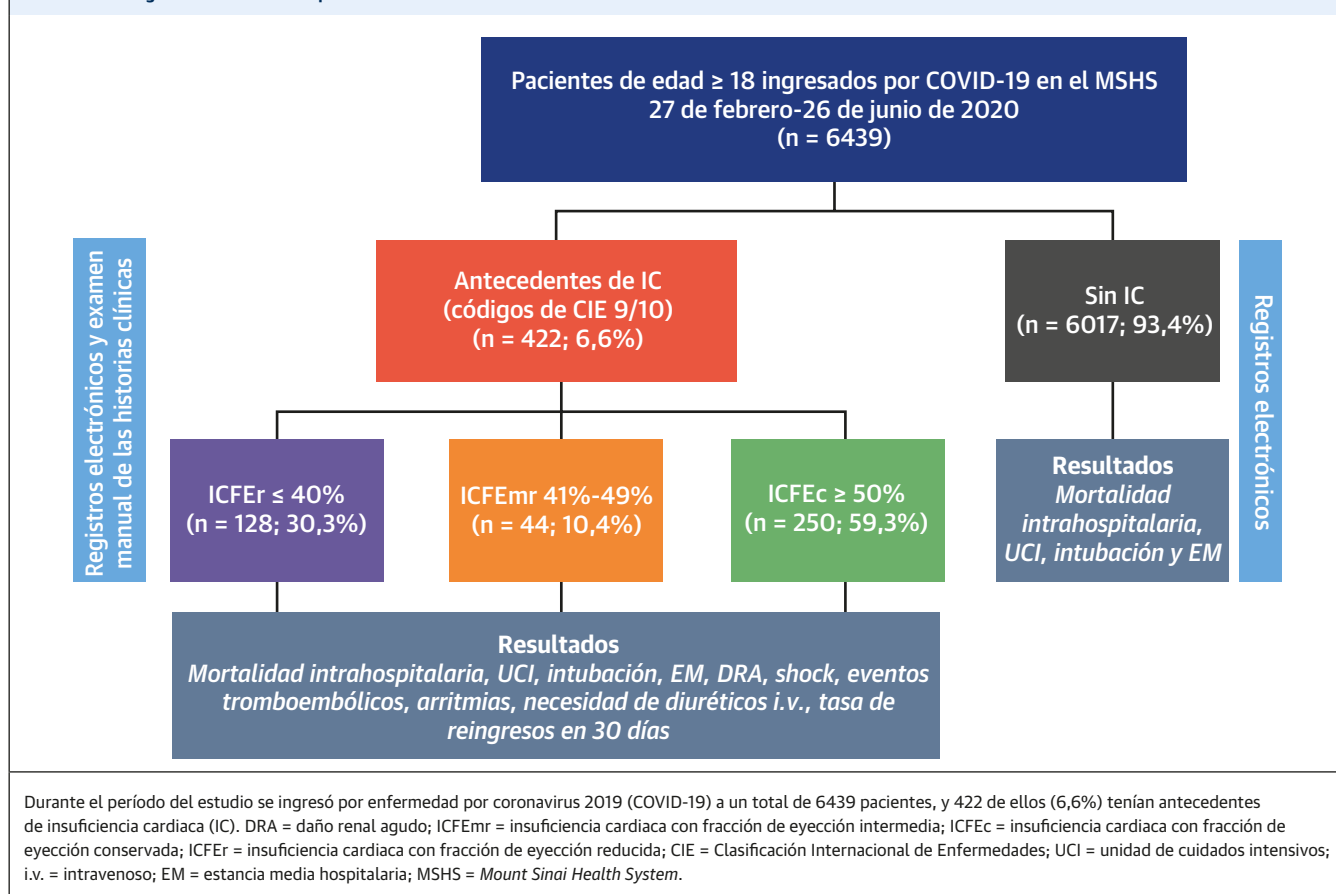
Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y la significación estadística se definió por un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Durante el período del estudio se hospitalizó por COVID-19 a un total de 6439 pacientes, y 422 de ellos (6,6%) tenían antecedentes de IC (**figura 1**). Globalmente, la media de edad fue de $63,5 \pm 18$ años, un 45% de los pacientes fueron mujeres, y la media del índice de masa corporal fue de $29,0 \pm 7,5$ kg/m². Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (34,5%), la obesidad (27,9%) y la diabetes mellitus (22,8%), y una tercera parte de los pacientes habían sido tratados con un iSRAA antes de su ingreso hospitalario por COVID-19. En la **tabla 1** se resumen las características clínicas de la población del estudio estratificada según los antecedentes de IC. En comparación con pacientes sin IC, los que sí tenían antecedentes de IC eran de mayor edad, tenían una prevalencia más alta de comorbilidades y estaban siendo tratados con un mayor número de medicamentos para la enfermedad cardiovascular. En la evaluación inicial, los pacientes con antecedentes de IC tenían un valor de presión arterial sistólica superior (126 mm Hg frente a 119 mm Hg; $p < 0,001$) y una saturación de oxígeno inferior (91% frente a 94%; $p < 0,001$); sin embargo, la frecuencia respiratoria y la temperatura fueron similares a las de los pacientes sin IC. Los pacientes con antecedentes de IC presentaban valores inferiores de recuento de linfocitos, hemoglobina, recuento de plaquetas, sodio y alanina aminotransferasa, pero tenían cifras más altas de la mediana de creatinina, bilirrubina total, lactato, dímero D, troponina, péptidos natriuréticos y marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína C reactiva o interleucina-6). Por lo que respecta al tratamiento aplicado en el hospital, los pacientes con IC recibieron con mayor frecuencia oxigenoterapia mediante cánula nasal (72,0% frente a 51,8%; $p < 0,001$) y tratamiento de anticoagulación (82,2% frente a 55,0%; $p < 0,001$) en comparación con los pacientes sin antecedentes de IC, y no se observaron diferencias importantes en la administración de tratamiento antivírico o de corticoides.

RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON IC EN COMPARACIÓN CON LOS PACIENTES SIN IC.

La mediana de EM en el conjunto de la cohorte fue de 6 días (RIC: 3 a 12 días), mientras que la mediana de EM en los pacientes con antecedentes de IC fue mayor (8 días; RIC: 4 a 13 días). Fue necesario el ingreso en la UCI en casi una quinta parte (17,1%) de los pacientes, mientras que la necesidad de intubación con ventilación mecánica se dio en un 12,6% de la población del estudio. Ambos resultados fueron más probables en los pacientes con antecedentes de IC que en los pacientes sin IC (*odds ratio* [OR]: 1,52, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,20 a 1,92; $p = 0,001$, y OR: 2,18; IC del 95%: 1,71 a 2,77; $p < 0,001$,

FIGURA 1 Diagrama CONSORT de la población del estudio

respectivamente). La mortalidad global fue del 25,8%; sin embargo, el riesgo de mortalidad en los pacientes con IC fue doble del existente en los pacientes sin IC (40,0% frente a 24,9%; OR: 2,02; IC del 95%: 1,65 a 2,48; $p < 0,001$) (**figura 2A**).

Tras la aplicación de una regresión logística multivariable, en la que se introdujo un ajuste para las variables de interés de los parámetros demográficos, las comorbilidades, el tratamiento previo con iSRRA, y los marcadores de la gravedad clínica al ingreso, los antecedentes de IC continuaron siendo un factor de riesgo independiente para la necesidad de asistencia en UCI (aOR: 1,71; IC del 95%: 1,25 a 2,34; $p = 0,001$), la necesidad de intubación y ventilación mecánica (aOR: 3,64; IC del 95%: 2,56 a 5,16; $p < 0,001$) y la mortalidad intrahospitalaria (aOR: 1,88; IC del 95%: 1,27 a 2,78; $p = 0,002$) (**figura 3**). En un subgrupo de pacientes en los que se dispuso de determinaciones del dímero D y de la troponina al ingreso ($n = 1777$), persistió el aumento del riesgo a pesar del ajuste para esos marcadores (**Suplemento, figura 1**).

PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON IC ESTRATIFICADOS SEGÚN

LA FEVI. De un total de 422 pacientes con antecedentes de IC, 250 (59,3%), 128 (30,3%) y 44 (10,4%) presentaban una ICFEc, ICFEr e ICFEmr, respectivamente. En la **tabla 2** se resumen las características clínicas y los resultados observados en la población del estudio según la FEVI. Globalmente, los pacientes con una ICFEc eran de mayor edad, incluían una mayor proporción de mujeres, tenían un índice de masa corporal más alto y una mayor prevalencia de enfermedades pulmonares previas, en comparación con los pacientes con una ICFEr, mientras que los pacientes con una ICFEmr se encontraban entre estos grupos (**Suplemento, figura 2**). En los pacientes con una ICFEc se observó una menor frecuencia de cardiopatía isquémica, un diámetro ventricular izquierdo inferior, menor insuficiencia mitral, una tasa inferior de ingresos previos por IC en el año anterior y una menor frecuencia de bloqueo de rama izquierda o de presencia de desfibriladores y dispositivos de resincronización cardíaca. Tal como se preveía, la prescripción de una terapia neurohormonal fue también menos frecuente en los pacientes con una ICFEc en comparación con los que presentaban una ICFEr o una ICFEmr. En el momento del ingreso en el hospital, no se observaron diferencias significativas

TABLA 1 Características clínicas, tratamiento y resultados de la población del estudio según los antecedentes de IC

	Total (N = 6439)	Con IC (n = 422; 6,6%)	Sin IC (n = 6017; 93,4%)	Valor de p
Edad, años	63,5 ± 17,6	72,5 ± 13,3	62,9 ± 17,7	< 0,001
Mujeres	2892 (44,9)	186 (44,1)	2706 (45,0)	0,720
IMC, kg/m ²	29,0 ± 7,5	29,5 ± 8,4	28,9 ± 7,3	0,207
Raza				< 0,001
Negros	1614 (25,1)	134 (31,8)	1480 (24,6)	
Hispanos/Latinos	1738 (27,0)	120 (28,4)	1618 (26,9)	
Blancos	1481 (23,0)	105 (24,9)	1376 (22,9)	
Asiáticos	321 (5,0)	21 (5,0)	300 (5,0)	
Otros	963 (15,0)	34 (8,1)	929 (15,4)	
Desconocida	322 (5,0)	8 (1,9)	314 (5,2)	
Comorbilidades				
Obesidad	1796 (27,9)	169 (40,0)	1627 (27,0)	< 0,001
Hipertensión	2222 (34,5)	382 (90,5)	1840 (30,6)	< 0,001
Diabetes mellitus	1470 (22,8)	269 (63,7)	1201 (20,0)	< 0,001
Dislipidemia	1139 (17,7)	228 (54,0)	911 (15,1)	< 0,001
EC	901 (14,0)	235 (55,7)	666 (11,1)	< 0,001
Ictus	379 (5,9)	114 (27,0)	265 (4,4)	< 0,001
Fibrilación auricular	464 (7,2)	160 (37,9)	304 (5,1)	< 0,001
ERC	436 (6,8)	177 (41,9)	259 (4,3)	< 0,001
EPOC	292 (4,5)	94 (22,3)	198 (3,3)	< 0,001
Asma	378 (5,9)	58 (13,7)	320 (5,3)	< 0,001
SAOS	193 (3,0)	57 (13,5)	136 (2,3)	< 0,001
Tratamiento de base				
Inhibidores del SRAA	1927 (29,9)	260 (61,6)	1667 (27,7)	< 0,001
Betabloqueantes	1781 (27,7)	354 (83,9)	1427 (23,7)	< 0,001
ARM	175 (2,7)	60 (14,2)	115 (1,9)	< 0,001
Diuréticos del asa	993 (15,4)	318 (75,4)	675 (11,2)	< 0,001
Tiazidas	635 (9,9)	64 (15,2)	571 (9,5)	< 0,001
Antiagregantes plaquetarios	1793 (27,9)	327 (77,5)	1466 (24,5)	< 0,001
Anticoagulantes	613 (9,5)	175 (41,5)	438 (7,3)	< 0,001
Estatinas	1848 (28,7)	351 (83,2)	1497 (24,9)	< 0,001
Forma de presentación clínica				
PA sistólica, mm Hg	120 ± 25	126 ± 30	119 ± 24	< 0,001
PA diastólica, mm Hg	69 ± 15	68 ± 17	69 ± 15	0,408
Frecuencia cardíaca, latidos/min	86 ± 18	87 ± 20	86 ± 18	0,181
Frecuencia respiratoria, rpm	20 ± 5	21 ± 5	20 ± 5	< 0,001
Saturación de O ₂ , %	94 ± 10	91 ± 9	94 ± 10	< 0,001
Temperatura, °F	98,2 ± 1,5	98,5 ± 1,7	98,2 ± 1,5	< 0,001
Datos analíticos				
Leucocitos, k/μl	7,9 (5,8–11,5)	7,0 (5,2–10,3)	8,0 (5,8–11,6)	< 0,001
Neutrófilos, %	72 (61–83)	76 (66–84)	72 (61–83)	< 0,001
Linfocitos, %	16 (9–25)	14 (8–20)	17 (9–25)	< 0,001
Hemoglobina, g/dl	11,6 (9,7–13,2)	10,9 (9,3–13,0)	11,7 (9,7–13,2)	< 0,001
Plaquetas, k/μl	254 (183–359)	199 (144–281)	260 (187–364)	< 0,001
INR	1,2 (1,1–1,4)	1,2 (1,1–1,5)	1,2 (1,1–1,4)	< 0,001
Fibrinógeno, mg/dl	581 (450–718)	524 (429–645)	589 (454–725)	< 0,001
Dímero D, Ug/ml	1,70 (0,83–3,44)	1,97 (0,97–3,42)	1,68 (0,82–3,44)	0,049
Glucosa, mg/dl	106 (88–154)	118 (90–185)	106 (88–151)	< 0,001
Sodio, mmol/l	140 (137–142)	139 (135–141)	140 (137–142)	< 0,001
Potasio, mmol/l	4,4 (4,0–4,8)	4,5 (4,1–5,0)	4,4 (4,0–4,8)	0,004
Creatinina, mg/dl	0,9 (0,7–1,8)	2,1 (1,2–4,9)	0,9 (0,7–1,6)	< 0,001
BUN, mg/dl	19 (12–42)	36 (20–60)	18 (12–38)	< 0,001
ALT, U/l	34 (20–66)	23 (14–41)	36 (20–68)	< 0,001
Bilirrubina mg/dl	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,4–0,9)	0,5 (0,4–0,8)	< 0,001
Albúmina, g/dl	2,7 (2,3–3,2)	2,9 (2,5–3,3)	2,7 (2,3–3,2)	< 0,001
Troponina I*, ng/ml	0,06 (0,02–0,19)	0,07 (0,03–0,19)	0,05 (0,02–0,18)	0,022

Continúa en la página siguiente

TABLA 1 Continuación

	Total (N = 6439)	Con IC (n = 422; 6,6%)	Sin IC (n = 6017; 93,4%)	Valor de p
BNP, pg/ml	123 (42-456)	514 (154-1383)	86 (32-262)	< 0,001
Lactato, mmol/l	1,5 (1,1-2,2)	1,6 (1,1-2,4)	1,5 (1,1-2,2)	0,373
PCR, mg/l	58,9 (19,1-137,6)	75,2 (32,2-148,5)	57,8 (18,4-136,9)	< 0,001
Ferritina, ng/ml	746 (348-1593)	759 (330-2107)	745 (350-1570)	0,535
Procalcitonina, ng/ml	0,17 (0,06-0,79)	0,38 (0,10-1,44)	0,16 (0,06-0,72)	< 0,001
Interleucina-6, pg/ml	54,4 (22,0-126,0)	66,1 (30,3-131,0)	53,7 (21,8-125,0)	0,051
ECG al ingreso				
Intervalo QT	379 (53)	401 (60)	377 (53)	< 0,001
Intervalo QT corregido	453 (43)	474 (46)	452 (42)	< 0,001
Tratamiento				
Hidroxyclorequina	3758 (58,4)	249 (59,0)	3509 (58,3)	0,782
Azitromicina	3305 (51,3)	227 (53,8)	3078 (51,2)	0,295
Hidroxi.+Azitro.	2850 (44,3)	182 (43,1)	2668 (44,3)	0,628
Remdesivir	166 (2,6)	6 (1,4)	160 (2,7)	0,121
Tocilizumab	291 (4,5)	13 (3,1)	278 (4,6)	0,141
Corticoides	1869 (29,0)	140 (33,2)	1729 (28,7)	0,052
Anticoagulantest†	3655 (56,8)	347 (82,2)	3308 (55,0)	< 0,001
Cánula nasal	2755 (53,5)	304 (72,0)	2451 (51,8)	< 0,001
Resultados				
UCI	1098 (17,1)	98 (23,2)	1000 (16,6)	< 0,001
EM en UCI, días	7 (3-15)	5 (2-11)	7 (3-15)	0,057
Mortalidad en UCI	636 (57,9)	72 (73,5)	564 (56,4)	0,001
EM, días	6 (3-12)	8 (4-13)	6 (3-12)	< 0,001
Intubación	813 (12,6)	96 (22,8)	717 (11,9)	< 0,001
Continúan hospitalizados	228 (3,5)	0 (0,0)	228 (3,8)	< 0,001
Mortalidad intrahospitalaria	1664 (25,8)	169 (40,0)	1495 (24,9)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). * N = 2264. † En los pacientes sin anticoagulación previa.

ALT = alanina transaminasa; IMC = índice de masa corporal; BNP = péptido natriurético cerebral; PA = presión arterial; BUN = nitrógeno de urea en sangre; EC = enfermedad arterial coronaria; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR = proteína C reactiva; ECG = electrocardiograma; IC = insuficiencia cardíaca; UCI = unidad de cuidados intensivos; INR = índice normalizado internacional; EM = estancia media hospitalaria; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; SAOS = apnea obstructiva del sueño; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; rpm = respiraciones por minuto.

entre los grupos en cuanto a los síntomas. Los pacientes con una ICFEc presentaban una saturación de oxígeno inferior y una mediana inferior de los valores de hemoglobina, dímero D, alanina aminotransferasa, bilirrubina y péptidos natriuréticos en comparación con los pacientes con una ICFEr. Además, fueron tratados con hidroxyclorequina o con macrólidos y con ventilación no invasiva con más frecuencia que los de los otros 2 grupos, mientras que el empleo de tratamientos antiagregantes plaquetarios y terapias neurohormonales fueron más frecuentes en los pacientes con una ICFEr.

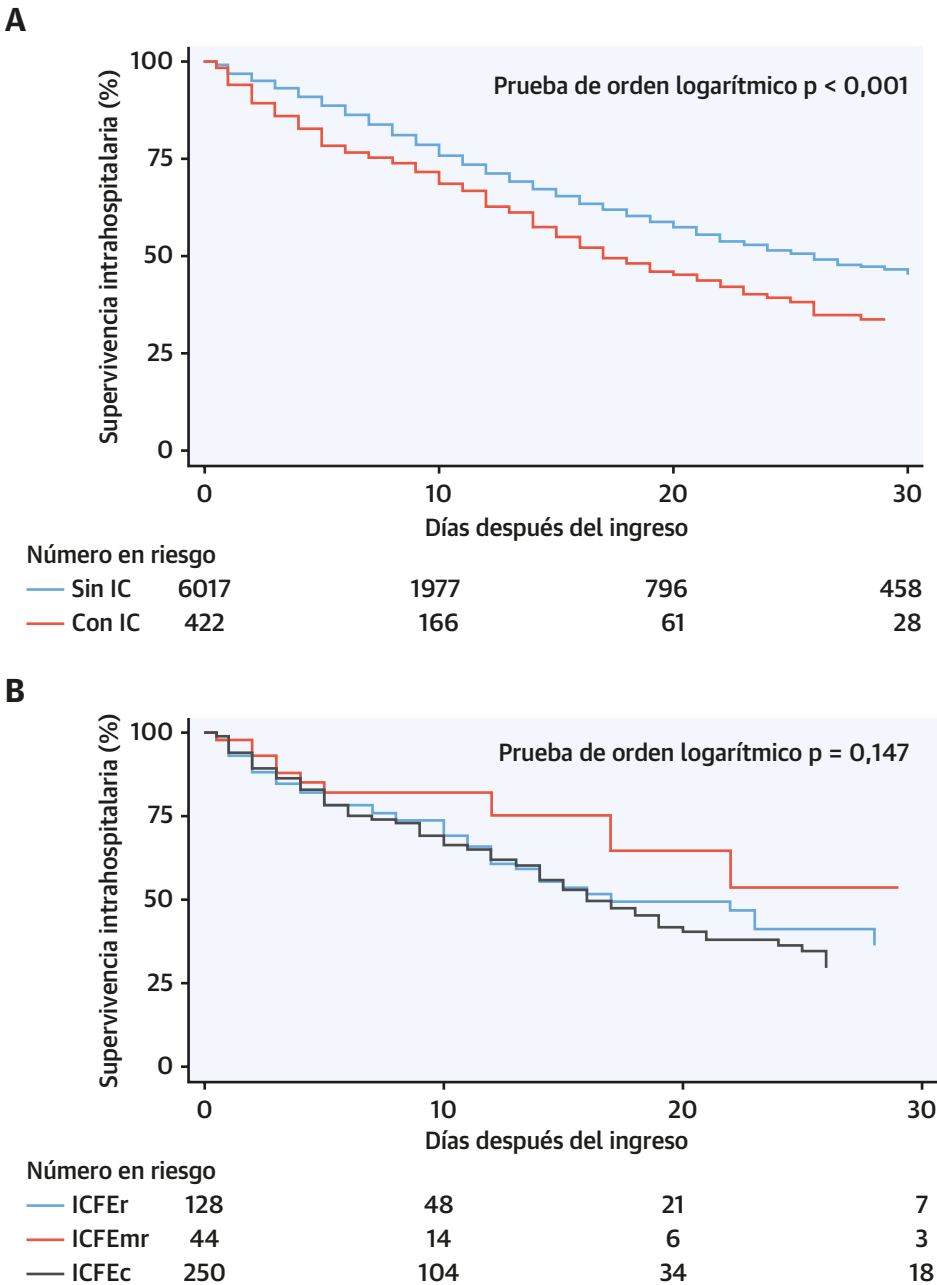
Se realizó una ecocardiografía durante la hospitalización por COVID-19 en 80 de los 422 (19,0%) pacientes con antecedentes de IC (Suplemento, tabla 1). Tiene interés señalar que 14 (17,5%) presentaron un empeoramiento de la FEVI de ≥ 10 puntos. Se observó una insuficiencia tricuspídea y mitral graves de nueva aparición en 9 (11,3%) y 6 (7,5%) pacientes, respectivamente, en comparación con lo indicado por la exploración realizada antes del ingreso. La realización de otras exploraciones cardiovasculares como la tomografía computa-

rizada cardíaca y el cateterismo cardíaco izquierdo o derecho fue muy infrecuente y se decidió de manera individualizada en cada caso durante la hospitalización por COVID-19 (tabla 2).

RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON IC ESTRATIFICADOS SEGÚN LA FEVI.

Dentro de los 422 pacientes con antecedentes de IC que fueron hospitalizados por COVID-19, no hubo diferencias significativas en cuanto a los resultados de EM, necesidad de asistencia en UCI, intubación y ventilación mecánica, daño renal agudo, *shock*, episodios tromboembólicos, arritmias o tasas de reingreso en 30 días en función de los estratos de FEVI. Sin embargo, el *shock* cardiogénico (7,8% frente a 2,3% frente a 2%; $p = 0,019$) y las causas relacionadas con la IC que motivaron un reingreso en 30 días (47,1% frente a 0% frente a 8,6%) fueron significativamente superiores en los pacientes con una ICFEr en comparación con los que tenían una ICFEmr o una ICFEc. Por último, aunque este fue un grupo de pacientes de menor tamaño, se observó que la mortalidad era inferior en los pacientes con una ICFEmr (22,7%) en comparación con los de las otras 2 categorías

FIGURA 2 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

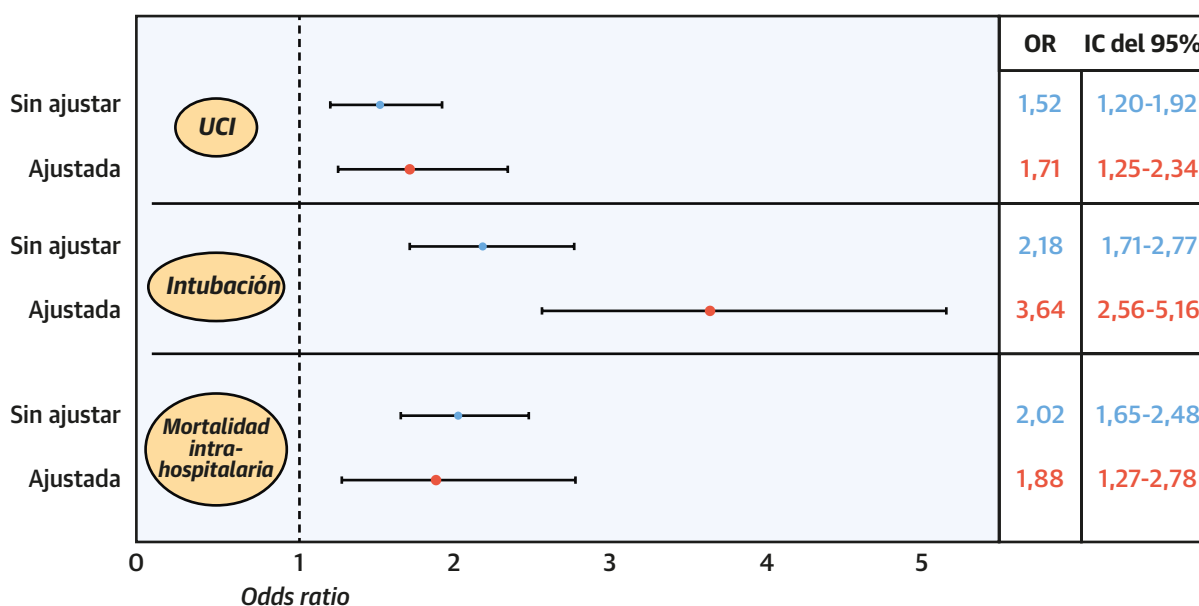


(A) Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes hospitalizados por COVID-19 según los antecedentes de IC. (B) Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 según la categoría de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Abreviaturas como en la [figura 1](#).

de IC (38,3% en la ICFEr y 44% en la ICFeC). En la [figura 2B](#) se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la población con IC según la categoría de FEVI.

En los pacientes con IC, los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria según la regresión de Cox multivariable fueron los siguientes: mayor edad, IC más

grave (clases funcionales III y IV de la *New York Heart Association*), insuficiencia mitral previa, presión arterial sistólica más baja, saturación de oxígeno inferior, recuento de linfocitos inferior y aumento de las concentraciones de troponina. Nuevamente, ni la categoría de FEVI ni el tratamiento previo con un iSRAA mostraron una

FIGURA 3 Gráfico de bosque («forest») del efecto de los antecedentes de IC en los resultados observados en los pacientes ingresados por COVID-19

Después de una regresión logística multivariable con un ajuste para las variables de edad, sexo, raza, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento previo con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, recuento leucocitario, recuento de linfocitos, creatinina y albúmina al ingreso, los antecedentes de IC continuaron siendo un factor de riesgo independiente para la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), intubación y ventilación mecánica, y para la mortalidad intrahospitalaria. IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

asociación independiente con un peor pronóstico (**tabla 3**). Es de destacar que no hubo asociación entre la raza y un peor resultado.

DISCUSIÓN

Los pacientes con IC constituyen una población con un riesgo especialmente elevado de presentar una peor evolución con la COVID-19. En este estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de la ciudad de Nueva York, que en un determinado momento fue el epicentro mundial de la COVID-19, observamos que aproximadamente un 7% de los pacientes tenían antecedentes de IC. En comparación con los pacientes sin IC, la presencia de antecedentes de IC se asoció a un aumento a casi el doble del riesgo de muerte, un riesgo de ventilación mecánica > 3 veces superior y una EM superior, tras un ajuste respecto a los factores clínicos pertinentes. Tiene interés señalar que no se observaron diferencias sustanciales en el curso clínico ni en el resultado entre los pacientes con ICFec, ICFEmr o ICFer (**ilustración central**). Por último, el uso previo de iSRAA no se asoció a un peor pronóstico en los pacientes con antecedentes de IC. Estos resultados simples pero potentes revelaron el aumento sustancial del riesgo al que se enfrentan los pacientes con IC una vez hospitalizados por COVID-19, con independencia de la FEVI, y señalan tam-

bién la importancia de mantener el tratamiento con iSRAA en los pacientes en los que existe una indicación clara para el empleo de estas medicaciones.

REPERCUSIÓN PRONÓSTICA DE LOS ANTECEDENTES DE IC.

Aunque la enfermedad cardiovascular, incluida la IC; se ha identificado como factor de riesgo para un peor resultado en la COVID-19 (16-19), los datos específicos disponibles sobre el perfil clínico, el curso hospitalario y el pronóstico de los pacientes con antecedentes de IC, en especial en los Estados Unidos, han sido limitados (10,11). Concretamente, 2 estudios de menor tamaño (< 100 pacientes cada uno) de Italia y Dinamarca mostraron unas tasas de mortalidad del 36% al 37% en los pacientes con enfermedad cardiovascular (en los que la IC estaba bien representada) en comparación con el 26% existente en las cohortes globales. El presente análisis se llevó a cabo en una cohorte diversa, de más de 400 pacientes con IC, e incluyó una información detallada sobre las comorbilidades, la gravedad de la IC; las medicaciones, los valores de FEVI y los resultados clínicos específicos.

Los pacientes con IC presentan con frecuencia un número elevado de comorbilidades que contribuyen a producir el aumento del riesgo de resultados adversos que se observa cuando se produce una enfermedad aguda. Sin embargo, nuestros resultados pusieron de relieve

TABLA 2 Características clínicas de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según las categorías de FEVI

	ICFEr (n = 128; 30,3%)	ICFEmr (n = 44; 10,4%)	ICFEc (n = 250; 59,3%)	Valor de p
Edad, años	69,9 ± 13,7	71,2 ± 15,3	74,1 ± 12,5	0,013
Mujeres	37 (28,9)	18 (40,9)	131 (52,4)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,4 ± 6,7	31,3 ± 12,0	30,2 ± 8,2	0,002
Raza				0,207
Negros	46 (35,9)	12 (27,3)	76 (30,4)	
Hispanos/Latinos	41 (32,0)	16 (36,4)	63 (25,2)	
Blancos	28 (21,9)	12 (27,3)	65 (26,0)	
Asiáticos	2 (1,6)	1 (2,3)	18 (7,2)	
Otros	10 (7,8)	3 (6,8)	21 (8,4)	
Desconocida	1 (0,8)	0 (0,0)	7 (2,8)	
Comorbilidades				
Obesidad	41 (32,0)	23 (52,3)	105 (42,0)	0,038
Hipertensión	114 (89,1)	39 (88,6)	229 (91,6)	0,657
Diabetes mellitus	74 (57,8)	28 (63,4)	167 (66,8)	0,228
Dislipidemia	73 (57,0)	25 (56,8)	130 (52,0)	0,601
EC	86 (67,2)	26 (59,1)	123 (49,2)	0,003
Ictus	35 (27,3)	10 (22,7)	69 (27,6)	0,794
FA/flúter	48 (37,5)	23 (52,3)	89 (35,6)	0,109
ERC	49 (38,3)	18 (40,9)	110 (44,0)	0,560
EPOC	19 (14,8)	10 (22,7)	65 (26,0)	0,048
Asma	12 (9,4)	8 (18,2)	38 (15,2)	0,198
SAOS	8 (6,3)	7 (15,9)	42 (16,8)	0,016
Antecedentes de IC				
IC isquémica	70 (54,7)	21 (47,7)	67 (26,8)	< 0,001
Tiempo de evolución de la IC, años	3,9 ± 3,9	4,5 ± 2,7	4,2 ± 3,4	0,036
FEVI, %	30 ± 9	45 ± 2	61 ± 6	< 0,001
DTDVI, mm	55 ± 9	50 ± 7	46 ± 8	< 0,001
Tabique, mm	11 (3)	12 (3)	12 (3)	0,014
IMitral moderada/grave	37 (32,5)	10 (23,8)	21 (9,0)	< 0,001
Clase funcional de la NYHA inicial				0,942
I	9 (7,2)	3 (7,1)	21 (8,7)	
II	65 (52,0)	26 (61,9)	128 (53,1)	
III	46 (36,8)	12 (28,6)	83 (34,4)	
IV	5 (4,0)	1 (2,4)	9 (3,7)	
Ingreso por IC en el año anterior	58 (45,3)	18 (40,9)	90 (36,1)	0,221
Número de ingresos por IC en 1 año	1,2 (2,7)	0,6 (0,8)	0,7 (1,5)	0,025
BRIHH	22 (17,2)	3 (6,8)	9 (3,6)	< 0,001
DAI	44 (34,4)	3 (6,8)	6 (82,4)	< 0,001
TRC	15 (11,7)	1 (2,3)	1 (0,4)	< 0,001
Tratamiento de base				
Inhibidores del SRAA	96 (75,0)	32 (72,7)	132 (52,8)	< 0,001
Betabloqueantes	116 (90,6)	38 (86,4)	200 (80,0)	0,026
ARM	26 (20,3)	8 (18,2)	26 (10,4)	0,024
iSGLT2	5 (3,9)	1 (2,3)	6 (2,4)	0,819
Diuréticos del asa	96 (75,0)	33 (75,0)	189 (75,5)	0,990
Tiazidas	13 (10,2)	6 (13,6)	45 (18,0)	0,126
Antiagregante plaquetario	104 (81,3)	36 (81,8)	187 (74,8)	0,280
Anticoagulante	55 (43,0)	19 (43,2)	101 (40,4)	0,865
Estatinas	115 (89,8)	37 (84,1)	199 (79,6)	0,041
Forma de presentación clínica				
Fiebre	41 (32,0)	21 (47,7)	100 (40,0)	0,130
Tos	50 (39,1)	25 (56,8)	108 (43,2)	0,122
Dificultad respiratoria	76 (59,4)	27 (61,4)	151 (60,4)	0,968
Debilidad/fatiga	38 (29,7)	15 (34,1)	61 (24,4)	0,294
PA sistólica, mm Hg	122 ± 27	128 ± 27	127 ± 32	0,313
PA diastólica, mm Hg	70 ± 15	71 ± 17	67 ± 17	0,140

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continuación				
	ICFEr (n = 128; 30,3%)	ICFEmr (n = 44; 10,4%)	ICFEC (n = 250; 59,3%)	Valor de p
Frecuencia cardiaca, latidos/min	86 ± 20	87 ± 23	88 ± 20	0,657
Frecuencia respiratoria, rpm	20 ± 5	21 ± 5	21 ± 5	0,818
Saturación de O ₂ , %	92 ± 9	94 ± 6	91 ± 10	0,045
Temperatura, °F	98,5 ± 1,8	98,2 ± 1,2	98,6 ± 1,8	0,403
Algún signo de congestión	61 (47,7)	16 (36,4)	101 (40,4)	0,285
Datos analíticos				
Leucocitos, k/μl	6,7 (4,6–9,8)	6,4 (4,8–11,6)	7,3 (5,3–10,6)	0,164
Neutrófilos, %	77 (65–85)	70 (62–84)	76 (68–84)	0,379
Linfocitos, %	13 (8–20)	16 (9–24)	13 (8–20)	0,232
Hemoglobina, g/dl	11,6 (9,9–13,6)	10,5 (9,4–13,3)	10,7 (8,9–12,7)	0,005
Plaquetas, k/μl	192 (137–258)	213 (142–318)	203 (145–284)	0,450
INR	1,2 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,4)	1,2 (1,1–1,5)	0,377
Fibrinógeno, mg/dl	520 (410–633)	565 (457–651)	519 (432–650)	0,578
Dímero D, UG/ml	2,15 (1,22–3,59)	1,14 (0,77–2,18)	1,97 (1,01–3,67)	0,014
Glucosa, mg/dl	120 (93–189)	109 (87–170)	119 (90–186)	0,572
Sodio, mmol/l	139 (136–142)	139 (136–141)	138 (135–141)	0,864
Potasio, mmol/l	4,5 (4,1–5,1)	4,5 (4,2–4,8)	4,5 (4,0–4,9)	0,508
Creatinina, mg/dl	1,7 (1,2–3,4)	1,8 (1,1–3,3)	2,2 (1,2–5,5)	0,162
BUN, mg/dl	38 (21–59)	29 (16–49)	37 (21–64)	0,131
ALT, U/l	28 (18–52)	18 (12–28)	22 (14–34)	0,001
Bilirrubina mg/dl	0,7 (0,5–1,1)	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,4–0,8)	0,045
Albumina, g/dl	2,9 (2,4–3,3)	3,2 (2,5–3,5)	2,9 (2,5–3,3)	0,361
Troponina I, ng/ml	0,07 (0,03–0,22)	0,07 (0,02–0,16)	0,08 (0,03–0,19)	0,627
Máximo de troponina, ng/ml	0,10 (0,03–0,25)	0,09 (0,03–0,42)	0,13 (0,04–0,39)	0,183
BNP, pg/ml	678 (235–1862)	585 (177–1121)	378 (125–1271)	0,018
Lactato, mmol/l	1,6 (1,1–2,7)	1,6 (1,1–2,2)	1,6 (1,1–2,3)	0,590
PCR, mg/l	93,4 (41,0–160,7)	67,6 (27,3–131,7)	73,7 (32,2–131,7)	0,363
Ferritina, ng/ml	960 (319–2811)	508 (183–861)	760 (348–2017)	0,126
Procalcitonina, ng/ml	0,33 (0,08–1,23)	0,19 (0,11–0,56)	0,46 (0,10–1,77)	0,109
Interleucina-6, pg/ml	71,4 (36,6–144,2)	66,8 (31,3–126,3)	60,4 (26,2–124,0)	0,943
Exploraciones CV durante el ingreso				
ECG	126 (98,4)	43 (97,7)	235 (94,0)	0,102
Sinusal	83 (65,9)	25 (58,1)	174 (74,0)	0,005
FA/flúter	20 (15,9)	13 (30,2)	45 (19,2)	
Otros	23 (18,3)	5 (11,6)	16 (6,8)	
BRIHH	15 (12,5)	3 (7,3)	10 (4,5)	0,020
Intervalo QT	412 (62)	398 (55)	395 (59)	0,030
Intervalo QTc	487 (45)	475 (53)	466 (43)	< 0,001
Ecocardiografía	30 (23,4)	9 (20,5)	41 (16,5)	0,254
FEVI, %	34 ± 14	41 ± 18	58 ± 11	< 0,001
IMitral moderada/grave	10 (33,3)	1 (11,1)	10 (25,6)	0,481
IT moderada/grave	10 (33,3)	2 (22,2)	8 (20,5)	0,464
TC cardiaca	6 (4,7)	0 (0,0)	2 (0,8)	0,031
CCD	3 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,057
CCI	3 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,141
Tratamiento				
Hidroxycloquina	65 (50,8)	21 (47,7)	163 (65,2)	0,007
Azitromicina	59 (46,1)	20 (45,5)	148 (59,2)	0,027
Hidroxi.+Azitro.	46 (35,9)	15 (34,1)	121 (48,4)	0,030
Remdesivir	1 (0,8)	1 (2,3)	4 (1,6)	0,576
Tocilizumab	4 (3,1)	2 (4,6)	7 (2,8)	0,763
Corticoides	37 (28,9)	13 (29,6)	90 (36,0)	0,331
Anticoagulante*	59 (80,8)	20 (80,0)	126 (84,6)	0,718
Antiagregante plaquetario	72 (56,3)	19 (43,2)	105 (42,0)	0,028

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continuación

	ICFEr (n = 128; 30,3%)	ICFEmr (n = 44; 10,4%)	ICFEc (n = 250; 59,3%)	Valor de p
Inhibidor del SRAA (solamente si se daba en la situación inicial)				
Mantenido	25 (26,0)	11 (34,4)	20 (15,4)	0,028
Suspendido	71 (74,0)	21 (65,6)	110 (84,6)	
Betabloqueantes	74 (57,8)	23 (52,3)	105 (42,0)	0,012
ARM	10 (7,8)	2 (4,6)	6 (2,4)	0,044
Diuréticos i.v.	50 (39,1)	14 (31,8)	92 (36,8)	0,689
Estatinas	67 (52,3)	25 (56,8)	120 (48,0)	0,475
Cánula nasal	93 (72,7)	30 (68,2)	181 (72,4)	0,833
CPAP/BIPAP	34 (26,6)	10 (22,7)	93 (37,2)	0,039
Inotropos	10 (7,9)	1 (2,3)	7 (2,8)	0,078
Vasopresores	25 (19,5)	6 (13,6)	41 (16,4)	0,608
ACM	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,166
TSR (excluidos los pacientes en diálisis crónica)	5 (3,9)	1 (2,3)	16 (6,4)	0,382
Resultados				
UCI	27 (21,1)	11 (25,0)	60 (24,0)	0,783
EM en UCI, días	7 (3-13)	3 (1-5)	5 (2-13)	0,117
EM, días	8 (3-14)	7 (3-12)	8 (4-13)	0,682
Intubación	28 (21,9)	8 (18,2)	60 (24,0)	0,670
DRA	57 (44,5)	15 (34,1)	102 (40,8)	0,468
Shock	34 (26,6)	5 (11,4)	52 (20,8)	0,096
Cardiogénico	10 (7,8)	1 (2,3)	5 (2,0)	0,019
Séptico	24 (18,8)	3 (6,8)	47 (18,8)	0,134
Hipovolémico	5 (3,9)	1 (2,3)	6 (2,4)	0,819
Eventos tromboembólicos	8 (6,3)	1 (2,3)	10 (4,0)	0,207
SCA	5 (3,9)	0 (0,0)	5 (2,0)	0,383
Ictus	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1,000
TEP	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0,680
Otros	2 (1,6)	1 (2,3)	1 (0,4)	0,210
Arritmias	23 (18,0)	9 (20,5)	32 (12,8)	0,243
FA/TSV	17 (13,3)	9 (20,5)	31 (12,4)	0,352
TNSV	2 (1,6)	1 (2,3)	0 (0,0)	0,086
TV	3 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,057
FV	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,4)	0,473
Tasa de ingresos en 30 días	17 (17,7)	3 (8,3)	35 (18,6)	0,347
No CV	6 (35,3)	2 (66,7)	23 (65,7)	0,019
CV no IC	3 (17,7)	1 (33,3)	9 (25,7)	
CV relacionado con IC	8 (47,1)	0 (0,0)	3 (8,6)	
Muerte	49 (38,3)	10 (22,7)	110 (44,0)	0,026
No CV	40 (81,6)	9 (90,0)	102 (92,7)	0,157
CV no IC	5 (10,2)	0 (0,0)	5 (4,6)	
CV relacionado con IC	4 (8,2)	1 (10,0)	3 (2,7)	

Los valores corresponden a media $\pm$ DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). * En los pacientes sin anticoagulación previa.

SCA = síndrome coronario agudo; FA = fibrilación auricular; DRA = daño renal agudo; BiPAP = presión de vías aéreas positiva binivel; CPAP = presión de vías aéreas positiva continua; PCR = proteína C reactiva; TRC = terapia de resincronización cardíaca; TC = tomografía computarizada; CV = cardiovascular; DAI = cardioversor desfibrilador implantable; BRIHH = bloqueo de rama izquierda; CCI = cateterismo cardíaco izquierdo; DTDVI = diámetro telediastólico ventricular izquierdo; ACM = asistencia circulatoria mecánica; IMitral = insuficiencia mitral; TNSV = taquicardia no supraventricular; NYHA = *New York Heart Association*; TEP = embolia pulmonar; CCD = cateterismo cardíaco derecho; TSR = terapia sustitutiva renal; iSGLT2 = inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa-2; TSV = taquicardia supraventricular; IT = insuficiencia tricuspídea; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular; otros abreviaturas como en la [tabla 1](#).

que los antecedentes de IC se asociaban de por sí con un aumento a casi el doble del riesgo de mortalidad, aun con un ajuste respecto a las comorbilidades. Los efectos sistémicos de la COVID-19, en especial en el sistema cardiovascular, se han venido identificando de manera creciente (20). Concretamente, se ha observado la presencia del

SARS-CoV-2 en el interior de macrófagos, células endoteliales y pericitos (21,22), y un estudio reciente ha aportado evidencias indicativas de una replicación vírica aguda en el miocardio en la autopsia (23). En las manifestaciones cardíacas de arritmias, miocarditis y una disfunción VI de nueva aparición que se han descrito puede subyacer

TABLA 3 Factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC ingresados por COVID-19 tras el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox

	HR	IC del 95%	Valor de p	aHR	IC del 95%	Valor de p
Edad (por cada aumento de 5 años)	1,18	1,10–1,26	< 0,001	1,15	1,05–1,25	0,002
Mujeres	1,08	0,79–1,47	0,642	1,13	0,77–1,64	0,538
Raza						
Blancos (ref)	—	—	—	—	—	—
Negros	0,62	0,41–0,94	0,025	0,84	0,51–1,36	0,467
Hispanos/Latinos	0,76	0,50–1,14	0,179	1,10	0,69–1,75	0,679
Asiáticos	0,87	0,43–1,77	0,698	1,25	0,58–2,71	0,575
Otros	0,87	0,47–1,60	0,649	1,15	0,59–2,23	0,684
Desconocida	2,18	0,78–6,07	0,137	1,67	0,55–5,04	0,365
IMC (por cada aumento de 1 kg/m ²)	1,00	0,98–1,02	0,822	1,01	0,99–1,03	0,274
Hipertensión	0,82	0,50–1,34	0,432	1,05	0,61–1,82	0,860
Diabetes mellitus	0,75	0,55–1,03	0,071	1,02	0,70–1,50	0,915
FA/flúter	1,28	0,94–1,75	0,113	0,91	0,63–1,31	0,597
Enfermedad renal crónica	0,70	0,51–0,97	0,032	0,75	0,49–1,14	0,175
EPOC	1,28	0,90–1,81	0,164	1,09	0,74–1,60	0,676
Categoría de FEVI						
ICFEmr (ref)	—	—	—	—	—	—
ICFEr	1,68	0,82–3,43	0,157	1,44	0,67–3,11	0,347
ICFEc	1,98	1,00–3,92	0,049	1,54	0,74–3,22	0,250
Clase funcional III/IV de la NYHA	1,53	1,11–2,11	0,009	1,61	1,13–2,30	0,009
IMitral moderada/grave	1,65	1,13–2,40	0,009	1,62	1,04–2,51	0,033
Uso previo de inhibidores del SRAA	0,80	0,59–1,09	0,152	0,84	0,59–1,19	0,319
PA sistólica (por cada aumento de 10 mm Hg)	0,90	0,85–0,95	< 0,001	0,93	0,88–0,99	0,015
Frecuencia cardiaca, latidos/min (por cada aumento de 1 latido/min)	1,01	1,00–1,01	0,070	1,01	0,99–1,01	0,114
Saturación de O ₂ , % (por cada aumento de un 1%)	0,96	0,95–0,97	< 0,001	0,97	0,96–0,99	0,001
Linfocitos, % (por cada aumento de un 1%)	0,95	0,93–0,97	< 0,001	0,97	0,95–0,99	0,005
Creatinina, mg/dl (por cada aumento de 1 mg/dl)	1,00	0,95–1,04	0,946	1,04	0,98–1,11	0,191
BNP (por cada aumento de 100 pg/ml)	1,00	0,99–1,01	0,427	1,00	0,99–1,01	0,356
Troponina, ng/ml (por cada aumento de 1 ng/ml)	1,07	1,01–1,13	< 0,001	1,08	1,01–1,16	0,017

La **negrita** indica factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IC en la regresión de Cox multivariable.

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

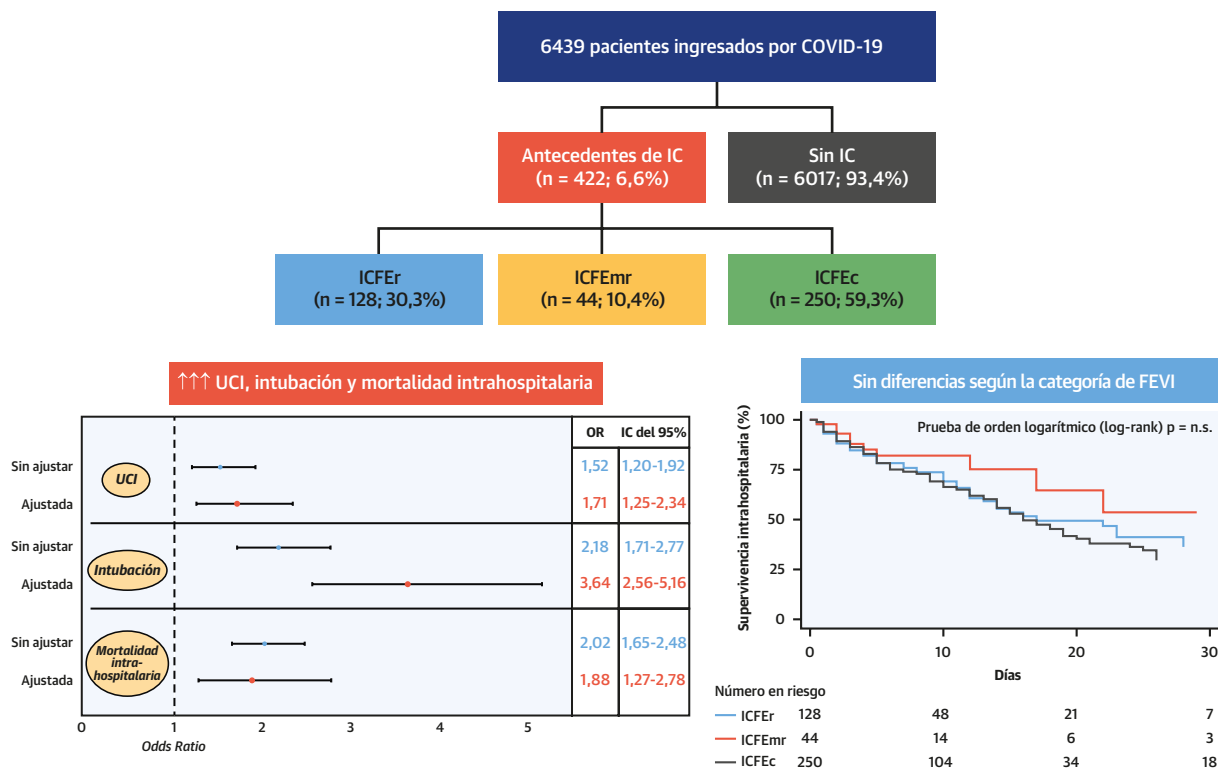
una inflamación diseminada, así como un aumento de la trombosis micro y macrovascular (20,22). Nuestro grupo ha mostrado anteriormente que el grado de lesión miocárdica, que se refleja en un aumento de las concentraciones de troponinas, está correlacionado con un riesgo creciente de mortalidad en el contexto de la COVID-19 (4). En el presente análisis observamos unas concentraciones medias de troponinas superiores en los pacientes con IC en comparación con los que no presentaban IC. Será preciso esclarecer mejor los mecanismos específicos que hacen que los pacientes con una IC preexistente sean más sensibles a las manifestaciones cardíacas nocivas y presentan luego un aumento de la mortalidad asociada a la infección por el SARS-CoV-2.

REPERCUSIÓN DE LA FEVI Y DE LOS ISRAA EN LOS PACIENTES CON IC HOSPITALIZADOS POR COVID-19. Tuvo especial interés observar la ausencia de diferencias en cuanto a la EM, la necesidad de UCI, intubación y ventilación mecánica, la insuficiencia renal aguda, la necesidad de diuréticos por vía intravenosa y la mortalidad en los pacientes con IC en función de la FEVI.

A pesar de la evidencia sustancial que apunta a unos resultados equivalentes en otros contextos, a menudo se considera que los pacientes con una ICFEc tienen un riesgo de mortalidad inferior al de los que presentan una ICFEr. El presente análisis se suma a este conjunto creciente de publicaciones médicas (24,25) que han mostrado unos resultados similares en los pacientes con ICFEc o con ICFEr, incluso en el contexto de la COVID-19 aguda. En cambio, nuestros resultados sí sugirieron que los pacientes con una ICFEmr podrían tener un mejor pronóstico ya que pueden constituir un fenotipo de IC diferenciado y de evolución más favorable (26,27).

De igual modo, en las fases iniciales de la pandemia, se pensó que los ISRAA comportaban un aumento del riesgo debido al incremento de expresión de la enzima de conversión de la angiotensina 2, facilitando por lo tanto un aumento de la entrada del virus en las células huésped (13,21,28). En los pacientes con IC, en especial los que presentan una FE reducida, los ISRAA constituyen la piedra angular esencial del tratamiento y, por consiguiente, la suspensión de su administración podría comportar

ILUSTRACIÓN CENTRAL Antecedentes de insuficiencia cardiaca y enfermedad por coronavirus-2019



Alvarez-Garcia, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(20):2334-48.

Los pacientes con una insuficiencia cardiaca (IC) preexistente tienen un riesgo de mortalidad de casi el doble y un riesgo de necesidad de ventilación mecánica de 3 veces el observado en los pacientes sin IC cuando son hospitalizados por la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19); no obstante, los resultados obtenidos en los diversos pacientes con IC fueron similares con independencia de su valor de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). **(Recuadro superior)** Diagrama CONSORT de la población del estudio. **(Abajo a la derecha)** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes hospitalizados por COVID-19, en función de la categoría de la FEVI. **(Abajo a la izquierda)** Gráfico de bosque («forest») del efecto de los antecedentes de IC en los resultados observados en los pacientes ingresados por COVID-19. IC = intervalo de confianza; ICFEmr = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia; ICFEc = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; HR = hazard ratio; UCI = unidad de cuidados intensivos.

efectos negativos a largo plazo. De manera coherente con lo indicado por artículos posteriores que refutaron los efectos adversos propuestos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina en el contexto de la COVID-19 (29,30), nuestro análisis mostró también una ausencia de asociación entre el empleo de iSRAA y los eventos adversos, pero lo hizo específicamente en la población de pacientes que obtenían el máximo beneficio del tratamiento con esos fármacos. En consecuencia, aportamos un nuevo respaldo al enfoque de continuar con el empleo de estas medicaciones que pueden salvar la vida en los pacientes con IC durante la pandemia de COVID-19.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS. El presente análisis de pacientes con IC que contrajeron la COVID-19 puede tener varias consecuencias clínicas. En primer lugar, la intensa asociación observada con un aumento del riesgo de necesidad de ventilación mecánica y un incremento del

riesgo de mortalidad puede ser útil en el triaje de los pacientes a su llegada al hospital. Además, teniendo en cuenta este aumento del riesgo, es preciso también tener la máxima precaución para evitar la exposición al virus de los pacientes con IC. Varios centros han descrito una reducción de las hospitalizaciones por IC durante la pandemia (31-34), y, en consecuencia, es posible que se produzca un aumento del empleo de la telemedicina y la telemonitorización en los pacientes en los lugares en los que la COVID-19 esté aumentando con intensidad (35-38). Serán necesarios nuevos estudios para conocer las repercusiones del uso de la telemedicina en la asistencia a largo plazo y los resultados clínicos observados en esa población. En los pacientes con una IC grave, tiene especial importancia ponderar el riesgo de exposición a la COVID-19 comparándolo con el beneficio aportado por los tratamientos que salvan vidas, como la asistencia circulatoria mecánica y el trasplante de corazón, y esto es algo que debe analizarse cuidadosamente caso por caso

(39). Por último, un conocimiento de los mecanismos que subyacen en el riesgo elevado de complicaciones y de mortalidad en los pacientes con IC lleva a plantear la cuestión de si deben usarse tratamientos específicos para combatir la infección aguda en la COVID-19 en función de los antecedentes de IC. Algunos estudios recientes han apuntado los posibles beneficios proporcionados por los corticosteroides y por la anticoagulación, así como por medicamentos antiviricos en el tratamiento de los casos más graves de COVID-19 (40-42). Dado que la inflamación es un fenómeno que subyace tanto en la IC crónica (43) como en la COVID-19 aguda, es posible que los fármacos antiinflamatorios sean especialmente eficaces para mitigar los eventos adversos en esa población. Esta y otras hipótesis justificarán la realización de nuevos estudios longitudinales de seguimiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, la utilización de los registros de historias clínicas electrónicas para la obtención de los datos a nivel de pacientes en una muestra de un tamaño tan grande estuvo sujeta a errores. Dado que los antecedentes de IC se identificaron con el empleo de los códigos de la CIE-9/10, es posible que algunos pacientes con antecedentes de IC no fueran clasificados correctamente. Sin embargo, en los pacientes en los que se identificó la existencia de antecedentes de IC, realizamos una verificación manual de la historia clínica, los datos clínicos y los resultados para confirmar la exactitud de la identificación. En segundo lugar, no fue posible determinar las causas de la muerte ni la tasa de reingresos en 30 días en el conjunto de toda la cohorte. Además, no pudimos identificar los reingresos en otros hospitales; no obstante, el *Mount Sinai Health System* es grande y tiene un amplio alcance en la ciudad de Nueva York, lo cual hace que sea más probable que se identificaran la mayor parte de las rehospitalizaciones. Por último, dado el reducido número de pacientes en los que se dispuso de exploraciones de ecocardiografía realizadas durante la hospitalización por COVID-19, los resultados relativos a las exploraciones de imagen deben interpretarse con precaución.

CONCLUSIONES

El antecedente de IC se asocia a un aumento de casi el doble del riesgo de muerte en los pacientes hospitalizados por COVID-19, aun con un ajuste respecto a otros factores pronósticos y de relevancia clínica. Es importante señalar que ni la categoría de la FEVI ni el tratamiento previo con iSRAA se asociaron a un peor pronóstico en los pacientes con IC y COVID-19. Si estos resultados se confirman en otras poblaciones, los antecedentes de IC

pueden ser útiles para orientar el triaje a la llegada de los pacientes al hospital y es posible que lleven a aplicar terapias agresivas en el tratamiento de la COVID-19.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

El Dr. Alvarez-Garcia ha recibido una beca de movilidad de la Fundación Privada Daniel Bravo Andreu (España). La Dr. Rivas-Lasarte ha recibido una beca de movilidad «Magda Heras» de la Sociedad Española de Cardiología (España). El Dr. Mitter ha recibido pagos personales de Abbott Laboratories, Cowen & Co. y la Heart Failure Society of America. El Dr. Nadkarni ha recibido subvenciones, pagos personales y apoyo no económico de Renalytix AI; ha recibido apoyo no económico de Pensieve Health; y ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Variant Bio, BioVie y GLG Consulting, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Fayad ha recibido subvenciones de Daiichi-Sankyo, Amgen, Bristol Myers Squibb y Siemens Healthineers; ha recibido pagos personales de Alexion, GlaxoSmithKline y Trained Therapeutix Discovery, sin relación con el trabajo presentado; y posee patentes licenciadas a Trained Therapeutix Discovery. El Dr. Lala ha recibido pagos personales de Zoll, 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.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Anuradha Lala, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: anu.lala@mountsinai.org. Twitter: [@_alvarezgarcia](https://twitter.com/_alvarezgarcia), [@dranulala](https://twitter.com/dranulala), [@mountsinaiheart](https://twitter.com/mountsinaiheart).

PERSPECTIVAS

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

Los pacientes con antecedentes de IC hospitalizados por COVID-19 afrontan un riesgo de necesidad de ventilación mecánica casi 3 veces superior y un riesgo de mortalidad doble, en comparación con los pacientes sin IC. Los resultados obtenidos en los pacientes con IC son independientes de la FEVI y del empleo de iSRAA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios estudios prospectivos para esclarecer los mecanismos que explican la asociación de la IC con los resultados adversos en los pacientes con COVID-19 y para identificar estrategias de tratamiento que mejoren su supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. John Hopkins University. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed July 29, 2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
4. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46.
5. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:628-9.
6. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17:1439-44.
7. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930-6.
8. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld JA, Jessup M. Considerations for heart failure care during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:681-91.
9. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
10. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020;41:1821-9.
11. Andersson C, Andersson C, Gerds T, et al. Incidence of new-onset and worsening heart failure before and after the COVID-19 epidemic lockdown in Denmark: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007274.
12. Jiménez-Blanco Bravo M, Cordero Pereda D, Sánchez Vega D, et al. Heart failure in the time of COVID-19. *Cardiology* 2020;145:481-4.
13. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382: 1653-9.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
15. Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data. 3rd Edition. New York: Wiley, 1991.
16. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052-9.
18. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020;41:2070-9.
19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
20. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5: 518-36.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
22. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100.
23. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020 July 27 [Epub ahead of print].
24. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:1770-80.
25. Shiga T, Suzuki A, Haruta S, et al. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail* 2019;6: 475-86.
26. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510-8.
27. Nadruz W, West E, Santos M, et al. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9: e002826.
28. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
29. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020;26:370.
30. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22: 941-56.
31. Cox ZL, Lai P, Lindenfeld JA. Decreases in acute heart failure hospitalizations during COVID-19. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1045-6.
32. Hall ME, Vaduganathan M, Khan MS, et al. Reductions in heart failure hospitalizations during the COVID-19 pandemic. *J Card Fail* 2020;26: 462-3.
33. McIlvennan CK, Allen LA, DeVore AD, Granger CB, Kaltenbach LA, Granger BB. Changes in care delivery for patients with heart failure during the COVID-19 pandemic: results of a multicenter survey. *J Card Fail* 2020;26:635-6.
34. Bromage DI, Cannata A, Rind IA, et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a heart failure unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail* 2020;22:978-84.
35. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, et al. Virtual visits for care of patients with heart failure in the era of COVID-19: a statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2020;26:448-56.
36. Abraham WT, Fiuzat M, Psotka MA, O'Connor CM. Heart failure collaborative statement on heart failure remote monitoring in the landscape of COVID-19 and social distancing. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:692-4.
37. Food and Drug Administration. Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health emergency (Revised). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-noninvasive-remote-monitoring-devices-used-support-patient-monitoring-during>. Accessed October 20, 2020.
38. Virani SA, Clarke B, Ducharme A, et al. Optimizing access to heart failure care in Canada during the COVID-19 pandemic. *Can J Cardiol* 2020; 36:1148-51.
39. Singhvi A, Barghash M, Lala A, et al. Challenges in heart transplantation during COVID-19: a single center experience. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:894-903.
40. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 July 17 [E-pub ahead of print].
41. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
42. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 May 20 [E-pub ahead of print].
43. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:1324-40.

PALABRAS CLAVE coronavirus, COVID-19, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección ventricular izquierda, resultado clínico, inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

COMENTARIO EDITORIAL

Insuficiencia cardíaca y COVID-19: una mala combinación



Gonzalo Pérez

Gonzalo Emanuel Pérez MTSAC, FSIAC*

Durante el último año, la infección por SARS-CoV2 ha afectado a millones de personas en todo el mundo. Aquellos pacientes con antecedentes cardiovasculares, como infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas o factores de riesgo cardiovascular, representan un subgrupo que posee peor evolución y pronóstico. (1-4)

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las comorbilidades más prevalentes en el mundo. Sólo en Estados Unidos, hay más de 6 millones de personas que conviven con la misma (5), motivo por el cual, conocer el impacto de esta enfermedad en pacientes afectados por el SARS-CoV-2 es de suma importancia; sin embargo, la información sobre el curso clínico de pacientes con COVID-19 y antecedentes de IC es muy escasa, y proviene del análisis global de “antecedentes cardiovasculares” en diferentes cohortes. (4)

El estudio de Álvarez-García y cols. recientemente publicado en el *Journal of The American College of Cardiology* (6) analizó los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca e infección por COVID-19, tomada de la red de hospitales Mount Sinai, en Nueva York. Evaluaron 6.439 pacientes de manera retrospectiva, de los cuales 422 (6.6%) tenían antecedente de insuficiencia cardíaca (IC), siendo la cohorte más grande publicada hasta el momento, ya que estudios previos han reportado <100 pacientes con antecedentes de IC (7).

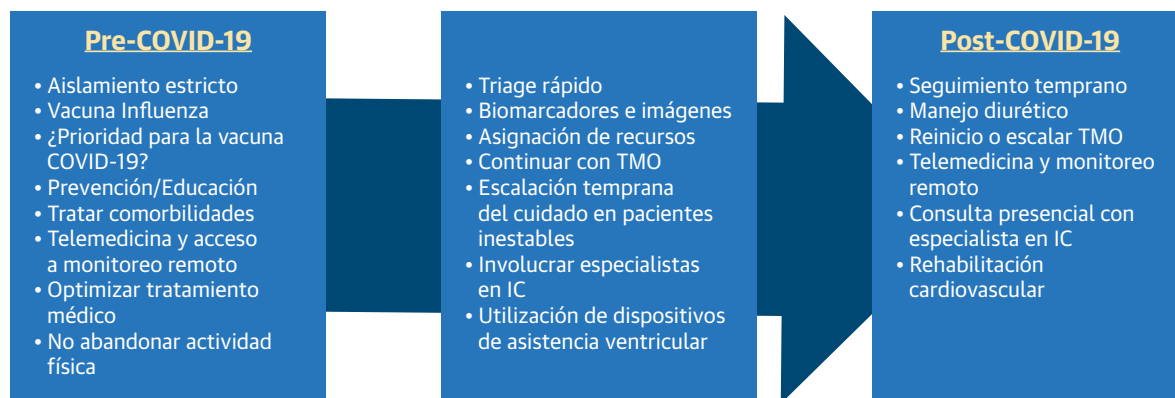
Encontraron una prevalencia de IC de 6.6% en pacientes afectados de COVID-19, similar a otros reportes en la misma región (8), mientras que en otros países, Shi y cols. describieron una prevalencia un poco menor (4%) (9), similar a lo publicado por Guo y cols. (10)

La mortalidad hospitalaria en pacientes con IC fue casi el doble que en aquellos sin IC (40% vs 24.9%, respectivamente; *odds ratio*: 2.02; IC 95% 1.65-2.48; $P<0.001$). Estos datos son concordantes a los publicados en otros registros que evaluaron comorbilidades cardiovasculares (11), aunque no hay datos de pacientes con antecedente de IC.

Por otro lado, este grupo tuvo mayor estancia hospitalaria, mayor probabilidad de requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), intubación y ventilación mecánica. Estos resultados en principio parecen tener lógica, ya que estos pacientes, en comparación con aquellos sin IC, eran más añosos, con mayor tasa de comorbilidades asociadas, y a su ingreso, presentaban en mayor proporción, signos clínicos de severidad. Sin embargo, en el análisis multivariado, los autores encontraron que el antecedente de IC fue un predictor independiente tanto de las variables demográficas y comorbilidades, como de los signos de severidad a su ingreso. Por lo tanto, el mecanismo por el cual la IC conduce a una evolución intrahospitalaria desfavorable permanece aún desconocido. Una explicación posible podría ser que la inmunidad reducida, la fragilidad generalizada, y la reducción de la capacidad hemodinámica de responder frente a infecciones severas tengan un rol importante, sumado a que también, en estos pacientes, los monocitos parecen producir más factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y menos interleukina 10 (IL-10), que en combinación con una respuesta inflamatoria sistémica diseminada asociada a la infección por COVID-19, requiere mejoría de la performance cardíaca y aumento del gasto cardíaco, algo que los pacientes con insuficiencia cardíaca no son capaces de generar (12).

Otro dato interesante resulta de la estratificación y comparación de estos pacientes según su fracción de eyección (FE) en reducida (ICFER=128 [30.3%]) (FE $\leq 40\%$), moderada (ICFEm=44 [10.4%]) (FE 41-49%), y preservada (ICFEp=250 [59.3%]) (FE $\geq 50\%$). Los autores no encontraron diferencias significativas en estancia hospitalaria, necesidad de UCI, intubación y ventilación mecánica, injuria renal aguda, shock, eventos tromboembólicos, arritmias o reingreso a 30 días, entre los diferentes subgrupos. La mortalidad fue similar entre los pacientes del grupo ICFEp e ICFER, en concordancia con la evidencia existente en pacientes sin COVID-19 (13). Sin embargo, en la interpretación de esos datos, es im-

FIGURA 1 Cuidado de pacientes con insuficiencia cardíaca pre, durante y post-COVID-19. Modificado de referencia 17.



TMO = tratamiento médico óptimo. IC = insuficiencia cardíaca

portante resaltar que, durante la hospitalización, sólo el 19% de estos pacientes se realizaron un ecocardiograma, y de ellos, casi el 20% tuvo empeoramiento ≥ 10 puntos en su función ventricular izquierda. Por lo tanto, no sabemos con certeza si los diferentes subgrupos tuvieron alguna modificación de su función ventricular al momento de la hospitalización, lo cual podría afectar estos resultados.

Un 30% de los pacientes con antecedentes de IC se encontraban bajo tratamiento con ISRAA, y en ellos no se encontraron diferencias en término de eventos hospitalarios en comparación con aquellos que no los tomaban. Estos resultados son concordantes con reportes previos (14,15), y refuerzan la recomendación de las principales sociedades de cardiología de no discontinuar la utilización de este tipo de fármacos. (16)

MENSAJES CLAVES

Los resultados del presente trabajo de Álvarez-García y cols. (6) nos deja varios mensajes. Por un lado, la prevalencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes con COVID-19 es poco menos del 7%, y en éstos, la mortalidad es casi dos veces mayor que en aquellos sin IC. El antecedente de IC *per se*, es predictor de mala evolución intrahospitalaria, independientemente de las comorbilidades y la severidad del cuadro clínico de ingreso del paciente. Ni la estratificación por fracción de eyección ni el tratamiento previo con ISRAA se asociaron a peor pronóstico intrahospitalario.

Estos datos son de suma importancia, ya que demuestran, que la insuficiencia cardíaca de manera aislada y no

el conjunto de comorbilidades cardiovasculares, es una entidad de riesgo para los pacientes con infección por SARS CoV-2. Si estos resultados son replicados en otros estudios, la identificación de estos pacientes podría ayudar a guiar decisiones terapéuticas como la internación y el tratamiento farmacológico agresivo en pacientes con COVID-19.

Por último, quisiera resaltar la necesidad de priorizar e intensificar los cuidados de estos pacientes, para poder optimizar el tratamiento médico, evitar el contagio y las hospitalizaciones, y asegurar su vacunación. Para ello, Panjraht G. y cols (17) proponen una interesante estrategia global de cuidados que van desde el período pre-COVID-19, pasando por la fase aguda infecciosa y llegando al período posterior al mismo (figura 1) que podría servir como guía en el seguimiento de estos pacientes.

Dentro de la misma, cabe mencionar a la telemedicina, que ha demostrado ser una alternativa válida en el control de estos pacientes en tiempos de pandemia (18).

En conclusión, el estudio de Álvarez-García y cols. (6) evidencia por primera vez que el antecedente de insuficiencia cardíaca es un predictor de mala evolución intrahospitalaria en pacientes afectados por SARS CoV-2, independientemente de las comorbilidades asociadas y el cuadro clínico del paciente. Es necesario la realización de más estudios para confirmar estos resultados y así desarrollar estrategias de tratamientos acordes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gonzalo E. Pérez, Av. Maipú 1660, Olivos, Buenos Aires, Argentina (B1602). Correo electrónico: gonzalezperez@gmail.com. Twitter: @gonzalezperez

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069
2. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020;41:145-151
3. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis* 2020; doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7)
4. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J* 2020;41:1821-9. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-596. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
6. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2334-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>
7. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1274-1280. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> [Epub ahead of print].
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017> [Epub ahead of print].
11. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020; 180(11):1436-1446. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
12. Ng TM, Toews ML (2016) Impaired norepinephrine regulation of monocyte inflammatory cytokine balance in heart failure. *World J Cardiol* 8(10):584-589 doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i10.584>
13. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et.al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Am Coll Cardiol* 2017;70:2476-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
14. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2441-2448. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
15. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online May 05, 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855>
16. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020; 26:370. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.013>
17. Panjraht GS, Krepp J, COVID-19 and Heart Failure: Harsh Reality of Pre-Existing Conditions. *J Am Coll Cardiol* 2020 Nov 17;76(20):2349-2351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.588>
18. Nogueira MA, Ferreira F, Raposo AF, et al. Impact of telemedicine on the management of heart failure patients during coronavirus disease 2019 pandemic. *ESC Heart Failure* (2021) Feb 9. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13157> Online ahead of print

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Incorporación de la calcificación coronaria a la evaluación pre-test de la probabilidad de enfermedad coronaria



Simon Winther, MD, PhD,^a Samuel Emil Schmidt, MSc, PhD,^b Thomas Mayrhofer, PhD,^{c,d}
Hans Erik Bøtker, MD, DMSc, PhD,^e Udo Hoffmann, MD, MPH,^c Pamela S. Douglas, MD,^f William Wijns, MD, PhD,^{g,h}
Jeroen Bax, MD, PhD,ⁱ Louise Nissen, MD, PhD,^a Vibeke Lynggaard, PhD,^a Jens Juel Christiansen, MD, PhD,^j
Antti Saraste, MD, PhD,^{k,l} Morten Bøttcher, MD, PhD,^a Juhani Knuuti, MD, PhD^{k,l}

RESUMEN

ANTECEDENTES La prevalencia de la enfermedad coronaria (EC) obstructiva en los pacientes sintomáticos que son remitidos para un estudio diagnóstico ha disminuido, y ello hace que sea conveniente optimizar estrategias diagnósticas individualizadas.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue presentar una herramienta sencilla y aplicable clínicamente que permite calcular la probabilidad de una EC obstructiva combinando un modelo de probabilidad pre-test (PPT) (método de Diamond-Forrester con el empleo del sexo, la edad y los síntomas) con los factores de riesgo clínicos y la puntuación de calcio arterial coronario (CACS).

MÉTODOS La nueva herramienta se desarrolló en una cohorte de pacientes sintomáticos (n = 41.177) remitidos para un estudio diagnóstico. La verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo (VC-FR) se calculó mediante la PPT y los factores de riesgo, mientras que la verosimilitud clínica ponderada según la CACS (VC-CACS) añadió a ello la CACS. Los 2 modelos de cálculo se validaron en cohortes de Europa y de Norteamérica (n = 15.411) y se compararon con una tabla de PPT recientemente actualizada.

RESULTADOS Los modelos de VC-FR y de VC-CACS predijeron la prevalencia de la EC obstructiva con mayor exactitud en las cohortes de validación que el modelo de PPT, y aumentaron notablemente el área bajo las curvas de características operativas del receptor de la EC obstructiva: para el modelo de PPT, 72 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 71 a 74); para el modelo VC-FR, 75 (IC del 95%: 74 a 76); y para el modelo VC-CACS, 85 (IC del 95%: 84 a 86). En total, un 38% de los pacientes del grupo de VC-FR y un 54% de los del grupo de VC-CACS se clasificaron como pacientes con una verosimilitud clínica baja de EC, en comparación con el 11% de los del modelo de PPT.

CONCLUSIONES Una herramienta sencilla basada en los factores de riesgo y la VC-CACS permite una mejor predicción y discriminación de los pacientes con sospecha de una EC obstructiva. La herramienta hace posible una reclasificación de pacientes en la categoría de baja verosimilitud de EC, en los que no es necesario realizar otras pruebas. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2421-32) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



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

Del ^aDepartment of Cardiology, Gødstrup Hospital, Herning, Dinamarca; ^bDepartment of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca; ^cCardiovascular Imaging Research Center, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^dSchool of Business Studies, Stralsund University of Applied Sciences, Stralsund, Alemania; ^eDepartment of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^fDuke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; ^gLambe Institute for Translational Medicine, National University of Ireland, Galway, Irlanda; ^hCÚRAM, National University of Ireland, Galway, Irlanda; ⁱDepartment of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; ^jDepartment of Medicine, Gødstrup Hospital, Herning, Dinamarca; ^kHeart Center, Turku University Hospital, Turku, Finlandia; y ^lTurku PET Centre, Turku University Hospital, University of Turku, Turku, Finlandia.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****angio-TC** = angiografía de tomografía computarizada**AUC** = área bajo la curva de características operativas del receptor**CACS** = puntuación de calcio arterial coronario**CI** = coronariografía invasiva**EC** = enfermedad coronaria**ESC** = Sociedad Europea de Cardiología**IC** = intervalo de confianza**MRN** = mejora de reclasificación neta**PPT** = probabilidad pre-test**VC-CACS** = verosimilitud clínica ponderada según la puntuación de calcio arterial coronario**VC-FR** = verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo

El cálculo de la probabilidad de enfermedad en los pacientes con síntomas «estables» que sugieren una enfermedad coronaria (EC) obstructiva, es decir, síndromes coronarios crónicos, constituye un reto frecuente en medicina clínica. Aproximadamente un 1% del total de contactos de pacientes con médicos generales está relacionado con una molestia torácica y, por consiguiente, se realizan millones de pruebas diagnósticas en todo el mundo (1).

Tanto las guías europeas como las estadounidenses han recomendado tradicionalmente calcular la probabilidad pre-test (PPT) de la EC basándose en el método clásico de Diamond-Forrester basado en el empleo del sexo, la edad y el tipo de molestias torácicas (2,3). La información se emplea para orientar las pruebas diagnósticas y el tratamiento clínico. Estudios recientes han mostrado que la prevalencia de

la EC obstructiva es inferior a la que han indicado los modelos previos de PPT y han descrito un bajo rendimiento diagnóstico de los métodos diagnósticos actualmente utilizados (4-6). Así pues, se hace necesario disponer de un método más personalizado para calcular la probabilidad de la enfermedad.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sugerido recientemente un nuevo concepto de verosimilitud clínica de EC basado en una evaluación más completa de la probabilidad de EC (2). El cálculo de la verosimilitud clínica puede obtenerse a partir de modelos de PPT que incorporan los factores de riesgo cardiovasculares y las puntuaciones de calcio arterial coronario (CACS) derivadas de la tomografía computarizada que se asocian a la EC obstructiva. Sin embargo, en la guía reciente de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos se reconocía como «laguna de evidencia» la falta de una herramienta clínicamente viable y validada para calcular la verosimilitud clínica de EC (2).

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar una herramienta sencilla y clínicamente útil para el cálculo individual de la probabilidad de EC obstructiva en pacientes sintomáticos en los que hay una sospecha de la enfermedad.

MÉTODOS**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DISEÑO DEL ESTUDIO.** En este estudio se utilizaron 4 cohortes grandes de

pacientes con síntomas que sugerían una EC obstructiva y que fueron remitidos para un estudio diagnóstico no invasivo con el empleo de angiografía por tomografía computarizada (angio-TC). Todos los pacientes incluidos eran pacientes sin un diagnóstico previo de EC. Elaboramos los modelos para estimar la verosimilitud clínica de EC con el empleo de una cohorte amplia de desarrollo, y luego se validaron los modelos en 3 cohortes distintas de pacientes y se compararon con el modelo de PPT basado en el método de Diamond-Forrester (sexo, edad y síntomas) recomendado por la guía de la ESC de 2019.

COHORTE DE DESARROLLO. La cohorte de desarrollo la formaron pacientes (n = 41.177) en los que se realizó por primera vez una angio-TC entre 2008 y 2017 en los 13 hospitales de la región occidental de Dinamarca (área de prestación de servicio de 3,3 millones de personas; el 55% de la población total de Dinamarca) (7). Todos los pacientes estaban registrados en la base de datos clínica poblacional regional obligatoria de Dinamarca, el *Western Denmark Heart Registry* (WDHR). El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos de Dinamarca. La información utilizada se basa en la evaluación clínica e incluye datos relativos a los factores de riesgo cardíacos y los síntomas existentes en el momento de la remisión del paciente para una angio-TC coronaria. El registro WDHR contiene también información sobre los resultados de la angio-TC coronaria y todas las coronariografías invasivas (CI) posteriores.

COHORTES DE VALIDACIÓN. Se llevó a cabo una validación de la cronología con el empleo de los datos del WDHR en los pacientes a los que se practicó por primera vez una angio-TC entre enero de 2018 y agosto de 2019 (n = 9383).

El modelo se validó también en el estudio Dan-NICAD (*Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease*), que fue un ensayo de cohorte realizado en 2 centros, con la inclusión de pacientes consecutivos remitidos para una angio-TC (n = 1675) entre los años 2014 y 2016 (8,9). En todos los pacientes se realizó una entrevista estructurada para evaluar los factores de riesgo cardíacos y los síntomas antes de la prueba diagnóstica. En los pacientes con sospecha de EC obstructiva en la angio-TC coronaria (n = 392) se realizó luego también una CI con reserva fraccional de flujo condicional. El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos de Dinamarca y por el Comité Regional Central de Ética de Investigación en Salud de Dinamarca.

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 1 de julio de 2020; original revisado recibido el 16 de septiembre de 2020, aceptado el 18 de septiembre de 2020.

Por último, el modelo se validó en el estudio PROMISE (*Prospective Multi-center Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*) (10,11). Este ensayo aleatorizado se llevó a cabo en Norteamérica en 193 centros, entre los años 2010 y 2013 y se incluyó en él a pacientes ambulatorios sintomáticos, de riesgo bajo o intermedio, a los que no se había diagnosticado anteriormente una EC y cuyos médicos consideraban que era necesario un estudio cardiovascular no invasivo no urgente para evaluar la sospecha de EC. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación interno local o central de cada centro participante. La cohorte de validación de ese estudio la formaron tan solo los pacientes incluidos en la asignación aleatoria en los que se realizó una angio-TC coronaria con resultados interpretables ($n = 4403$). La CI posterior se llevó a cabo si los médicos locales la consideraban necesaria.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES. Las variables básicas fueron el sexo, la edad y el tipo de síntomas en el momento de la remisión del paciente. El dolor torácico típico se definió como una molestia opresiva en el tórax o el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, provocada por el ejercicio o la tensión emocional y aliviada por el reposo o la nitroglicerina. El dolor torácico atípico se definió como la presencia de 2 de los criterios antes mencionados. Si se daba solo 1 o ninguno de los criterios, los síntomas de dolor torácico se clasificaban como un dolor torácico no anginoso. La disnea se definió por la presencia de disnea de esfuerzo como síntoma principal.

Los factores de riesgo incluidos en el análisis fueron los siguientes: antecedentes familiares de EC, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, diabetes, filtración glomerular reducida e índice de masa corporal elevado. El tabaquismo se definió por un tabaquismo actual o por la existencia de antecedentes de tabaquismo. La presencia de dislipidemia, hipertensión y diabetes la establecieron los médicos locales o el hecho de estar recibiendo tratamiento para esos trastornos. Los antecedentes familiares de EC se definieron por la existencia de 1 o varios familiares próximos con signos tempranos de EC (definidos en el registro WDHR y en el ensayo Dan-NICAD como varones de edad < 55 años y mujeres de edad < 65 años y en el ensayo PROMISE como hombres y mujeres de edad < 55 años).

PATRÓN DE REFERENCIA PARA LA EC OBSTRUCTIVA. El patrón de referencia para la EC obstructiva en las cohortes de desarrollo y de validación del registro WDHR se definió como una estenosis del diámetro $\geq 50\%$ en la CI realizada en un plazo de 120 días tras la angio-TC coronaria.

En las cohortes de validación del ensayo Dan-NICAD y del ensayo PROMISE, la EC obstructiva se definió según la definición de mayor pertinencia clínica de la EC obstructiva en función de las pruebas realizadas en los ensayos. En la cohorte del ensayo Dan-NICAD, en todos los pacien-

tes con una sospecha de estenosis del diámetro del 50% en la angio-TC se realizó también una CI. La EC obstructiva se definió en la CI por una reserva fraccional de flujo $< 0,80$ o una estenosis del diámetro visual de $\geq 90\%$. En la cohorte del ensayo PROMISE, la CI no se realizó en todos los pacientes con sospecha de estenosis en el centro que interpretó la angio-TC. Por consiguiente, la EC obstructiva se definió como una estenosis del diámetro $\geq 50\%$ en la CI o un análisis de la angio-TC en el laboratorio central si no se había realizado una CI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los nuevos modelos de verosimilitud clínica se desarrollaron según las recomendaciones previas (12,13). Utilizamos un análisis de regresión y el programa informático de aprendizaje automático avanzado XGBoosting, módulo Python versión 0.90 (XGBoost, University of Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos). A continuación se simplificaron los modelos con el empleo de argumentos estadísticos tal como se presenta en el [Suplemento, apéndice \(Suplemento, tablas 1 y 2, Suplemento, figuras 1 y 2\)](#). Los modelos de verosimilitud clínica se desarrollaron en la cohorte de desarrollo y luego se validaron. Se elaboró un módulo adicional incorporable a programas informáticos de estadística comerciales para el cálculo de los nuevos modelos ([Suplemento, tabla 3](#)).

Los modelos de verosimilitud clínica se compararon con el modelo de PPT basado en el enfoque de Diamond-Forrester, que incluía el sexo, la edad y el tipo de síntomas, y se calculó según el modelo basado en la tabla actualizada recomendado en 2019 por la ESC (2). Además, se compararon los modelos de verosimilitud clínica con los 3 modelos del consorcio de EC más avanzados que requieren un cálculo *online* (14). Los 3 modelos del consorcio de EC fueron los siguientes: 1) un «modelo básico» que es otra recalibración del método de Diamond-Forrester; 2) un «modelo clínico» que amplía el modelo básico con factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo; y por último 3) un «modelo clínico + CACS», que incluía la CACS en el modelo clínico.

La discriminación se evaluó con el empleo del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC) y la mejora de reclasificación neta (MRN). Los valores de AUC se compararon con el algoritmo de DeLong. Se realizó un análisis de sensibilidad para calcular la repercusión de los criterios diagnósticos de la EC obstructiva. Se realizó también un análisis de sensibilidad en cuanto a los estratos de edad y sexo y en cuanto a los pacientes caucásicos y no caucásicos en el ensayo PROMISE.

RESULTADOS

Las características iniciales y los resultados de las pruebas diagnósticas en las cohortes de desarrollo y de validación se muestran en la [tabla 1](#), y los datos estratificados

de los pacientes con y sin una estenosis obstructiva en cada una de las 4 cohortes se presentan en el [Suplemento, tabla 4](#).

Se diagnosticó una EC obstructiva en un 8,8% y un 10,1% de los pacientes de las cohortes de desarrollo y de validación, respectivamente. Estos valores eran inferiores a la prevalencia (15,4%) predicha con el empleo de las tablas de PPT según el sexo, la edad y los síntomas. En el [Suplemento, figura 3](#) se muestra el número de pacien-

tes y la prevalencia observada de EC obstructiva en los subgrupos de pacientes de las 4 cohortes por separado.

MODELO DE LA VEROSIMILITUD CLÍNICA PONDERADA SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO. Identificamos los factores de riesgo que tenían alguna repercusión en la prevalencia observada de la EC obstructiva utilizando diferentes modelos de aprendizaje automático ([Suplemento, figura 1](#)). Mediante la inclusión jerarquizada de los diversos factores de riesgo en el modelo básico basado en la edad, el sexo y los síntomas, tan solo los antecedentes familiares, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes aumentaron la capacidad de discriminación del modelo ([Suplemento, tablas 1 y 2](#)). La repercusión de cada uno de los factores de riesgo individuales en la prevalencia observada de EC obstructiva fue de carácter incremental y de una magnitud similar, de tal manera que al aumentar el número de factores de riesgo aumentaba también la prevalencia observada de EC obstructiva en los diversos grupos de sexo, edad y sintomatología ([Suplemento, figuras 4 y 5](#)). En los pacientes con 2 a 3 factores de riesgo, la prevalencia de la EC obstructiva fue próxima a la del modelo de PPT basado tan solo en el sexo, la edad y los síntomas. En cambio, en los pacientes con 0 o 1 factores de riesgo, la prevalencia de la EC fue más baja, y en los pacientes con 4 o 5 factores de riesgo, la prevalencia fue mayor que la calculada con el modelo de PPT ([figura 1](#)).

Con el empleo de las categorías de factores de riesgo (0 a 1, 2 a 3, o 4 a 5) en un modelo de regresión logística con el sexo, la edad y los síntomas, elaboramos un modelo simple de verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo (VC-FR) ([ilustración central, Suplemento, tabla 3](#)). La distribución de los pacientes y la prevalencia de la EC en los modelos de PPT y de VC-FR en las cohortes de desarrollo y de validación se muestran en la [figura 2](#). La calibración del modelo de VC-FR fue superior a la del modelo de PPT ([Suplemento, figuras 6 y 7](#)).

El rendimiento diagnóstico del modelo de VC-FR fue similar al del modelo de aprendizaje automático avanzado en la cohorte de desarrollo ([Suplemento, tabla 1](#)). El AUC del modelo de VC-FR en la cohorte de validación fue de 74,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 73,7 a 76,1), lo cual era superior al AUC obtenida en el modelo de PPT (72,3; IC del 95%: 71,0 a 73,6) ([figura 3](#)).

En total, hubo un 27,3% más de pacientes de la cohorte de validación que se encontraban por debajo del valor de corte del 5% para la predicción de una EC obstructiva cuando se aplicó el modelo de VC-FR en comparación con el modelo de PPT: 5919 (38,4%) pacientes frente a 1708 (11,1%) pacientes, respectivamente. En la [figura 3](#) y el [Suplemento, figura 8](#), se presentan las variables de rendimiento diagnóstico. Las razones de verosimilitud positiva y negativa fueron de 1,51 (IC del 95%: 1,48 a 1,55) y 0,27 (IC del 95%: 0,24 a 0,31) para el valor de corte del 5%,

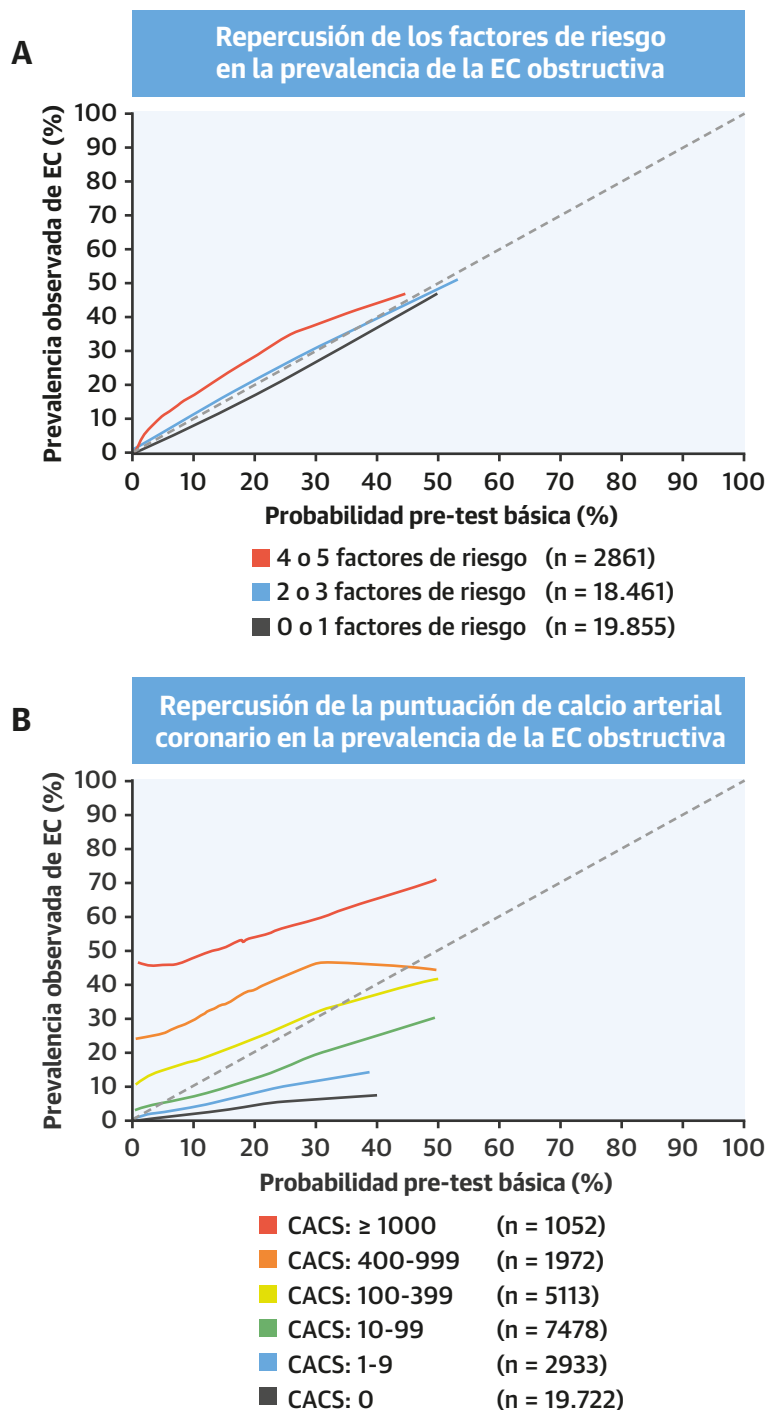
TABLA 1 Características demográficas de los pacientes y resultados de la prueba diagnóstica

	Cohorte de desarrollo (n = 41.177)	Cohortes de validación (n = 15.411)
Características		
Hombres	18.771 (45,6)	7522 (48,8)
Edad	57,0 ± 11,4	59,2 ± 10,6
< 40 años	2882 (7,0)	552 (3,6)
40–< 50 años	8159 (19,8)	2165 (14,0)
50–< 60 años	12.893 (31,3)	5367 (34,8)
60–< 70 años	11.958 (29,0)	4878 (31,7)
≥ 70 años	5285 (12,8)	2448 (15,9)
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,7 ± 4,4	28,2 ± 5,3
Factores de riesgo y síntomas		
Antecedentes familiares de EC temprana	16.459 (40,0)	5703 (37,0)
Tabaquismo		
Nunca ha fumado	16.200 (39,4)	6402 (41,5)
Exfumador	13.376 (32,5)	4978 (32,3)
Fumador activo	8617 (20,9)	2730 (17,7)
Dislipidemia	12.126 (29,5)	6119 (39,7)
Hipertensión	14.481 (35,2)	6906 (44,8)
Diabetes	2728 (6,6)	1815 (11,8)
FGe, ml/min/1,73 m ² *	87 (77–99)	85,4 ± 16,5
Síntomas cardíacos al remitir al paciente		
Dolor torácico típico	4946 (12,0)	2220 (14,4)
Dolor torácico atípico	19.619 (47,7)	8756 (56,8)
Dolor torácico inespecífico	13.503 (32,8)	3152 (20,5)
Disnea	3109 (7,6)	1282 (8,3)
Puntuación de calcio arterial coronario	0 (0–69)	8 (0–119)
0	19.722 (47,9)	6072 (39,4)
1–9	2933 (7,1)	1260 (8,2)
10–99	7478 (18,2)	3150 (20,4)
100–399	5113 (12,4)	2256 (14,6)
400–999	19.724 (8)	1133 (7,4)
≥ 1000	1052 (2,6)	548 (3,6)
Gravedad de la enfermedad según la coronariografía de tomografía computarizada		
EC no obstructiva	32.651 (79,3)	11.931 (77,4)
Sospecha de EC obstructiva†	10.015 (20,7)	3479 (22,6)
Coronariografía invasiva		
Realizada	9230 (16,3)	2291 (14,9)
EC obstructiva†	3222 (7,8)	1569 (10,2)
Revascularización	2460 (6,0)	1068 (6,9)
Intervención coronaria percutánea	1903 (4,7)	823 (5,3)
Cirugía de bypass arterial coronario	557 (1,4)	234 (1,5)

Los valores corresponden a n (%), media ± DE o mediana (rango intercuartílico). * La FGe se calcula mediante la ecuación de la creatinina de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.† Véase la definición de la EC obstructiva en el apartado de Métodos.

EC = enfermedad coronaria; FGe = filtración glomerular estimada.

FIGURA 1 Repercusión de los factores de riesgo y de la CACS en la prevalencia de la EC obstructiva

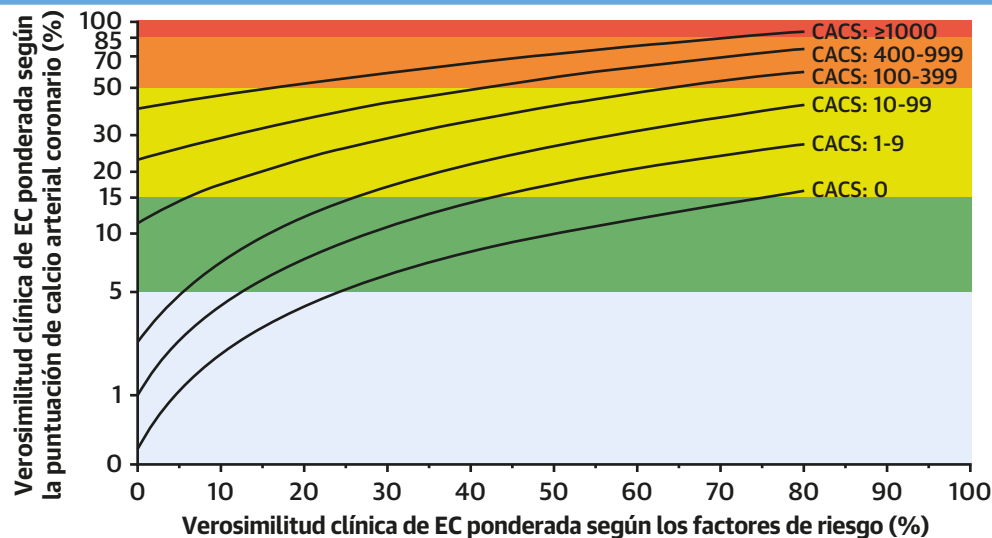


(A) El número de factores de riesgo tiene una influencia en la prevalencia observada de enfermedad coronaria (EC) en todas las categorías de probabilidad pre-test pero su máxima repercusión relativa se da en las categorías de probabilidad pre-test baja. Los factores de riesgo incluidos en el modelo son los antecedentes familiares de una EC temprana, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes. (B) La puntuación de calcio arterial coronario (CACS) tiene una influencia importante en la prevalencia observada de EC en todas las categorías de probabilidad pre-test. La **línea a trazos** corresponde a la calibración ideal para el modelo básico de probabilidad pre-test estimado a partir de un modelo ajustado basado en la edad, el sexo y el tipo de síntomas. El gráfico se basa en los datos de la cohorte de desarrollo (n = 41.177).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cálculo de la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva**A** Verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo

Número de factores de riesgo	Dolor no anginoso						Angina atípica o disnea						Angina típica					
	Mujeres			Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres			Hombres		
	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5
Edad: 30-39	0	1	2	1	2	5	0	1	3	2	4	8	2	5	10	9	14	22
Edad: 40-49	1	1	3	2	4	8	1	2	5	3	6	12	4	7	12	14	20	27
Edad: 50-59	1	2	5	4	7	12	2	3	7	6	11	17	6	10	15	21	27	33
Edad: 60-69	2	4	7	8	12	17	3	6	11	12	17	25	10	14	19	32	35	39
Edad: 70-80	4	7	11	15	19	24	6	10	16	22	27	34	16	19	23	44	44	45

Factores de riesgo: antecedentes familiares, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, diabetes

B Verosimilitud clínica ponderada según la puntuación de calcio arterial coronario

Winther, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(21):2421-32.

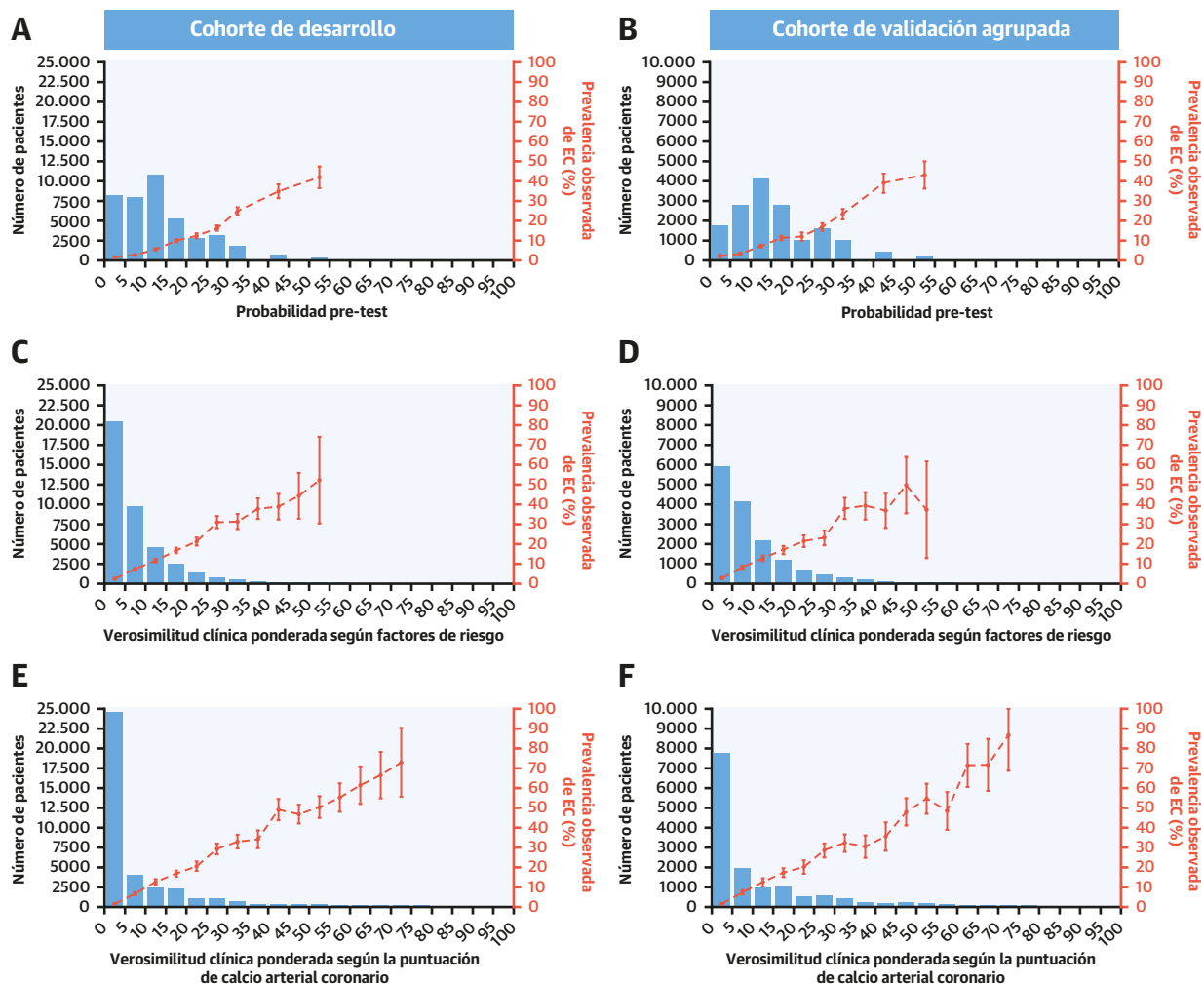
Probabilidad clínica de enfermedad coronaria (EC) obstructiva en función de la edad, el sexo, el tipo de síntomas, (A) el número de factores de riesgo y (B) la puntuación de calcio arterial coronario (CACS). Los valores indicados corresponden a las estimaciones para los pacientes de 35, 45, 55, 65 y 75 años de edad. El dolor torácico típico se definió por lo siguiente: 1) molestia opresiva en el tórax, cuello, mandíbula, hombro o brazo, que 2) es provocada por el esfuerzo o la tensión emocional; y 3) se alivia con el reposo o la nitroglicerina en un plazo de 5 min. El dolor torácico atípico se definió como la presencia de 2 de los criterios antes mencionados. Si se daba 1 o ninguno de los criterios, los síntomas se clasificaban como un dolor torácico no anginoso. La disnea se definió por la presencia de disnea de esfuerzo como síntoma principal.

respectivamente. Las tablas de MRN mostraron una re-clasificación sustancial de los pacientes a la categoría de baja verosimilitud de EC, en comparación con el modelo de PPT (Suplemento, tabla 5).

MODELO DE PPT CON PONDERACIÓN SEGÚN LA CACS. La prevalencia de la EC obstructiva aumentaba

con el aumento de la CACS en todas las categorías de pacientes del modelo de PPT básico (figura 1B). De igual modo, la prevalencia de la EC obstructiva aumentaba en todas las categorías de VC-FR con el aumento de la CACS, y esto se observó de manera uniforme en los diversos estratos de sexo y edad (Suplemento, figura 8).

FIGURA 2 Número de pacientes y prevalencia observada de EC en las diversas categorías en los 3 modelos en las cohortes de desarrollo y de validación



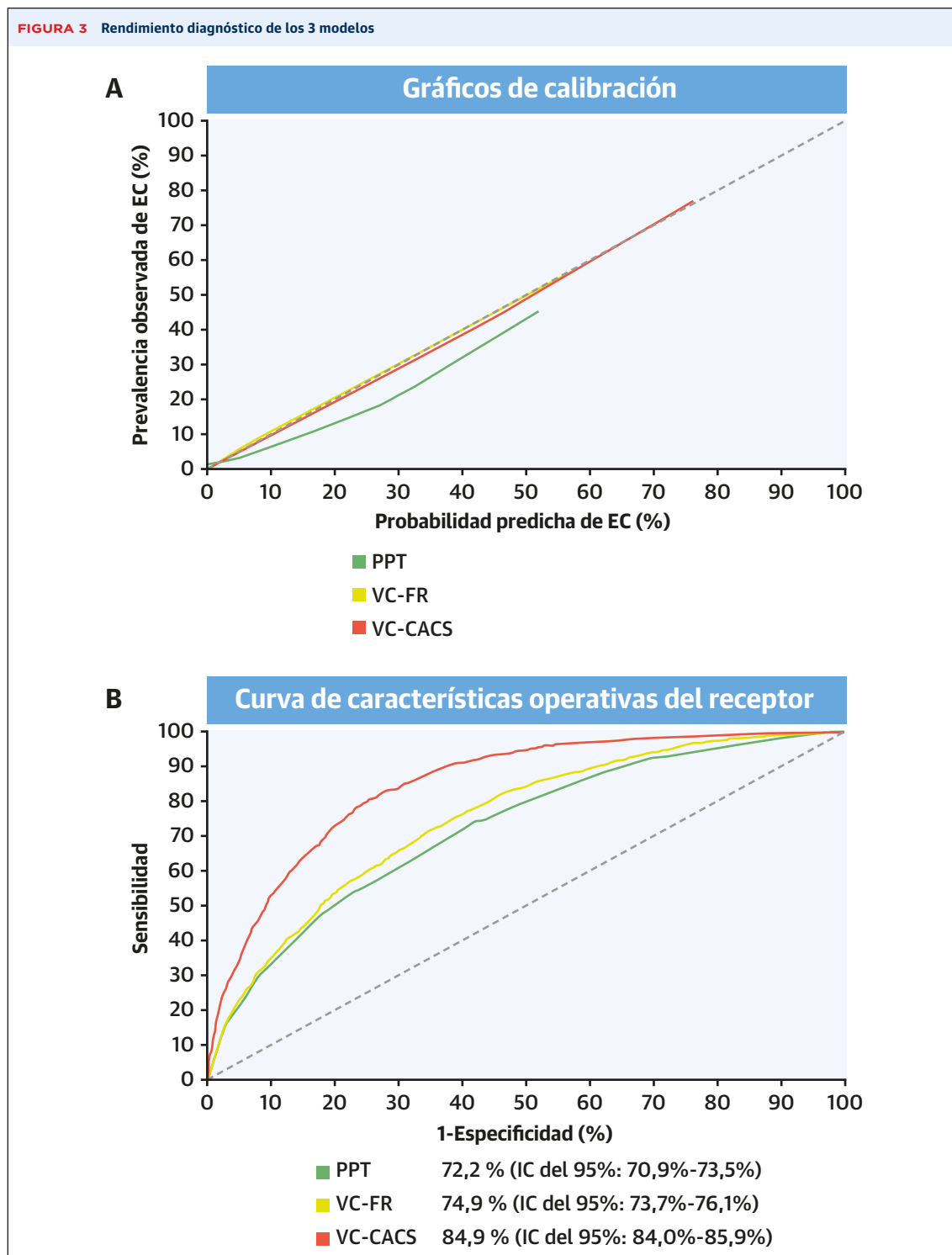
El número de pacientes (columnas) y la prevalencia de EC e intervalos de confianza del 95% (línea roja) para (A, B) los modelos de probabilidad pre-test y (C, D) los modelos de verosimilitud con ponderación según los factores de riesgo y (E, F) con ponderación según la CACS en las cohortes de desarrollo (n = 41.177) y de validación (n = 15.411). Las figuras muestran que los 2 nuevos modelos reclasifican a más pacientes en la categoría de baja verosimilitud de EC y que la prevalencia observada de EC se mantiene en valores muy bajos en esas categorías. Es importante señalar que el rendimiento del modelo de verosimilitud clínica es estable en la cohorte de validación. Los intervalos de confianza se muestran tan solo en los grupos con >10 pacientes. Abreviaturas como en la [figura 1](#).

Dado que la repercusión de los factores de riesgo en el modelo de la CACS era limitada ([Suplemento, tabla 1B](#)), combinamos el modelo de ponderación según los factores de riesgo y los subgrupos de CACS en un modelo de regresión lineal para desarrollar el modelo de verosimilitud clínica con ponderación según la CACS (VC-CACS) ([ilustración central](#)). En la [figura 2B](#) se muestra la distribución de los pacientes según el modelo de VC-CACS. La calibración del modelo de VC-CACS fue excelente en las cohortes de validación ([figura 3](#), [Suplemento, figuras 6 y 7](#)).

El rendimiento diagnóstico del modelo de VC-CACS (AUC: 87,5%; IC del 95%: 86,6 a 88,3) fue similar al del modelo de aprendizaje automático avanzado (AUC: 86,8%; IC del 95%: 85,9 a 87,6) en la cohorte de desarro-

llo ([Suplemento, tabla 1B](#)). El AUC del modelo de VC-CACS en la cohorte de validación fue de 84,9 (IC del 95%: 84,0 a 85,9), lo cual era superior a los valores de AUC de los modelos de PPT y de VC-FR ([figura 3](#)).

Hubo un número sustancialmente superior de pacientes (n = 7801, 54,1%) de la cohorte de validación que estaban por debajo del valor de corte del 5% para la predicción de la presencia de una EC obstructiva cuando se aplicó el modelo de VC-CACS en comparación con lo observado al aplicar los modelos de PPT y de VC-FR. Las variables de rendimiento diagnóstico se muestran en la [figura 3](#), y los gráficos de sensibilidad y especificidad se presentan en el [Suplemento, figura 9](#). Las razones de verosimilitud positiva y negativa del modelo de VC-CACS con un valor de corte del

FIGURA 3 Rendimiento diagnóstico de los 3 modelos

Continúa en la página siguiente

5% fueron de 2,25 (IC del 95%: 2,19 a 2,31) y 0,14 (IC del 95%: 0,12 a 0,17), respectivamente. Las tablas de MRN mostraron una reclasificación sustancial de los pacientes a la categoría de baja verosimilitud de EC, en comparación con el modelo de VC-FR ([Suplemento, tabla 6](#)).

En el [Suplemento, figuras 6 y 7](#) se presenta el rendimiento de los modelos de VC-FR y de VC-CACS en comparación con los modelos de la puntuación de Diamond-Forrester actualizada y de consorcio de EC avanzado, en las cohortes de validación.

FIGURA 3 Continuación



Parámetros de rendimiento diagnóstico de la EC obstructiva en las cohortes de validación agrupadas (n = 15.411) para los 3 modelos, es decir, modelo de probabilidad pre-test (PPT), modelo de verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo (VC-FR) y modelo de verosimilitud clínica ponderada según la CACS (VC-CACS). (A) Los gráficos de calibración muestran una buena calibración de los nuevos modelos de verosimilitud clínica. (B) Las curvas de características operativas del receptor muestran que la discriminación aumenta en los dos nuevos modelos de verosimilitud clínica pero lo hace de manera más sustancial cuando se incluye la CACS en el modelo. (C) La distribución de los pacientes según los valores de corte de la verosimilitud clínica y la correspondiente prevalencia de la EC obstructiva ponen de relieve la capacidad de reclasificación que tienen los modelos. (D) La exactitud diagnóstica evaluada con la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo con un valor de corte para la verosimilitud clínica del 5% evidenció que el valor predictivo negativo continúa siendo muy alto a pesar de una pequeña disminución de la sensibilidad total. IC = intervalo de confianza.

El análisis de sensibilidad puso de relieve que una definición modulada de la variable de valoración en la cohorte de desarrollo tenía una repercusión de carácter menor en las probabilidades predichas de enfermedad en los modelos (Suplemento, figura 10). Además, la dis-

criminación del modelo final fue estable en todo el espectro de definiciones de la variable de valoración utilizadas en el ensayo PROMISE (Suplemento, figura 11).

Un análisis estratificado según el sexo y la edad mostró una calibración y discriminación estables del modelo

de VC-FR en los diversos estratos de sexo y edad ([Suplemento, figura 12](#)). Sin embargo, la calibración del modelo de VC-CACS mostró un buen rendimiento en los grupos de entre 50 y 70 años de edad, pero el modelo infravaloró en cierta medida la prevalencia observada en los pacientes de edad < 50 años y sobrevaloró la prevalencia de los pacientes de edad > 70 años ([Suplemento, figura 12](#)). Esta diferencia se debe principalmente a los pacientes con valores superiores de VC-FR y de CACS ([Suplemento, figura 8](#)). La calibración del modelo de VC-CACS fue estable en los pacientes de ambos sexos, y la discriminación del modelo de VC-CACS fue estable en todos los estratos de edad y de sexo ([Suplemento, figura 12](#)). Un análisis secundario estratificado según el origen étnico, llevado a cabo en el ensayo PROMISE puso de relieve una calibración y una discriminación estables de los modelos de VC-FR y de VC-CACS en los pacientes no caucásicos ($n = 648$), con unos valores de AUC de 71,1 (IC del 95%: 65,5 a 76,6) y 87,7 (IC del 95%: 84,3 a 91,1), respectivamente.

DISCUSIÓN

El método estándar actual en los pacientes con síndromes coronarios crónicos consiste en determinar la PPT de la EC obstructiva utilizando el sexo, la edad y el tipo de síntomas, según lo propuesto por Diamond y Forrester hace unos 40 años (15). A lo largo de las últimas décadas, la prevalencia de la EC en los pacientes a los que se practican pruebas diagnósticas se ha reducido sustancialmente, y el modelo clásico de Diamond-Forrester se ha recalibrado varias veces (3,5,14,16,17). Recientemente, la guía de la ESC ha sugerido el concepto novedoso de verosimilitud clínica de EC como forma más integral e individualizada de evaluar la probabilidad de enfermedad. Sin embargo, las guías no aportan ninguna herramienta específica para su aplicación clínica (2). Anteriormente se han sugerido modelos avanzados que incluyen los factores de riesgo (14,18), y el presente estudio viene a cubrir esa «brecha de la evidencia» al validar una herramienta clínica sencilla para la estimación individualizada de la verosimilitud clínica de EC. Desarrollamos una herramienta sencilla de VC-FR y VC-CACS, que permite realizar una predicción y discriminación más exactas de los pacientes con sospecha de EC obstructiva. Además, la herramienta clasifica más claramente a los pacientes con una baja verosimilitud clínica de EC en comparación con lo que se obtiene con el modelo estándar, y en esos pacientes puede obviarse la realización de nuevas pruebas diagnósticas.

La novedad y la fortaleza de la herramienta desarrollada están en que no requiere cálculos y en que toda la información puede extraerse de una sencilla tabla y gráfico, que se muestran en la [ilustración central](#). La herramienta se elaboró mediante una simplificación esca-

nada de modelos de aprendizaje automático avanzado, sin una pérdida relevante de la exactitud.

En comparación con las características de los pacientes y los factores de riesgo, se sabe que la CACS es el parámetro predictivo más potente de la EC obstructiva (19). En consecuencia, la discriminación no mejoró en nuestro estudio cuando incluimos factores de riesgo específicos en el modelo de CACS en comparación con el modelo de VC-CACS final, que es tan solo la combinación de la VC-FR y la CACS. Tiene importancia señalar que la CACS no debe usarse como una prueba diagnóstica de la EC obstructiva, ya que no mide la carga de placas de aterosclerosis no calcificadas ni la gravedad de la estenosis. Así pues, la CACS constituye tan solo un indicador indirecto de la carga de placas de arteriosclerosis coronaria calcificadas. En el presente estudio, utilizamos la CACS para individualizar mejor la evaluación de la verosimilitud de una EC obstructiva. Observamos que el diagnóstico por la imagen de la CACS tenía una repercusión importante en la estimación de la verosimilitud de enfermedad obstructiva y en particular hubo un aumento de la discriminación de la EC obstructiva en los modelos de VC-CACS. Por consiguiente, en el futuro podrá contemplarse su empleo como parte del estudio diagnóstico inicial en los pacientes en los que se sospecha una EC. La CACS tiene también un potencial para orientar el tratamiento médico preventivo, si bien los ensayos de prevención aleatorizados basados en la CACS tienen un número limitado de pacientes con sospecha de EC.

Tiene interés señalar que la discriminación de los modelos fue menor en las cohortes de los ensayos Dan-NICAD y PROMISE que en las cohortes de registros de práctica clínica real. Una posible explicación de esta observación sería que los síntomas de los pacientes tuvieron una menor capacidad predictiva de la EC obstructiva en las cohortes de los ensayos Dan-NICAD y PROMISE que en las de pacientes de registros ([Suplemento, tabla 4](#)), debido posiblemente al empleo de criterios diferentes para la evaluación de los síntomas.

Con el empleo de los modelos de VC-FR y VC-CACS, un 38% y un 54% de los pacientes fueron clasificados como de verosimilitud clínica muy baja ($\leq 5\%$) de EC, respectivamente, por lo que podrían no requerir ninguna prueba diagnóstica de manera ordinaria (2). Con el empleo de los nuevos modelos, la sensibilidad se redujo ligeramente, pero el valor predictivo negativo continuó siendo muy alto (97,0% y 98,4%), y ello es importante para el manejo del paciente individual ([figura 3](#)). El modelo de VC-CACS redujo también el número de pacientes que se encontraban en la «zona gris» de una verosimilitud clínica de EC del 5% al 15%, en los que puede contemplarse el uso de pruebas diagnósticas según las recomendaciones de la guía.

Se sabe que la interpretación de la angio-TC coronaria en los centros sobrevalora el grado de estenosis. Por

este motivo, utilizamos una variable de valoración obtenida mediante CI con una indicación clínica después de la angio-TC para establecer los modelos en la cohorte de desarrollo. Teóricamente, la inclusión de los pacientes con sospecha de EC en la angio-TC coronaria, en los que no se realizó una CI, puede causar errores en el modelo. Sin embargo, el análisis de sensibilidad mostró que este problema tenía una repercusión de carácter menor en las probabilidades de enfermedad predichas ([Suplemento, figura 10](#)). Además de la validación cronológica en la misma cohorte, validamos los modelos en los ensayos Dan-NICAD y PROMISE. En el ensayo Dan-NICAD, el patrón de referencia fue la CI con mediciones de la reserva fraccional de flujo. En el ensayo PROMISE, un 23% de los pacientes presentaba una estenosis del diámetro de $\geq 50\%$ según la interpretación de la angio-TC coronaria realizada en el centro, una cifra similar a la de la prevalencia observada en las cohortes del WDHR de 2008 a 2017, el WDHR de 2018 a 2019 y el ensayo Dan-NICAD, que fueron del 21%, 22% y 22%, respectivamente. Sin embargo, tan solo un 14% de los pacientes del ensayo PROMISE presentaron una estenosis del diámetro $\geq 50\%$ en la interpretación de la angio-TC coronaria realizada por el laboratorio central, y tan solo en un 11% de los pacientes de la cohorte del ensayo PROMISE se realizó una CI ([Suplemento, tabla 4](#)). En consecuencia, utilizamos una variable de valoración combinada, definida por la estenosis en una coronariografía invasiva cuantitativa o por la estenosis en la angio-TC evaluada en el laboratorio central cuando no se realizó una CI. Un análisis de sensibilidad de diferentes variables de valoración en el ensayo PROMISE puso de manifiesto una discriminación estable ([Suplemento, figura 11](#)). En cualquier caso, la definición de la EC tiene una importante repercusión en la prevalencia de la EC, y por lo tanto también en la exactitud de la calibración del modelo, y esto es algo que deberá tenerse en cuenta siempre cuidadosamente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los pacientes incluidos en el presente estudio habían sido remitidos a una angio-TC coronaria. Por consiguiente, no puede descartarse que haya un cierto sesgo de selección. Los pacientes con una verosimilitud muy baja de EC no son remitidos de manera uniforme para la realización de pruebas diagnósticas. Además, los pacientes con una enfermedad renal grave o con obesidad grave pueden estar infrarrepresentados, ya que todos los pacientes debían ser aptos para realizar una angio-TC coronaria. La validación se realizó predominantemente en pacientes caucásicos de Europa o Norteamérica. Sin embargo, un análisis de sensibilidad de los datos del ensayo PROMISE puso de manifiesto que la raza y el origen étnico no modificaban el rendimiento diagnóstico de los modelos.

CONCLUSIONES

Una herramienta sencilla de VC-FR y VC-CACS permitió mejorar la predicción y la discriminación en los pacientes con síndromes coronarios crónicos. Los modelos optimizan la reclasificación de los pacientes a una baja probabilidad de EC, sin necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

Este trabajo contó con el apoyo de la Steno Partner Collaboration Unit, Gødstrup Hospital, Herning, Dinamarca. Los Drs. Winther, Schmidt y Böttcher han recibido apoyo de subvenciones para su centro de Acarix. El Dr. Schmidt es consultor a tiempo parcial de Acarix. El Dr. Schmidt es accionista minoritario de Acarix. El Dr. Hoffmann ha recibido subvenciones de investigación para su centro en nombre de Massachusetts General Hospital, fuera del ámbito del trabajo presentado, de KOWA, MedImmune, AstraZeneca y HeartFlow; y ha recibido pagos por consultoría de DCRI y Recor, fuera del ámbito del trabajo presentado. El Dr. Wijns ha recibido subvenciones de investigación y honorarios de MicroPort. El Dr. Christiansen ha formado parte del consejo asesor de Novo Nordisk. El Dr. Saraste ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca, Amgen, Bayer, Novartis y Abbott; y ha formado parte del consejo asesor de AstraZeneca y Amgen, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Böttcher ha formado parte del consejo asesor de Novo Nordisk, AstraZeneca, Bayer, Sanofi y Acarix, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Knuuti ha recibido pagos por conferencias de GE Healthcare, Merck, Lundbeck y Bayer; y ha recibido pagos por consultoría respecto a protocolos de estudio de GE Healthcare y AstraZeneca, 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.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Simon Winther, Department of Cardiology, Gødstrup Hospital, Gl. Landevej 61, DK-7400, Herning, Dinamarca. Correo electrónico: sw@dadlnet.dk. Twitter: @JuhaniKnuuti.

PERSPECTIVAS

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

Además de la edad, el sexo y los síntomas del paciente, el cálculo de la PPT de EC debe tener en cuenta los antecedentes familiares de EC temprana, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes. La adición de la CACS mejora aún más la exactitud.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para evaluar el valor predictivo de este método de evaluación sencillo en subgrupos bien definidos de pacientes con riesgo de EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart* 2017; 103:1727-32.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41: 407-77.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 2564-603.
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
5. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1198-207.
6. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, et al. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019;365:l1945.
7. Schmidt M, Maeng M, Madsen M, Sorensen HT, Jensen LO, Jakobsen CJ. The Western Denmark Heart Registry: its influence on cardiovascular patient care. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1259-72.
8. Nissen L, Winther S, Isaksen C, et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease (Dan-NICAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:262.
9. Nissen L, Winther S, Westra J, et al. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the Dan-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:369-77.
10. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014;167:796-803.e1.
11. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1291-300.
12. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J* 2014;35:1925-31.
13. Pencina MJ, Goldstein BA, D'Agostino RB. Prediction models - development, evaluation, and clinical application. *N Engl J Med* 2020;382: 1583-6.
14. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012;344:e3485.
15. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-8.
16. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32: 1316-30.
17. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: reevaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20: 574-81.
18. Pryor DB, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983;75: 771-80.
19. Winther S, Nissen L, Westra J, et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1208-18.

PALABRAS CLAVE puntuación de calcio arterial coronario, enfermedad arterial coronaria, estenosis coronaria, probabilidad pre-test, factor de riesgo

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

COMENTARIO EDITORIAL



Vladimir Ullauri

Reafirmando nuestras herramientas diagnósticas: cuantificación del calcio coronario en pacientes con dolor torácico

Vladimir Ullauri S.*

El dolor torácico es una causa frecuente de consulta médica (aproximadamente 1%), llegando a realizarse un gran número de pruebas diagnósticas. Desde hace más de 40 años, los protocolos de diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC), se han venido aplicando en pacientes con dolor torácico, métodos basados en probabilidades diagnósticas pretest (PPT), proporcionadas por primera vez por Diamond y Forrester con un modelo simple que considera la edad, el sexo y las características del dolor (1), dicho modelo ha sido tradicionalmente recomendado por las Guías Internacionales de Cardiología. Sin embargo, la estimación de probabilidad de EAC en pacientes con cuadro clínico estable y síndromes coronarios crónicos, como pauta para solicitar pruebas diagnósticas complementarias y el manejo clínico, sigue siendo un gran desafío.

Desde hace algo más de una década, Patel y cols., encontraron que solamente poco más de un tercio de los pacientes sin enfermedad conocida que se sometieron a cateterismo cardíaco electivo, tenían EAC obstructiva, es decir un aumento de pacientes con dolor torácico referidos a coronariografía con resultados negativos para obstrucciones; concluyendo la necesidad de mejorar la estratificación del riesgo para la toma de decisiones (2).

El estudio CONFIRM, que incluyó 14048 pacientes con sospecha de angina de pecho sometidos a angiotomografía coronaria (ATC) encontró 18% de enfermedad coronaria obstructiva significativa (> 50%) versus el 51% pronosticado por el modelo de Diamond Forrester (3).

Estudios más recientes, utilizando PPT actualizadas y reajustadas corroboraron la gran proporción de resultados falsos positivos, es decir, baja prevalencia de EAC obstructiva o sobreestimación, cuando se investigan pacientes con PPT baja, por lo tanto poca utilidad diagnóstica de las mismas (4,5).

Distintas pruebas diagnósticas han demostrado a lo largo del tiempo su utilidad conforme han sido evaluadas en múltiples estudios. La ergometría en la década de los 90, seguido por el ecocardiograma de estrés y en la última década la angiotomografía que ha alcanzado niveles diagnósticos significativos con sensibilidad del 92 al 99% y especificidad del 89 al 91% (6).

Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología, con la finalidad de mejorar la predicción de los pacientes que deberán someterse a pruebas diagnósticas invasivas, recomendó incorporar los factores de riesgo y la cuantificación de calcio en las arterias coronarias (CCAC), al enfoque clásico de Diamond Forester (7). La CCAC, es un método de imagen ampliamente disponible a bajo costo. Asimismo, un score bajo es muy probable que signifique ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, y permite agrupar mejor los pacientes de bajo riesgo.

Sin embargo, aún existen controversias sobre el método más preciso para predecir la probabilidad de Enfermedad Arterial Coronaria Obstructiva.

Winther y cols., realizaron un estudio cuyo objetivo fue desarrollar y validar una herramienta sencilla y de utilidad clínica en pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad, que permita estimar individualmente la probabilidad de Enfermedad Arterial Coronaria obstructiva. Se incluyó una cohorte de 41.177 pacientes sintomáticos, que se sometieron a Angiotomografía Coronaria (ATC) por primera vez entre 2008 y 2017 incluidos en el Registro Cardíaco de Dinamarca Occidental (WDHR, por sus siglas en inglés). Se dividieron en tres grupos: modelo tradicional de probabilidad pretest (PPT) de Diamond Forester (edad, sexo y molestias torácicas) y se desarrollaron dos nuevos modelos: probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo (PC-FR), caracterizado por PPT + Factores de riesgo (FR) (antecedentes familiares,

*Cardiólogo, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador; Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Metropolitano. Quito, Ecuador; Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología; Núcleo Pichincha

tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes, disminución de la tasa de filtración glomerular y aumento del Índice de Masa Corporal) y probabilidad clínica ponderada por cuantificación de calcio arterial coronario (PC-CCAC) caracterizado por (PPT+FR+CCAC). Estos 2 modelos se validaron con cohortes europeas y norteamericanas ($n = 15.411$), registro de WDHR en pacientes que se sometieron a ATC por primera vez desde enero de 2018 a agosto de 2019, Estudio Dani-NICAD y Estudio PROMISE (8).

En relación a los principales resultados de este estudio, ambos modelos, PC-FR y PC-CCAC, predijeron con mayor precisión la prevalencia y exclusión de EAC obstructiva, que el modelo tradicional PPT. Se encontró un aumento en el área bajo la curva de 75 (IC del 95%: 74 a 76) y 85 (IC 95%: 84 a 86) para los modelos PC-FR y PC-CCAC; respectivamente versus 72 (IC: 95%: 71 a 74) para PPT. El 38% de los pacientes del grupo PC-FR y el 54% del grupo PC-CCAC se clasificaron como de baja probabilidad clínica de EAC, en comparación con el 11% del modelo PTP. Se evidenció la superioridad diagnóstica al incluir el puntaje de CCAC. Se debe tomar en cuenta, que al ajustar el modelo PC-CCAC por grupos etáreos, mostró mayor efectividad entre 50 y 70 años, pero subestimó la prevalencia en pacientes <50 años y sobreestimó la prevalencia en pacientes > 70 años de edad (8).

Asimismo, el número creciente de factores de riesgo aumentó la prevalencia de EAC obstructiva, independientemente de la edad, sexo y síntomas torácicos (8). Ya ha sido previamente establecido el incremento del riesgo cardiovascular de manera exponencial con la presencia de uno o más factores de riesgo (9).

Según Winther y cols, la adición de CCAC disminuyó el número de pacientes en la "zona gris" al 15% vs 5% por modelo PPT, reclasificando a estos pacientes en la categoría de bajo riesgo de EAC obstructiva. Los nuevos modelos (PC-FR y PC - CCAC) mostraron valor predictivo negativo (VPN) muy alto (97,0% y 98,4%) (8). Esto confirma, la capacidad de CCAC= 0 para descartar EAC obstructiva, como sugieren los resultados de otros estudios (10, 11, 12, 13).

El ensayo PROMISE, entre los pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria (probabilidad intermedia), comparó a 4209 pacientes sometidos a CCAC con 4602 pacientes con pruebas funcionales (PF) (EKG, gammagrafía de esfuerzo o Ecocardiograma de esfuerzo). Una CCAC de cero se asoció con una tasa de eventos (MACE) muy baja (1,4%), aumentando al 5,2% y 6,4 % con puntuaciones de CACC de 100 a 400 y > 400; respectivamente. Solo el 11% de los pacientes tuvieron EAC obstructiva por ATC. (10). Asimismo, en el estudio SCOT-

HEART, el CCAC = 0 tuvo un VPN del 99% para eventos de EAC (11).

Yerramasu y cols, también reportaron que los pacientes con síntomas de dolor torácico estables, pero con una probabilidad baja de EAC pueden ser diagnosticados de forma segura sin EAC obstructiva en ausencia de calcificación coronaria detectable mediante TC sin contraste (12). Por otra parte, en el estudio de Mittal y col., la CCAC = 0 excluyó la EAC obstructiva con un VPN del 98,5% sin mortalidad cardiovascular a los 13 años de seguimiento (13).

Podemos decir, que el estudio de Winther y col. (8) apoya indiscutiblemente, la inclusión de la cuantificación de calcio en las arterias coronarias, como una herramienta simple y útil, para discriminar y predecir de mejor manera a los pacientes con sospecha de EAC obstructiva, y evitar la realización de más pruebas diagnósticas funcionales y/o anatómicas, al reclasificar a los pacientes con baja probabilidad de EAC. Una puntuación baja (CACC = 0), significa que no hay enfermedad arterial coronaria. Es importante considerar, que estas recomendaciones no sean aplicadas a las personas con PPT alta, incluidas aquellas con síntomas clásicos y / o troponinas elevadas.

Ya desde el año 2010, la guía NICE sobre el diagnóstico y manejo del dolor torácico de aparición reciente, recomendó que no es necesario realizar pruebas en pacientes con una probabilidad de enfermedad muy alta (> 90%) o muy baja (<10%), porque en estos niveles de certeza diagnóstica, el valor incremental es insignificante (14).

A manera de conclusión, la combinación de las características clínicas anginosas, factores de riesgo preexistentes y la CACC por ATC, debería ser considerada en las guías de evaluación de síndromes coronarios crónicos, en pacientes con baja probabilidad clínica, que no tengan diagnóstico previo de EAC, ya que ha demostrado la capacidad de descartar con precisión la EAC obstructiva y reclasificar a los pacientes en bajo riesgo; para de esa manera evitar más pruebas diagnósticas innecesarias.

No se puede dejar de mencionar la propuesta del poder "Cero" que realiza Nasir como comentarista editorial del artículo de Winther y Col (8), en donde plantea incorporar información de las pruebas de calcio coronario dentro del protocolo diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas (15).

A pesar de que esta prueba precisa de un entrenamiento y una infraestructura adecuada, con mucha variación en relación a la disponibilidad geográfica, así como la existencia de equipos y personal debidamente preparados, es de real importancia crear políticas de salud pública que garanticen la implementación de esta estrategia.

BIBLIOGRAFIA

1. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-8
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95
3. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011;124:2423-32
4. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1198-207.
5. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, et al. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019;365:l1945.
6. Timmis A, Roobottom CA. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. *Heart* 2017;103:982-986. doi:10.1136/heartjnl-2015-308341
7. A. Saraste · J. Knuuti, ESC 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome, Recommendations for cardiovascular imaging, *Herz* 2020; 45:409-420
8. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating coronary calcification into pretest assessment of the likelihood of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76: 2421-32.)
9. Yusuf, S., y col. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*; 2004, 364(9438), 937-952.
10. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;136:1993-2005.
11. Shaw LJ, Blankstein R, Min JK. Outcomes in stable coronary disease: is defining high-risk atherosclerotic plaque important? *J Am Coll Cardiol* 2019;73:302-4..
12. Yerramasu A, Lahiri A, Venuraju S, et al. Diagnostic role of coronary calcium scoring in the rapid access chest pain clinic: prospective evaluation of NICE guidance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Aug;15(8):886-92
13. Mittal TK, Pottle A, Nicol E, et al. Prevalence of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with stable symptoms and a zero-coronary calcium score, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2017; 18, (8): 922-929
14. Timmis A, Skinner J AP, Ashcroft J, et al. Chest Pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. NICE guidelines [CG95] 2010.
15. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/resources/guidance-chest-pain-of-recent-onset>
16. Nasir K, Narula J, Bødtker M., Message for Upcoming Chest Pain Management Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov, 76 (21) 2433-2435