



EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

1 **Resultados a 2 años del implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes de riesgo quirúrgico bajo**
Martin B. Leon, Michael J. Mack, Rebecca T. Hahn, Vinod H. Thourani, Raj Makkar, Susheel K. Kodali, Maria C. Alu, Mahesh V. Madhavan, Katherine H. Chau, Mark Russo, Samir R. Kapadia, S. Chris Malaisrie, David J. Cohen, Philipp Blanke, Jonathon A. Leipsic, Mathew R. Williams, James M. McCabe, David L. Brown, Vasilis Babaliaros, Scott Goldman, Howard C. Herrmann, Wilson Y. Szeto, Philippe Genereux, Ashish Pershad, Michael Lu, John G. Webb, Craig R. Smith, Philippe Pibarot, por los investigadores del PARTNER 3
■ **COMENTARIO EDITORIAL TAVI, también en bajo riesgo**
Victoria Vilalta, Eduard Fernández-Nofrarias, Antoni Bayés-Genís

17 **Análisis comparativo aleatorizado y doble ciego de edoxabán a mitad de dosis frente a dosis plena en 14.014 pacientes con fibrilación auricular**
Jan Steffel, Christian T. Ruff, Ophelia Yin, Eugene Braunwald, Jeong-Gun Park, Sabina A. Murphy, Stuart Connolly, Elliott M. Antman, Robert P. Giugliano
■ **COMENTARIO EDITORIAL Edoxaban en baja y alta dosis: la difícil búsqueda del equilibrio justo**
Alberto Alfie, Aldo Carrizo

32 **Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca, fracción de eyección reducida y sobrecarga de volumen: ensayo EMPEROR-Reduced**
Milton Packer, Stefan D. Anker, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, Joao Pedro Ferreira, Stuart J. Pocock, Naveed Sattar, Martina Brueckmann, Waheed Jamal, Daniel Cotton, Tomoko Iwata, Faiez Zannad, por los comités e investigadores del EMPEROR-Reduced Trial
■ **COMENTARIO EDITORIAL Papel de los iSGLT2 sobre la congestión en la insuficiencia cardiaca**
Juan Cosín Sales

PRESENTE Y FUTURO

46 **Rehabilitación cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca**
Bykem Bozkurt, Gregg C. Fonarow, Lee R. Goldberg, Maya Guglin, Richard A. Josephson, Daniel E. Forman, Grace Lin, JoAnn Lindenfeld, Chris O'Connor, Gurusher Panjrath, Ileana L. Piña, Tina Shah, Shashank S. Sinha, Eugene Wolfel
■ **COMENTARIO EDITORIAL Rehabilitación cardiovascular en insuficiencia cardíaca. Desafíos y oportunidades para una implementación efectiva**
María Inés Sosa Liprandi

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

68 **Alimentos ultraprocesados e incidencia de enfermedad cardiovascular en el Framingham Offspring Study**
Filippa Juul, Georgeta Vaidean, Yong Lin, Andrea L. Deierlein, Niyati Parekh
■ **COMENTARIO EDITORIAL Alimentos ultraprocesados y enfermedad cardiovascular. Otra agresión más**
Osiris Valdez Tiburcio, Laura G. Valdez, Pablo A. Iomini

83 **Resultados a largo plazo en la presentación tardía de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**
Kyung Hoon Cho, Xiongyi Han, Joon Ho Ahn, Dae Young Hyun, Min Chul Kim, Doo Sun Sim, Young Joon Hong, Ju Han Kim, Youngkeun Ahn, Jin Yong Hwang, Seok Kyu Oh, Kwang Soo Cha, Cheol Ung Choi, Kyung-Kuk Hwang, Hyeon Cheol Gwon, Myung Ho Jeong, en nombre de los investigadores del KAMIR-NIH
■ **COMENTARIO EDITORIAL Pacientes con IAMCEST y presentación tardía: buscando evidencia**
María Thiscal López Lluva



ELSEVIER

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.

Clinically Meaningful BP Reduction Across 7,000 Patients^{*1,2}



Medtronic Renal Denervation

The SPYRAL HTN Clinical Program features the **most rigorous and extensive patient experience** as shown in three randomized, sham-controlled trials, and the largest real-world patient study.³⁻⁶



GET DATA FIRST

*Patients enrolled in Medtronic-sponsored, funded or physician-initiated studies.

†TRDN arm reduction from baseline.

**ANCOVA adjusted; secondary efficacy analysis.

1. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913.

2. Data on file, Medtronic. April 2021.

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

4. 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. *The Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.

5. 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. *The Lancet* 2020; Published online March 29, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.

6. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2017; 390:2160-2170.



TWICOR
Rosuvastatina/Ezetimiba



ArmoLIPID PLUS*

**PREVENCIÓN
DEL RIESGO
CARDIOVASCULAR***



pravafenix
pravastatina + ferrofibrato



MINITRAN™
PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN



APOCARD™
Acetato de flecainida

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

Resultados a 2 años del implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes de riesgo quirúrgico bajo



Martin B. Leon, MD,^{a,b} Michael J. Mack, MD,^c Rebecca T. Hahn, MD,^{a,b} Vinod H. Thourani, MD,^d Raj Makkar, MD,^e Susheel K. Kodali, MD,^a Maria C. Alu, MS,^{a,b} Mahesh V. Madhavan, MD,^{a,b} Katherine H. Chau, MD, MS,^a Mark Russo, MD, MS,^f Samir R. Kapadia, MD,^g S. Chris Malaisrie, MD,^h David J. Cohen, MD, MSc,ⁱ Philipp Blanke, MD,^j Jonathon A. Leipsic, MD,^j Mathew R. Williams, MD,^k James M. McCabe, MD,^l David L. Brown, MD,^c Vasilis Babaliaros, MD,^m Scott Goldman, MD,ⁿ Howard C. Herrmann, MD,^o Wilson Y. Szeto, MD,^o Philippe Genereux, MD,^p Ashish Pershad, MD, MS,^q Michael Lu, PhD,^r John G. Webb, MD,^j Craig R. Smith, MD,^a Philippe Pibarot, DVM, PhD,^s por los investigadores del PARTNER 3

RESUMEN

ANTECEDENTES En los pacientes de riesgo quirúrgico bajo con una estenosis aórtica grave sintomática, el ensayo PARTNER 3 (*Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis*) demostró la superioridad del reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) respecto a la cirugía para la variable de valoración principal formada por la muerte, el ictus y la rehospitalización en el plazo de 1 año.

OBJETIVOS En este estudio se evaluaron los resultados clínicos y ecocardiográficos obtenidos entre los años 1 y 2 en el ensayo PARTNER 3.

MÉTODOS En este estudio se incluyó en la asignación aleatoria a un total de 1000 pacientes (en una relación 1:1) para ser tratados con un TAVR por vía transfemoral con la válvula SAPIEN 3 o con cirugía (puntuación media de la Society of Thoracic Surgeons: 1,9%; media de edad: 73 años), con un seguimiento clínico y ecocardiográfico a los 30 días y a 1 y 2 años. En este estudio se evaluaron las tasas de la variable de valoración principal y de varias variables de valoración secundarias (parámetros clínicos, ecocardiográficos y de calidad de vida) a los 2 años mediante un análisis según tratamiento.

RESULTADOS Se dispuso de un seguimiento respecto a la variable de valoración principal a los 2 años en el 96,5% de los pacientes. La variable de valoración principal a los 2 años se redujo significativamente con el TAVR en comparación con la cirugía (11,5% frente a 17,4%; *hazard ratio*: 0,63; intervalo de confianza del 95%: 0,45 a 0,88, $p = 0,007$). Las diferencias observadas en las muertes y los ictus favorables al TAVR a 1 año no fueron estadísticamente significativas a los 2 años (muerte: TAVR 2,4% frente a cirugía 3,2%; $p = 0,47$; ictus: TAVR 2,4% frente a cirugía 3,6%; $p = 0,28$). La trombosis valvular a los 2 años aumentó después del TAVR (2,6%; 13 eventos) en comparación con lo observado con la cirugía (0,7%; 3 eventos; $p = 0,02$). El estado de salud específico para la enfermedad continuó siendo mejor tras el TAVR que después de la cirugía hasta los 2 años de seguimiento. Los resultados ecocardiográficos, incluidos el deterioro valvular hemodinámico y el fallo de la válvula bioprotésica, fueron similares con el TAVR y con la cirugía a los 2 años.

CONCLUSIONES A los 2 años, la variable de valoración principal continuó siendo significativamente inferior con el TAVR en comparación con la cirugía, pero las diferencias iniciales observadas en las muertes y los ictus favorables al TAVR se redujeron y los pacientes tratados con TAVR presentaron un aumento de la trombosis valvular. (*Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis* [PARTNER 3]; NCT02675114) (J Am Coll Cardiol 2021;77:1149-61) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



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

ABREVIATURAS**Y ACRÓNIMOS****DVH** = deterioro valvular hemodinámico**EA** = estenosis aórtica**FVB** = fallo de válvula bioprotésica**HR** = hazard ratio**IC** = intervalo de confianza**IM** = infarto de miocardio**IMitr** = insuficiencia mitral**KCCQ-OS** = Kansas City*Cardiomyopathy**Questionnaire-overall summary***RPV** = regurgitación paravalvular**STS-PROM** = Society of Thoracic

Surgeons-riesgo predicho de mortalidad operatoria

TAC = tomografía axial computarizada**TAVR** = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica**VARC** = Valve Academic Research Consortium**VI** = ventrículo izquierdo

La aceptación del reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) como alternativa de tratamiento para la estenosis aórtica (EA) sintomática grave se ha acelerado con la publicación de múltiples ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado unos resultados clínicos y una hemodinámica valvular similares al comparar la cirugía con el TAVR en pacientes adultos de edad avanzada y de riesgo alto o intermedio (1-7). Un seguimiento de cinco años de estos estudios ha puesto de manifiesto unos beneficios clínicos sostenidos y un funcionamiento de la válvula duradero a medio plazo (8-12). No obstante, la mayoría de los pacientes con EA a los que se practica un reemplazo quirúrgico de válvula aórtica son pacientes de menor edad y con un perfil de riesgo bajo (13). Recientemente, 2 grandes ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes de menor edad y de riesgo quirúrgico inferior han mostrado unos resultados clínicos similares o mejores (en cuanto a mortalidad e ictus) con el TAVR

que con la cirugía a 1 año (6,7). En el ensayo PARTNER 3 (*The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis*) (7) en pacientes de bajo riesgo, la variable de valoración principal se redujo en un 46% a 1 año tras el TAVR en comparación con la cirugía ($p = 0,001$). En este artículo presentamos los resultados a 2 años del estudio PARTNER 3, resaltando los resultados clínicos obtenidos entre los años 1 y 2 y utilizando nuevas definiciones estandarizadas del deterioro valvular hemodinámico (DVH) y del fallo de válvula bioprotésica (FVB) (14-16).

MÉTODOS

DISEÑO Y SUPERVISIÓN DEL ENSAYO. Tal como se ha descrito ya anteriormente (7), en el ensayo PARTNER 3 se incluyó a 1000 pacientes de riesgo quirúrgico con una

EA grave, procedentes de 71 centros, y se comparó el TAVR mediante la válvula SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) por vía transfemoral con el reemplazo quirúrgico estándar de la válvula aórtica. El protocolo del ensayo fue diseñado por el promotor (Edwards Lifesciences) y el comité directivo, y fue aprobado por los comités de ética de investigación de cada uno de los centros. Las funciones del promotor incluyeron la financiación, actividades relacionadas con el ensayo, la participación en la selección de los centros, la obtención y supervisión de los datos y el análisis estadístico. Los investigadores principales (M.B.L. y M.J.M.; 2 primeros autores) y el comité directivo tuvieron acceso ilimitado a los datos, elaboraron todas las versiones del manuscrito y atestiguan la completitud y exactitud de los datos y los análisis. La administración y gestión del ensayo se han descrito ya con anterioridad (7).

PACIENTES Y TECNOLOGÍA VALVULAR. La existencia de un riesgo quirúrgico bajo se determinó mediante la combinación de una puntuación del riesgo predicho de mortalidad de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS-PROM) de < 4% y/o el criterio del equipo cardíaco del centro y el comité de revisión de los casos del ensayo. Se han descrito ya anteriormente los criterios de exclusión anatómicos y clínicos clave (7). El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

La válvula cardíaca percutánea SAPIEN 3 es una válvula expansible con balón de tercera generación, con un manguito de sellado externo que se emplea para reducir la regurgitación paravalvular. Está disponible en tamaños valvulares de un diámetro de 20, 23, 26 y 29 mm (7,17). El sistema de aplicación transfemoral expansible tiene un diámetro interno de calibre 14 o 16 F.

ASIGNACIÓN ALEATORIA, INTERVENCIÓN Y SEGUIMIENTO. A los pacientes aptos para la inclusión en la aleatorización se les asignó en una relación 1:1 el tratamiento con un TAVR transfemoral o con cirugía. La alea-

^aColumbia University Irving Medical Center/NewYork Presbyterian Hospital, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos;

^bCardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^cBaylor Scott & White Health, Plano, Texas, Estados Unidos; ^dPiedmont Heart Institute, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ^eCedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California, Estados Unidos; ^fRutgers-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos;

^gCleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos; ^hNorthwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ⁱUniversity of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, Estados Unidos; ^jSt. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ^kNYU-Langone Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^lUniversity of Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos; ^mEmory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ⁿLankenau Institute for Medical Research, Main Line Health, Wynnewood, Pensilvania, Estados Unidos; ^oUniversity of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ^pGagnon Cardiovascular Institute, Morristown Medical Center, Morristown, New Jersey, Estados Unidos; ^qUniversity of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; ^rEdwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos; y ^sDepartment of Medicine, Laval University, Quebec, Quebec, Canadá. Bernard Prendergast, BMedSci, BM BS, DM, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefa Invitada para este artículo.

torización se llevó a cabo con el empleo de un sistema electrónico y se estratificó según el centro.

Se ha publicado anteriormente una descripción detallada de la intervención de TAVR (7,17). No se permitió el empleo de dispositivos de protección embólica durante el TAVR. Se recomendó a los cirujanos que eligieran el tamaño valvular mayor posible; el uso de un abordaje de cirugía mínimamente invasiva, agrandamiento de la raíz aórtica y otras intervenciones quirúrgicas concomitantes se dejó al criterio del operador. Se permitieron los tratamientos de intervención coronaria percutánea (o bien cirugía + bypass arterial coronario) concomitantes en el mismo día o por etapas, si lo había aprobado el comité de revisión de los casos. En el protocolo del estudio se recomendaron las pautas farmacológicas de medicación antiagregante plaquetaria y antitrombótica apropiadas a las circunstancias clínicas (Suplemento tabla 1).

Se evaluaron los resultados clínicos en la situación inicial, tras la intervención, antes del alta, a los 30 días, 6 meses y a 1 y 2 años en todos los pacientes. Se realizó una ecocardiografía transtorácica en la situación inicial, antes del alta, a los 30 días y a 1 y 2 años.

VARIABLES DE VALORACIÓN CLÍNICAS. La variable de valoración principal del ensayo PARTNER 3 fue la combinación de la muerte por cualquier causa, el total de ictus (invalidantes o no invalidantes) y la rehospitalización por causas cardiovasculares a 1 año. Las variables de valoración secundarias clave para el examen del seguimiento de 2 años fueron el infarto agudo de miocardio (IM), la fibrilación auricular de nueva aparición, la necesidad de nueva aparición de un marcapasos, el bloqueo de rama izquierda del haz de nueva aparición, la obstrucción coronaria, la reintervención sobre la válvula aórtica, la endocarditis valvular aórtica y la trombosis valvular. La trombosis valvular se definió según los criterios *Valve Academic Research Consortium* (VARC)-2 (18): un trombo asociado a una válvula implantada que interfiere en la función valvular o requiere tratamiento (anticoagulación o explante). Se utilizó ecocardiografía o tomografía computarizada (TAC) tridimensional para el diagnóstico de los trombos asociados a la válvula y la restricción del movimiento de las valvas (19). La validación ("adjudicación") por parte del comité de eventos clínicos de los resultados clínicos a los 2 años incluyó todos los componentes de la variable de valoración principal, la trombosis valvular, la reintervención sobre la válvula aórtica y la

endocarditis de la válvula aórtica. Otras variables de valoración clínicas secundarias a los 2 años fueron notificadas por los centros con la documentación de origen. Se evaluaron parámetros de resultados de salud a los 2 años, como la puntuación de resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-OS).

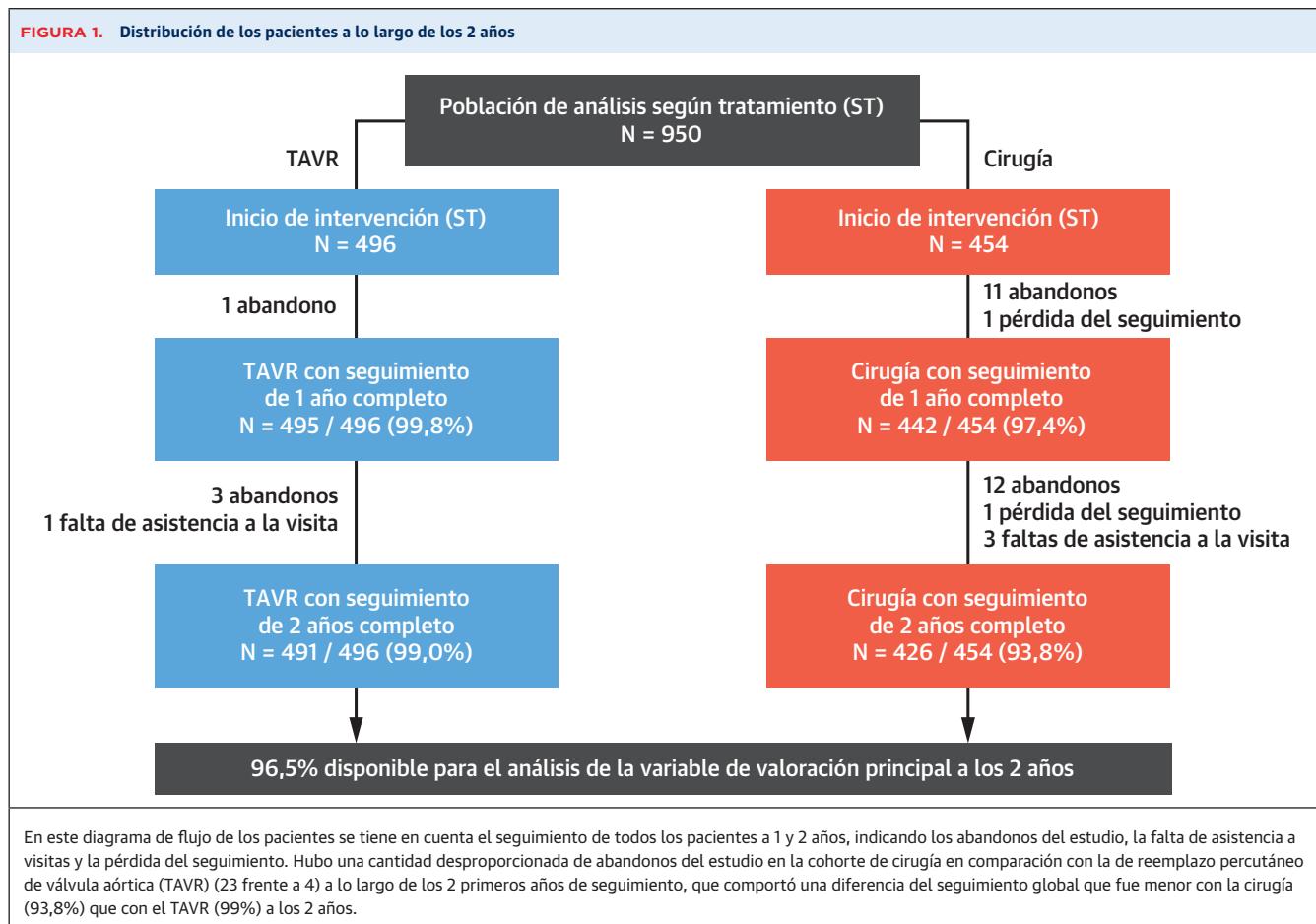
RESULTADOS ECOCARDIÓGRAFICOS. Las ecocardiografías se analizaron en un laboratorio central. Se presentaron los parámetros hemodinámicos estándares en todos los pacientes en cada punto temporal de valoración. La regurgitación aórtica se evaluó con un método integrado de múltiples parámetros descrito con anterioridad (20) y se le asignó un grado en la siguiente escala de 5 niveles: 0: ninguna o trazas; 1: leve; 2: de leve a moderada; 3: moderada; 4: de moderada a grave; y 5: grave.

La durabilidad de la válvula bioprotésica fue adjudicada por un grupo de 3 expertos y se determinó con el empleo de los criterios VARC 3 para el DVH y según las recientes normas estandarizadas para el FVB (14,15,21). La definición de FVB utilizada fue la siguiente: 1) DVH en estadio 3 (grave); o 2) reintervención sobre la válvula o muerte debida a disfunción valvular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los métodos estadísticos se describieron en la publicación inicial (7). El análisis principal se llevó a cabo en la población de análisis según tratamiento; para los resultados ecocardiográficos, los análisis se realizaron con el empleo de la población con implante valvular. Las variables continuas, que se presentan en forma de media \pm DE, se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables cualitativas y ordinales se presentan mediante las proporciones y se comparan con el empleo de la prueba exacta de Fisher o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para los valores posteriores al inicial de las variables continuas, las comparaciones utilizaron un análisis de la covarianza con ajuste respecto al valor inicial. Las comparaciones de las variables continuas ecocardiográficas a 1 y 2 años se realizaron con modelos mixtos lineales con el empleo del valor inicial, el tratamiento, la visita y la interacción entre tratamiento y visita como factores predictores. Se evaluó un análisis por categorías, combinando la supervivencia y el cambio en el estado de salud (22) durante todo el período de 2 años. En los análisis de tiempo hasta el evento se utilizaron las estimaciones de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) y los

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 el *Author Center*.

Original recibido el 19 de noviembre de 2020; original revisado recibido el 23 de diciembre de 2020, aceptado el 28 de diciembre de 2020.



resultados se presentan en forma de *hazard ratio* (HR) con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de la variable de valoración principal con: 1) imputación múltiple para tener en cuenta los datos no disponibles y 2) un análisis de la combinación jerarquizada de muerte, ictus o rehospitalización con el método de cociente de ganancia. Para la variable de valoración principal, se realizaron también análisis por subgrupos especificados *a priori*, con pruebas de interacción. En todos los análisis, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$, sin ajustes por comparaciones múltiples.

Se presentaron las tasas de incidencia, ajustadas según la exposición, del DVH y el FVB en las dos cohortes a lo largo de 2 años (23). La tasa acumulada ajustada según la exposición se definió como el número de pacientes expuestos a la válvula bioprotésica aórtica y que presentaron un evento (DVH o FVB) dividido por el tiempo total de exposición de todos los pacientes con riesgo de sufrir un evento (expresado por 100 años-paciente).

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa informático SAS, versión 9.4 (EAG Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

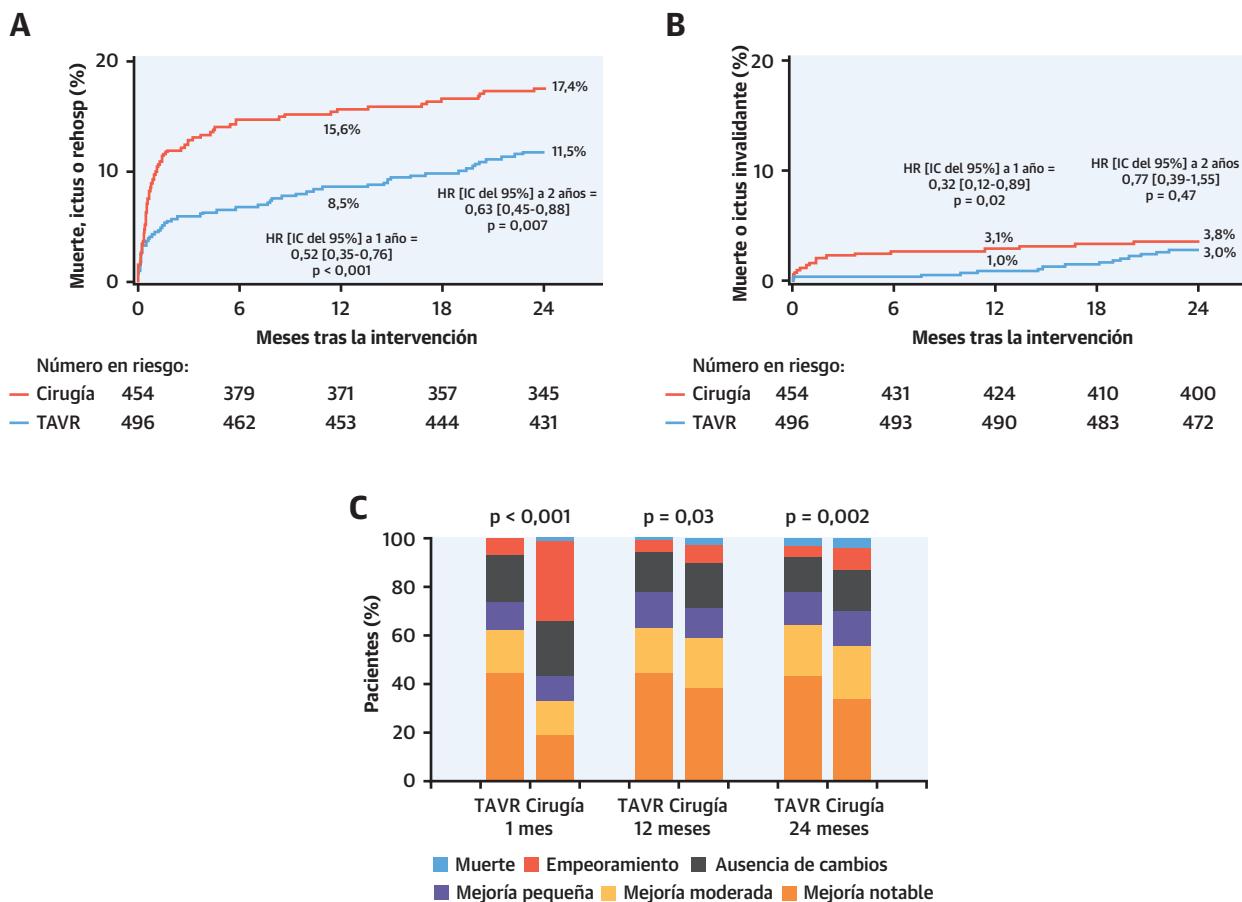
RESULTADOS

PACIENTES Y SEGUIMIENTO. Las características de los pacientes en la situación inicial se resumen en el *Suplemento tabla 2*. La población de análisis según tratamiento la formaron 950 pacientes (496 con TAVR y 454 con cirugía), y se implantó la válvula según lo previsto en 948. Los pacientes incluidos eran de menor edad (media de edad: 73 años), incluían una mayor proporción de varones (69,3%), tenían una puntuación STS-PROM inferior (media: 1,9%), presentaban menos síntomas graves (clases funcionales III o IV de la *New York Heart Association*: 27,6%) y tenían menos trastornos coexistentes, en comparación con los pacientes incluidos en ensayos anteriores del TAVR en poblaciones de mayor riesgo quirúrgico (1-5).

En la **figura 1** se muestra la distribución de los pacientes a lo largo de los 2 años. Globalmente, se dispuso de un seguimiento completo en cuanto a la variable de valoración principal a lo largo de los 2 años en un 96,5% de los casos (TAVR: 99,0% y cirugía: 93,8%).

EVENTOS DE LA VARIABLE DE VALORACIÓN PRINCIPAL. A los 2 años se habían producido eventos del crite-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Curvas de tiempo hasta el evento y estado de salud específico de la enfermedad en la cohorte de TAVR en comparación con la de cirugía a lo largo de 2 años



Leon, M.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1149-61.

(A) Tasas de Kaplan-Meier de la variable de valoración principal combinada (muerte, ictus o rehospitalización) a 1 y 2 años en pacientes tratados con un reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) o con cirugía. Este análisis de tiempo hasta el evento para la variable de valoración principal combinada en la población de análisis según tratamiento indica que la diferencia significativa favorable al TAVR observada a 1 año ($p < 0,001$) se mantuvo en el seguimiento de 2 años ($p = 0,007$). **(B)** Tasas de Kaplan-Meier de la combinación de muerte e ictus invalidante a 1 y 2 años en los pacientes tratados con un TAVR o con cirugía. Este análisis de tiempo hasta el evento para la combinación de muerte e ictus invalidante indica que las diferencias importantes favorables al TAVR que se observan a 1 año ($p = 0,02$) disminuyeron entre el año 1 y el año 2, de tal manera que a los 2 años las tasas de muerte o ictus invalidante fueron similares ($p = 0,47$). **(C)** Proporción de pacientes que alcanzaron niveles específicos de cambio en la puntuación de resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-OS) tras el TAVR o la cirugía. Se definió como mejora importante en el KCCQ-OS un aumento de ≥ 20 puntos respecto a la situación inicial, como mejora moderada un aumento de entre 10 y < 20 puntos; como mejora pequeña un aumento de entre 5 y < 10 puntos, la ausencia de cambios como una diferencia de entre -5 y < 5 puntos, y un empeoramiento como una disminución de > 5 puntos respecto a la situación inicial. Los valores de p se obtuvieron mediante modelos de regresión logística ordinaria. En este análisis de variables cualitativas ordinarias, incorporando la mortalidad como peor resultado, se comparó el TAVR con la cirugía a los 1, 12 y 24 meses. Los resultados indicaron que el TAVR produjo una mejora notable de los índices de calidad de vida a 1 mes ($p < 0,001$) en comparación con la cirugía, y que esta diferencia se redujo pero continuó siendo significativa a los 12 ($p = 0,03$) y a los 24 meses ($p = 0,002$). IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio.

rio de valoración combinado de muerte por cualquier causa, total de ictus o rehospitalización por causas cardiovasculares en 57 pacientes (11,5%) después del TAVR y en 78 pacientes (17,4%) después de la cirugía (HR: 0,63; IC del 95%: 0,45 a 0,88; $p = 0,007$) (**ilustración central**). Los resultados obtenidos con el empleo del método del cociente de ganancia jerarquizado fueron coherentes con los del análisis principal (cociente de ganancia: 1,59; IC del 95%: 1,13 a 2,23; $p = 0,008$) (**Suplemento tabla 3**).

Un análisis de sensibilidad con el empleo de imputaciones múltiples para los datos no disponibles a lo largo de los 2 años mostró también resultados coherentes (**Suplemento tabla 3**). Del mismo modo, el tiempo de supervivencia sin eventos medio restringido a los 2 años mejoró con el TAVR en comparación con la cirugía (670 días frente a 622 días; $p < 0,001$) (**Suplemento tabla 4**). Los análisis de subgrupos para la variable de valoración principal a los 2 años no mostraron ninguna heterogeneidad del

TABLA 1. Eventos de la variable de valoración principal a 1 y 2 años

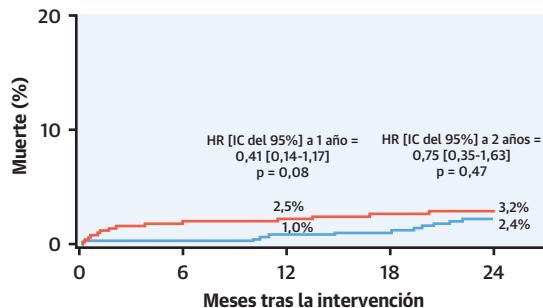
	Tasa de KM a 1 año				Tasa de KM a 2 años			
	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p
Muerte, ictus o rehospitalización*	42 (8,5)	70 (15,6)	0,52 (0,35-0,76)	< 0,001	57 (11,5)	78 (17,4)	0,63 (0,45-0,88)	0,007
Muerte	5 (1,0)	11 (2,5)	0,41 (0,14-1,17)	0,08	12 (2,5)	14 (3,2)	0,75 (0,35-1,63)	0,47
Cardiovascular	4 (0,8)	9 (2,0)	0,40 (0,12-1,30)	0,11	8 (1,6)	12 (2,7)	0,59 (0,24-1,44)	0,24
No cardiovascular	1 (0,2)	2 (0,5)	0,44 (0,04-4,86)	0,49	4 (0,8)	2 (0,5)	1,74 (0,32-9,50)	0,52
Ictus	6 (1,2)	15 (3,3)	0,36 (0,14-0,92)	0,03	12 (2,5)	16 (3,6)	0,66 (0,31-1,40)	0,28
Invalidante	1 (0,2)	5 (1,1)	0,18 (0,02-1,53)	0,08	4 (0,8)	5 (1,1)	0,71 (0,19-2,63)	0,60
No invalidante	5 (1,0)	10 (2,2)	0,45 (0,15-1,31)	0,13	8 (1,6)	11 (2,5)	0,65 (0,26-1,61)	0,34
AIT	5 (1,0)	5 (1,1)	0,88 (0,26-3,05)	0,85	5 (1,0)	7 (1,6)	0,63 (0,02-1,98)	0,42
Muerte o ictus invalidante	5 (1,0)	14 (3,1)	0,32 (0,11-0,89)	0,02	15 (3,1)	17 (3,8)	0,78 (0,39-1,55)	0,47
Rehospitalización*	36 (7,3)	50 (11,3)	0,63 (0,41-0,97)	0,04	42 (8,5)	55 (12,5)	0,67 (0,45-1,00)	0,046

Los valores corresponden a n (%) según la estimación de Kaplan-Meier (KM). Los valores de p se basan en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). * Rehospitalización: relacionada con la válvula o con la intervención e incluida la insuficiencia cardiaca.

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; SAVR = reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica; AIT = accidente isquémico transitorio.

FIGURA 2. Tasas de Kaplan-Meier para los componentes de la variable de valoración principal a lo largo de 2 años en los pacientes tratados con un TAVR o con cirugía

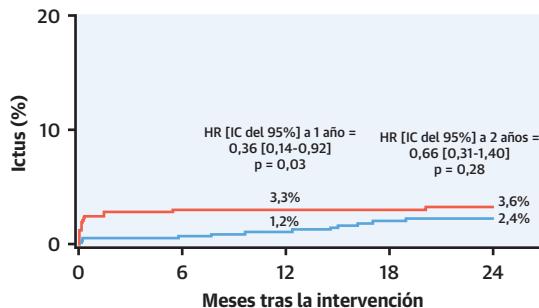
A



Número en riesgo:

Cirugía	454	433	426	412	402
TAVR	496	493	490	485	475

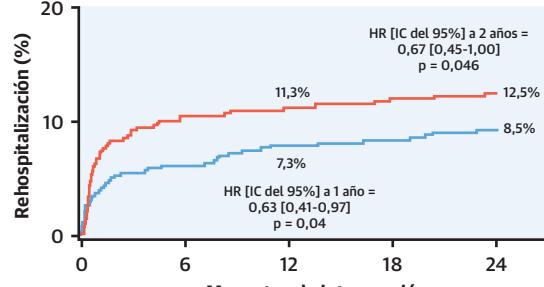
B



Número en riesgo:

Cirugía	454	422	415	402	391
TAVR	496	489	486	476	465

C

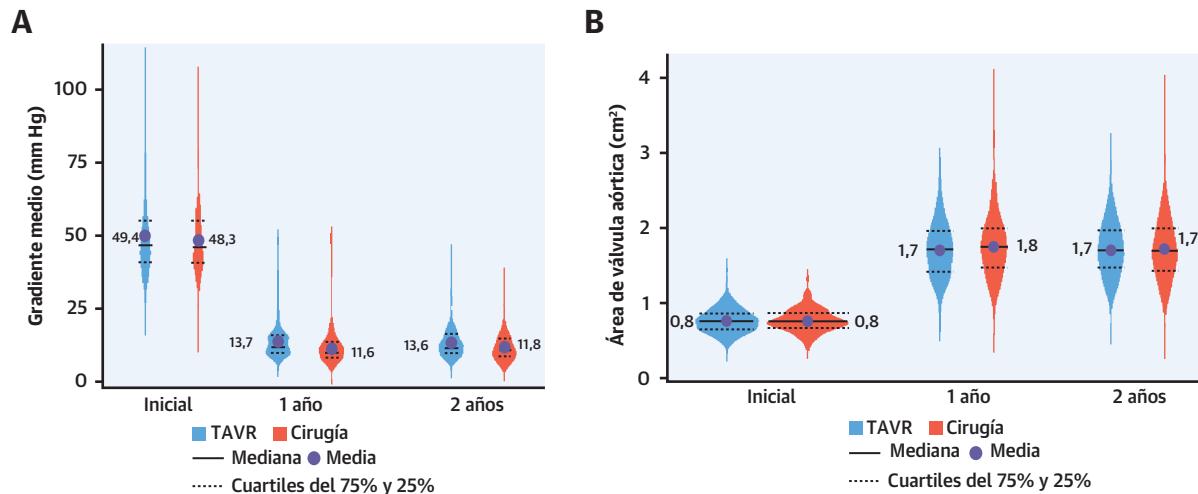


Número en riesgo:

Cirugía	454	388	380	365	354
TAVR	496	465	455	449	436

(A) Mortalidad por cualquier causa: Este análisis de tiempo hasta el evento para la mortalidad indica que las tendencias favorables al TAVR, con una mortalidad inferior a la de la cirugía a 1 año ($p = 0,08$) se redujeron a los 2 años, de tal manera que no había una diferencia significativa entre el TAVR y la cirugía ($p = 0,47$). (B) Todos los ictus: Este análisis de tiempo hasta el evento para los ictus indica que la reducción de las tasas de ictus a 1 año observada con el TAVR en comparación con la cirugía ($p = 0,03$) disminuyó a los 2 años, de tal manera que dejó de haber una diferencia significativa entre el TAVR y la cirugía ($p = 0,28$). (C) Rehospitalizaciones: Este análisis del tiempo hasta el evento para las rehospitalizaciones puso de manifiesto la existencia de una reducción de la tasa con el TAVR en comparación con la cirugía tanto a 1 año ($p = 0,04$) como a 2 años ($p = 0,046$) de seguimiento. IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la figura 1.

FIGURA 3. Ecocardiografía: Resultados hemodinámicos a lo largo de los 2 años



Los datos se presentan en forma de gráficos de distribución de densidad, en los que se indican los valores de media (círculos), mediana (líneas continuas) y cuartiles del 75% y 25% (líneas discontinuas) para los pacientes tratados con un TAVR (azul) o con cirugía (rojo). (A) Gradiente medio: los resultados indican una reducción drástica y de magnitud similar en los gradientes medios entre la situación inicial y 1 año, tanto en el grupo de TAVR como en el de cirugía, que se mantuvo luego a los 2 años. (B) Área efectiva del orificio: los resultados indican un aumento drástico y de magnitud similar del valor medio del área efectiva del orificio entre la situación inicial y 1 año tanto en el grupo de TAVR como en el de cirugía, que se mantuvo luego a los 2 años. Abreviaturas como en la figura 1.

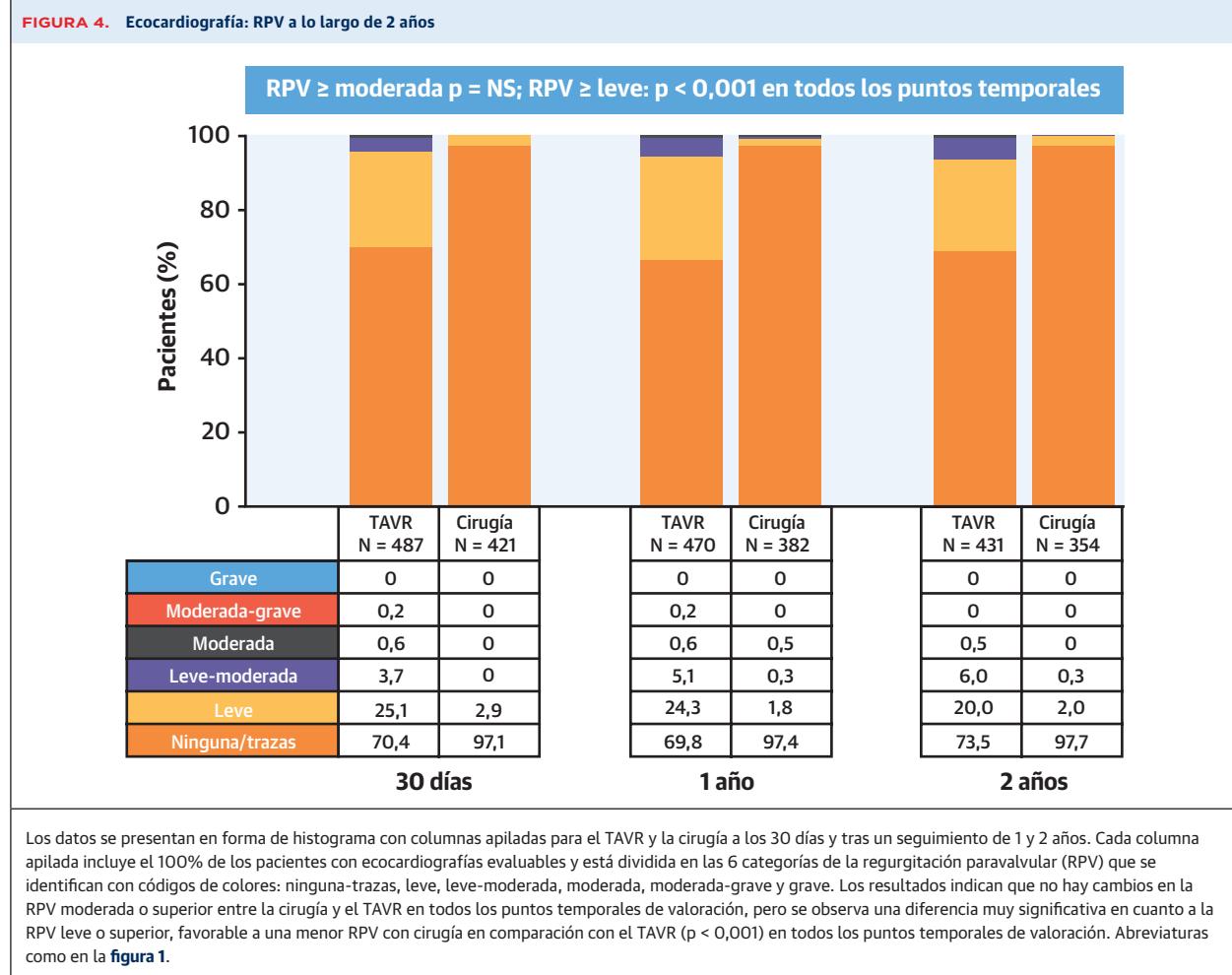
efecto del tratamiento para ninguno de los subgrupos examinados (Suplemento figura 1).

Los componentes de la variable de valoración principal combinada se muestran en la **tabla 1** y en las **figuras 2A a 2C**. A los 2 años, las tasas de eventos con el TAVR en comparación con la cirugía fueron del 2,4% frente al 3,2% (HR: 0,75; IC del 95%: 0,35, 1,63; $p = 0,47$) para la muerte por cualquier causa; 2,4% frente a 3,6% (HR: 0,66; IC del 95%: 0,31 a 1,40; $p = 0,28$) para el ictus; y 8,5% frente a 12,5% (HR: 0,67; IC del 95%: 0,45 a 1,00; $p = 0,046$) para la rehospitalización. Entre el año 1 y el año 2, el TAVR se asoció a un mayor número de muertes que la cirugía (7 frente a 3), así como a más ictus (6 frente a 1), y a un número similar de rehospitalizaciones (10 frente a 8). En el Suplemento tablas 5 a 7 se presentan las causas específicas de las muertes, los ictus y las rehospitalizaciones que se produjeron entre el año 1 y el año 2. La variable de valoración combinada formada por la muerte y el ictus invalidante a los 2 años con el TAVR fue del 3,0% en comparación con el 3,8% observado con la cirugía (HR: 0,77; IC del 95%: 0,39 a 1,55; $p = 0,47$) (**tabla 1, ilustración central**).

VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS. Los resultados de las variables de valoración secundarias a 1 y 2 años se enumeran en la **tabla 2**. Se observaron cambios pequeños entre el año 1 y el año 2 tanto con el TAVR como con la cirugía en la mayoría de las variables de valoración secundarias, incluida la reintervención sobre la

válvula aórtica y la endocarditis. Sin embargo, las tasas de trombosis valvular, que fueron numéricamente superiores a 1 año tras el TAVR (1,0%) en comparación con las de la cirugía (0,2%; $p = 0,13$), continuaron separándose a los 2 años (TAVR: 2,6%; cirugía: 0,7%; $p = 0,02$). De los pacientes con trombosis valvular a los 2 años, 7 de 13 (54%) pacientes tratados con un TAVR y 0 de 3 pacientes tratados con cirugía presentaron un gradiente valvular aórtico medio ecocardiográfico >20 mm Hg, con un aumento respecto al valor obtenido tras el tratamiento de >10 mm Hg (**tabla 3**). Se produjeron eventos clínicos posiblemente relacionados con una trombosis valvular en 4 pacientes (3 tratados con TAVR y 1 tratado con cirugía), incluidos 2 de los 3 ictus invalidantes que se dieron entre el año 1 y el año 2 en los pacientes tratados con un TAVR (Suplemento tabla 8). Se produjeron episodios hemorrágicos posiblemente relacionados con la anticoagulación en los pacientes con trombosis valvular en 2 pacientes tratados con TAVR (Suplemento tabla 8).

ESTADO FUNCIONAL Y PARÁMETROS DE RESULTADOS DE SALUD. La clase funcional de la *New York Heart Association* y el estado de salud específico de la enfermedad, evaluado con el cuestionario KCCQ-OS, mostraron una mejora sustancial respecto a la situación inicial en ambos grupos (Suplemento figuras 2 y 3). Las comparaciones de los grupos pusieron de manifiesto una diferencia pequeña, pero estadísticamente significativa, en la puntuación del KCCQ-OS a los 2 años. Por último, al ana-



lizar los cambios del KCCQ-OS como variable ordinal que incorporaba la mortalidad como peor resultado, los resultados del TAVR fueron superiores a los de la cirugía a 1 mes y a 1 y 2 años (**ilustración central**).

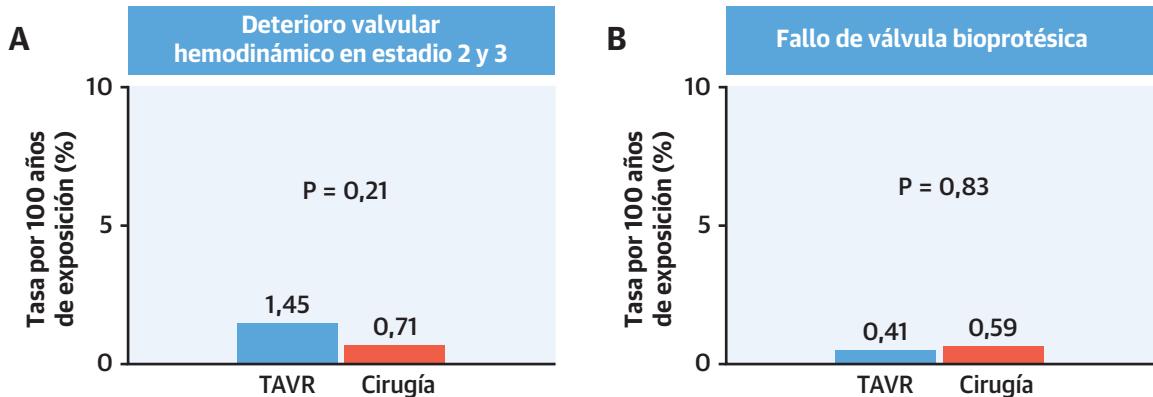
RESULTADOS ECOCARDIÓGRAFICOS. Los datos hemodinámicos y los cambios en la función del VI mostraron cambios pequeños entre el año 1 y el año 2 (**figura 3, Suplemento tabla 9**). A los 2 años, el gradiente medio fue ligeramente superior después del TAVR en comparación con lo observado con la cirugía ($13,6 \pm 5,53$ frente a $11,8 \pm 4,82$; $p = 0,06$) y el área efectiva del orificio fue similar con el TAVR y con la cirugía ($1,7 \pm 0,37$ frente a $1,7 \pm 0,42$; $p = 0,34$). A los 2 años continuaba habiendo diferencias importantes en cuanto a la regurgitación paravalvular (RPV) leve y de leve a moderada, favorables a la cirugía, pero no se observaron diferencias en la RPV moderada o más grave (**figura 4**).

El DVH moderado o grave y el FVB fueron infrecuentes, y no hubo diferencias entre el TAVR y la cirugía a lo largo de los 2 años (**figura 5**).

DISCUSIÓN

Hay abundante evidencia clínica que ha respaldado el uso apropiado del TAVR como nuevo tratamiento importante en los pacientes con una EA grave sintomática. Las variables de valoración principales de los ensayos clínicos se definieron para establecer la seguridad y eficacia iniciales a lo largo de 1 o 2 años (1-7). Se han publicado muchos estudios de seguimiento de ≥ 5 años en pacientes con un riesgo quirúrgico extremo, alto o intermedio tratados con TAVR expansibles con balón o autoexpansibles (8-12). Estos estudios han sido tranquilizadores respecto a que los resultados clínicos y hemodinámicos favorables iniciales observados tras el TAVR se mantienen y son comparables a los de la cirugía (8,10-12). Los pacientes de menor edad y con un riesgo quirúrgico inferior, como los incluidos en el ensayo PARTNER 3, constituyen la cohorte que plantea un mayor reto, ya que la esperanza de vida actuarial tensiona los límites de durabilidad de la válvula bioprotésica, lo cual hace que estos

FIGURA 5. DVH y FVB a lo largo de 2 años



La durabilidad de la válvula bioprotésica fue adjudicada por un grupo de 3 expertos y se determinó con el empleo de los criterios *Valve Academic Research Consortium* (VARC 3) para el deterioro valvular hemodinámico (DVH) y el fallo de la válvula bioprotésica (FVB). El DVH de estadio 2 (es decir, moderado) se definió como un aumento del gradiente medio de ≥ 10 mm Hg y < 20 mm Hg, con un gradiente medio final de ≥ 20 mm Hg y alguna de las siguientes características: 1) disminución del área valvular aórtica de $\geq 0,3 \text{ cm}^2$ o $\geq 25\%$; y 2) disminución del índice de velocidad Doppler (IVD) $\geq 0,1$ o $\geq 20\%$; y/o insuficiencia aórtica transvalvular de grado ≥ 1 de nueva aparición o empeoramiento de la ya existente con un grado final moderado o superior. El DVH de estadio 3 (es decir, grave) requería un aumento del gradiente medio de ≥ 20 mm Hg con un gradiente final medio de ≥ 30 mm Hg y alguna de las siguientes características: 1) disminución del área valvular aórtica de $\geq 0,6 \text{ cm}^2$ o $\geq 50\%$; y 2) disminución del IVD de $\geq 0,2$ o $\geq 40\%$; y/o insuficiencia aórtica transvalvular de grado ≥ 2 de nueva aparición o empeoramiento de la ya existente, con un grado final grave. El FVB se definió según las definiciones estandarizadas VARC-3 recientemente publicadas: 1) estadio 3 (grave) de DVH relacionado con alteraciones estructurales permanentes en la válvula protésica; o 2) reintervención valvular o muerte relacionada con una disfunción de la válvula. La tasa acumulada ajustada según la exposición se definió como el número de pacientes expuestos al dispositivo (es decir, la válvula bioprotésica aórtica) y que presentaron un evento (DVH o FVB) dividido por el tiempo total de exposición de todos los pacientes con riesgo de sufrir un evento (expresado por 100 años-paciente). (A) DVH: se compara el TAVR (azul) con la cirugía (rojo) a lo largo de 2 años e indica una ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos; (B) FVB: se compara el TAVR (azul) con la cirugía (rojo) a lo largo de 2 años e indica una ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos. Abreviaturas como en la figura 1.

pacientes sean candidatos más probables a múltiples intervenciones de reemplazo valvular durante su vida con la valvulopatía aórtica. En consecuencia, es imprescindible una presentación frecuente del seguimiento clínico y ecocardiográfico, más allá de la variable de valoración principal inicial establecida, en los ensayos del TAVR en pacientes de bajo riesgo.

Los principales resultados del seguimiento de 2 años del ensayo PARTNER 3 pueden resumirse como sigue: 1) la variable de valoración principal se redujo significativamente, en un 37%, después del TAVR en comparación con la cirugía; 2) las muertes por cualquier causa y los ictus fueron más frecuentes con el TAVR entre el año 1 y el año 2, de tal manera que la tasa acumulada de eventos a lo largo de 2 años fue similar a la observada con la cirugía; 3) la trombosis valvular fue más frecuente después del TAVR que después de la cirugía a lo largo de 2 años y se asoció a un aumento del gradiente valvular aórtico en el 54% de los casos de TAVR; 4) un análisis por categorías de los resultados de salud, en el que se incluyó la supervivencia y el estadio de salud, indicó un beneficio significativo con el TAVR en comparación con la cirugía a lo largo de 2 años; 5) los resultados ecocardiográficos fueron similares a 1 y 2 años, sin diferencias en la RPV moderada o grave, pero la cirugía continuó mostrando menos casos de RPV leve; y 6) la evaluación de los criterios VARC-3 de la durabilidad de la vál-

vula protésica indicó un DVH infrecuente a los 2 años, sin diferencias significativas en los pacientes tratados con TAVR respecto a los pacientes tratados con cirugía.

La variable de valoración principal combinada global continuó siendo favorable al TAVR a los 2 años, debido en gran parte a la persistencia de una tasa superior de eventos de rehospitalización por causas cardiovasculares tras la cirugía, que se produjeron generalmente en los primeros 6 meses tras la intervención. La muerte y el ictus fueron más frecuentes con el TAVR entre el año 1 y el año 2, aunque las tasas acumuladas continuaron siendo más bajas con el TAVR. El número superior de muertes entre el año 1 y el año 2 se debió en gran parte a la mortalidad de causas no cardiovasculares en los pacientes tratados con TAVR, y el número superior de ictus incluyó 3 ictus invalidantes, 2 de los cuales se produjeron en pacientes tras el diagnóstico de una trombosis valvular. En otros ensayos aleatorizados de comparación del TAVR con la cirugía con un seguimiento de > 1 año (11,12,16), hubo una tendencia uniforme a una menor mortalidad del TAVR durante el primer año, que se reducía luego en años posteriores, dando lugar a una mortalidad acumulada a largo plazo similar. Es posible que los pacientes más vulnerables tuvieran una mortalidad más temprana con la cirugía y que luego hubiera eventos más tardíos con el TAVR menos invasivo. Otra posibilidad es

TABLA 2. Variables de valoración secundarias clave

	Tasa de KM a 1 año			Tasa de KM a 2 años		
	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Valor de p	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Valor de p
IM	6 (1,2)	10 (2,2)	0,23	9 (1,8)	12 (2,7)	0,36
Fibrilación auricular de nueva aparición	30 (7,2)	150 (40,9)	< 0,001	33 (7,9)	153 (41,8)	< 0,001
Nuevo MPP (excluidos los presentes en la situación inicial)	38 (7,9)	25 (5,8)	0,18	44 (9,1)	30 (7,0)	0,21
Nuevo MPP (incluidos los presentes en la situación inicial)	38 (7,7)	25 (5,6)	0,18	44 (8,9)	30 (6,8)	0,20
Nuevo BRI (excluidos los presentes en la situación inicial)	98 (20,4)	35 (8,0)	< 0,001	100 (20,8)	42 (9,7)	< 0,001
Nuevo BRI (incluidos los presentes en la situación inicial)	98 (19,8)	35 (7,7)	< 0,001	100 (20,2)	42 (9,4)	< 0,001
Obstrucción coronaria	1 (0,2)	3 (0,7)	0,28	1 (0,2)	3 (0,7)	0,28
Reintervención AV	3 (0,6)	2 (0,5)	0,76	4 (0,8)	4 (0,9)	0,85
Endocarditis	1 (0,2)	2 (0,5)	0,49	1 (0,2)	4 (0,9)	0,13
Trombosis valvular*	5 (1,0)	1 (0,2)	0,13	13 (2,6)	3 (0,7)	0,02

Los valores corresponden a n (%) según la estimación de KM. Los valores de p se basan en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). * Trombosis valvular según la definición del Valve Academic Research Consortium (VARC 2) (trombo asociado a una válvula implantada que interfiere en la función de la válvula o requiere un tratamiento [por ejemplo, anticoagulación o explante]).

BRI = bloqueo de rama izquierda; IM = infarto de miocardio; MPP = marcapasos permanente; otras abreviaturas como en la tabla 1.

que la revascularización coronaria más frecuente en los pacientes con una enfermedad coronaria concomitante en la cohorte tratada con cirugía en comparación con la cohorte de TAVR pudiera haber comportado un menor número de muertes tardías.

Los conceptos de trombosis valvular clínica y de engrosamiento subclínico de las valvas tras el implante de una válvula bioprotésica son controvertidos y están en rápida evolución (14,16,24-31). En el ensayo PARTNER 3, se aplicaron las definiciones del VARC-2 de la trombosis valvular (7,19). La adjudicación de la trombosis valvular por parte del comité de eventos clínicos según esta definición requería la identificación de un trombo relacionado con la válvula en las exploraciones de imagen (ecocardiografía o TAC) que interfiriera en la función valvular o requiriera tratamiento (anticoagulación o explante de la válvula). De los 16 casos de trombosis valvular observados en los 2 años (13 con TAVR y 3 con cirugía), un 63% se produjeron entre el año 1 y el año 2, y en todos ellos hubo evidencia de la presencia de un trombo que se confirmó en las exploraciones de imagen. Además, en 7 pacientes

hubo un aumento de >10 mm Hg en el gradiente valvular aórtico, y 7 fueron tratados con medicación anticoagulante. Es importante señalar que en el 75% de los pacientes con una trombosis valvular adjudicada por el comité de eventos clínicos no hubo síntomas, y el diagnóstico procedió de las ecocardiografías regulares obligatorias, que mostraron alteraciones hemodinámicas, seguidas a menudo de un TAC que detectó un engrosamiento de las valvas con hipotenucción y una restricción del movimiento de las valvas. Además, dentro del ensayo PARTNER 3 hubo un subestudio con TAC secuenciales exigido por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (30) con la finalidad de estudiar la evolución natural y las consecuencias de las anomalías observadas en el TAC tras el TAVR y tras la cirugía. Parece claro que en el ensayo PARTNER 3 hubo una mayor concienciación respecto a la identificación de los cambios del gradiente valvular aórtico en ecocardiografías secuenciales, y que ello condujo a la realización más frecuente de exploraciones de TAC en pacientes asintomáticos, lo cual podría haber exagerado la frecuencia de los eventos de trombosis valvular. El documento de consenso VARC-3 (14), actualmente en prensa, ha intentado abordar estas cuestiones diferenciando la trombosis valvular de trascendencia clínica del engrosamiento de las valvas y la reducción del movimiento de estas que se detecta en las exploraciones de imagen, mediante nuevas definiciones modificadas de ambas entidades. Así pues, aunque se observó un mayor número de casos de trombosis valvular tras el TAVR en comparación con lo observado con la cirugía, estos casos no se asociaron a eventos clínicos. Las consecuencias de los aumentos pequeños y sin repercusión clínica del gradiente valvular aórtico continúan sin estar claras.

El estado de salud es un aspecto de especial importancia en los pacientes de menor edad y riesgo más bajo,

TABLA 3. Cambios hemodinámicos de la trombosis valvular

	TAVR (n = 496)	Cirugía (n = 454)	Valor de p
Trombosis valvular*	13 (2,6)	3 (0,7)	0,02
Gradiente medio > 20 mm Hg y aumento > 10 mm Hg	7 (53,8)	0 (0)	
Gradiente medio > 20 mm Hg y aumento < 10 mm Hg	4 (30,7)	3 (100,0)	
Aumento de IA transvalvular (leve) sin cambios en el gradiente medio	1 (7,7)	0 (0)	
Resultados del TAC (trombo) sin cambios en la hemodinámica	1 (7,7)	0 (0)	

Los valores corresponden a n (%).* Trombosis valvular adjudicada por el comité de eventos clínicos según los criterios VARC 2 (todos los pacientes recibieron anticoagulación). El valor de p se basa en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*).

IA = insuficiencia aórtica; TAC = tomografía axial computarizada; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

y recientemente se ha presentado un análisis detallado de los resultados del estado de salud en el ensayo PARTNER 3 a 1 año (22). A pesar de las puntuaciones KCCQ-OS relativamente altas en la situación inicial, tanto el TAVR como la cirugía produjeron una mejora sustancial en el plazo de 1 año, que se mantuvo luego a los 2 años. Además, incluso en el seguimiento de 2 años, el estado de salud específico de la enfermedad fue mejor tras el TAVR que después de la cirugía. Recientemente se ha publicado un análisis detallado de los resultados ecocardiográficos secuenciales en el ensayo PARTNER 3 hasta 1 año (32). La prolongación de las evaluaciones de seguimiento ecocardiográfico a 2 años no mostró cambios significativos en los intervalos; el gradiente transvalvular medio tendió a ser ligeramente superior tras el TAVR, el área efectiva del orificio fue similar en los dos grupos, la RPV superior a la moderada fue muy poco frecuente y similar en ambos grupos, y la RPV leve fue menor tras la cirugía. Con el empleo de una clasificación en grados de la RPV de 5 niveles, la mayor parte de los casos de RPV situados entre la categoría moderada y la de ninguna o trazas fueron de RPV leve y no de leve a moderada (**figura 4**). El gradiente medio 1,8 mm Hg superior tras el TAVR en comparación con el observado con la cirugía en el ensayo PARTNER 3 a los 2 años tuvo probablemente un origen multifactorial. En primer lugar, la distribución de tamaños valvulares en la cirugía en el ensayo PARTNER 3 mostró el implante de válvulas más grandes que en los ensayos PARTNER anteriores, y es muy probable que esto se debiera a la guía proporcionada a los operadores quirúrgicos específicamente en este ensayo. En segundo lugar, el índice de volumen de eyeción VI fue significativamente mayor tras el TAVR en comparación con la cirugía (32), y ello podría explicar en parte las diferencias observadas en los gradientes. Las diferencias observadas en las imágenes de ecocardiografía y la recuperación de presión con las válvulas percutáneas en comparación con las quirúrgicas podrían haber contribuido a producir pequeñas diferencias sistemáticas en las mediciones del gradiente (32,33). Por último, podría haberse observado un aumento del volumen sistólico y del gradiente en presencia de una insuficiencia aórtica leve, sin que ello afectara al cálculo del área valvular aórtica realizada mediante la ecuación de continuidad. El área valvular aórtica calculada para las válvulas de TAVR y las quirúrgicas no mostró diferencias significativas en este estudio. La obliteración robusta de una RPV significativa tras el TAVR con la válvula SAPIEN 3 persistió durante 2 años en el ensayo PARTNER 3. Tan solo 2 de los 431 pacientes tratados con un TAVR presentaron una RPV moderada y no hubo ningún paciente con una RPV de moderada a grave o grave. Estos resultados reflejaron muy probablemente una combinación de efectos de una mejor elección del tamaño valvular con la guía de TAC y

una mayor eficacia del manguito externo para producir una aposición de la válvula con el complejo valvar aórtico. Las consecuencias a largo plazo de la mayor tasa de RPV leve con el TAVR, caso de haberlas, continúan sin haberse determinado; la RPV leve no se ha asociado a secuelas clínicas a los 2 años.

El campo en el que hay mayor controversia e incertidumbre por lo que respecta a una ampliación del uso del TAVR en pacientes de bajo riesgo y menor edad es el de la posibilidad de una menor durabilidad de las válvulas bioprotésicas percutáneas (34). El ensayo PARTNER 3 adoptó las definiciones modificadas del VARC-3 para el DVH y el FVB tanto en el TAVR como en la cirugía, que se habían utilizado ya en el seguimiento ecocardiográfico secuencial de 5 años del ensayo PARTNER 2A y en el registro SAPIEN 3 (en ambos casos, estudios de pacientes de riesgo intermedio) (12,16,35). Estos análisis, con un seguimiento ecocardiográfico de 5 años, identificaron diferencias en la hemodinámica determinada mediante ecocardiografía en sistemas de TAVR específicos en comparación con las válvulas quirúrgicas antes de que se produjeran síntomas o aparecieran eventos clínicos (16,35). En los pacientes de riesgo bajo del ensayo PARTNER 3 hasta los 2 años se aplicaron las definiciones estandarizadas más rigurosas y, hasta el momento, no hemos observado diferencias en el DVH moderado o grave ni en el FVB al comparar el TAVR mediante la válvula SAPIEN 3 con la cirugía.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Las principales limitaciones del estudio se han descrito ya anteriormente (7). El objetivo de esta publicación fue centrarse en los eventos clínicos y los resultados ecocardiográficos del intervalo entre el año 1 y el año 2; no se prevé que se produzcan eventos importantes asociados a la durabilidad de la válvula hasta que hayan transcurrido como mínimo 5 años tras la intervención índice. Parece claro que es necesaria una evaluación continuada de los resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes de menor edad y de bajo riesgo, y el seguimiento previsto para el ensayo PARTNER 3 continuará durante como mínimo 10 años. Debe resaltarse que, dado que en el ensayo PARTNER 3 se excluyó a los pacientes con características anatómicas específicas que no son óptimas para el TAVR, como una valvulopatía aórtica bicúspide o que no tenían un acceso transfemoral aceptable, los resultados presentados no pueden generalizarse a la totalidad de los pacientes y solamente son aplicables a la población incluida en el estudio. Las dificultades logísticas del ensayo, como los abandonos del estudio desproporcionadamente altos en la cohorte de cirugía y la falta de datos de seguimiento o la falta de una adjudicación formal de algunas de las variables secundarias constituyen limitaciones del estudio que se abordan con análisis de sensibilidad y otros ajustes estadísticos.

Un motivo de preocupación en el ensayo PARTNER 3 (7) fue si era apropiado realizar recomendaciones de un cambio de práctica clínica basadas en un único ensayo aleatorizado sin la potencia estadística necesaria para abordar variables de valoración clínicas específicas y sin un seguimiento a largo plazo (36). La respuesta a esta limitación sugerida es la siguiente. En primer lugar, ha habido más de una década de ensayos aleatorizados PARTNER y de registros, en estratos de riesgo quirúrgico progresivamente inferiores, empezando con los pacientes que no eran aptos para la cirugía y terminando en el presente ensayo PARTNER 3 en pacientes de riesgo bajo. En estos estudios, en los que se han utilizado 3 generaciones de válvulas percutáneas expansibles con balón y han participado aproximadamente 10.000 pacientes, las variables de valoración clínicas duras consistentes en la mortalidad por cualquier causa y el ictus han mostrado de manera uniforme una no inferioridad respecto a la cirugía, y aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en ellos han alcanzado ya ≥ 5 años de seguimiento (1,2,4,8,9,12,16,17,35). En segundo lugar, ha habido un total de 3.661 pacientes con un riesgo quirúrgico bajo en los 4 ensayos aleatorizados en los que se han utilizado sistemas de TAVR expansibles con balón y autoexpansibles (6,7,11,37), y nuevamente los resultados de la variable de valoración principal (mortalidad e ictus) han mostrado de manera uniforme una superioridad o no inferioridad del TAVR respecto a la cirugía. En tercer lugar, el tiempo de supervivencia media restringido de este estudio fue favorable al TAVR (670 días frente a 622 días; $p < 0,001$) a los 2 años. Por último, ha habido numerosas válvulas aórticas quirúrgicas, incluidas las de la actual generación de válvulas sin suturas (38-40), que se están utilizando ampliamente en la práctica clínica con evaluaciones clínicas y ecocardiográficas secuenciales de la durabilidad clínica menos rigurosas.

CONCLUSIONES

El seguimiento de 2 años del ensayo PARTNER 3 en pacientes de riesgo bajo siguió mostrando una superioridad en la variable de valoración principal favorable al TAVR en comparación con la cirugía, pero se produjeron más muertes, ictus y eventos de trombosis valvular en el grupo de TAVR entre el año 1 y el año 2. El estado de salud específico de la enfermedad a los 2 años fue mejor tras el TAVR que después de la cirugía. Los resultados ecocardiográficos durante los 2 años indicaron una hemodinámica valvular estable y una ausencia de diferencias en los parámetros de durabilidad de la válvula.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo PARTNER 3 fue financiado por Edwards Lifesciences. El Dr. Leon ha recibido subvenciones, pagadas a su centro, de Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott y Boston Scientific; y ha recibido pagos por formar parte de un consejo asesor de Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Gore y Meril Life Sciences. El Dr. Mack ha recibido pagos por consultoría de Gore; ha sido uno de los investigadores principales en ensayos clínicos de Edwards Lifesciences y Abbott; y ha sido presidente de estudios de Medtronic. La Dra. Hahn ha recibido pagos por consultoría de Abbott Vascular, Siemens Healthineers, Boston Scientific, Bayliss, Edwards Lifesciences, Philips Healthcare, 3Mensio, Medtronic y Navigate. El Dr. Thourani ha recibido subvenciones y ha actuado como asesor de Edwards Lifesciences. El Dr. Makkar ha recibido subvenciones de Abbott y Edwards Lifesciences. El Dr. Kodali posee acciones de BioTrace Medical, Dura Biotech y Thubrikar Aortic Valve; ha recibido subvenciones de Medtronic y Boston Scientific; ha recibido subvenciones y pagos por consultoría de Abbott Vascular; y ha recibido pagos por consultoría de Claret Medical, Admedus y Meril Life Sciences. La Sra. Alu ha recibido subvenciones de investigación pagadas a su centro de Edwards Lifesciences y Abbott. El Dr. Russo ha recibido pagos por consultoría, pagos por conferencias, y pagos por actuar como mentor de Edwards Lifesciences; ha recibido pagos por consultoría y pagos por actuar como mentor de Abbott; y ha recibido pagos por consultoría de Boston Scientific. El Dr. Malaisrie ha recibido pagos por consultoría de Medtronic; y ha recibido pagos por conferencias de Abbott. El Dr. Cohen ha recibido subvenciones, pagadas a su centro, de Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific y Abbott Vascular; y ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Blanke ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences, Tendyne (Abbott), Circle Cardiovascular Imaging, Neovasc y Gore. El Dr. Leipsic ha recibido subvenciones de Abbott y Medtronic; y ha recibido pagos por consultoría y posee opciones de compra de acciones de Circle Cardiovascular Imaging. El Dr. McCabe ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences. Dr. Babaliaro ha recibido pagos por conferencias y pagos por consultoría de Edwards Lifesciences y Abbott. El Dr. Goldman ha recibido pagos por formar parte de un consejo asesor de Edwards Lifesciences. El Dr. Szeto ha recibido pagos por conferencias y ha actuado como investigador para Edwards Lifesciences. El Dr. Genereux ha recibido pagos por consultoría y pagos por formar parte de consejos asesores de Abbott Vascular, Boston Scientific, Cardiovascular Solutions y Cordis; ha recibido pagos por consultoría y pagos por actuar como mentor de Edwards Lifesciences; y ha recibido pagos por consultoría de Medtronic, Sarnas, Pi-Cardia y Sig.Num. El Dr. Webb ha recibido pagos por consultoría y pagos por actuar como mentor de Edwards Lifesciences. 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. Martin B. Leon, Columbia University Irving Medical Center, 173 Ft. Washington Avenue, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: ml2398@cumc.columbia.edu. Twitter: @MartyMLeon.

PERSPECTIVAS

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

APLICACIÓN DE TÉCNICAS: En comparación con el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en los pacientes de riesgo bajo, el TAVR expansible con balón se asoció a una menor incidencia de la variable de valoración combinada formada por la muerte, el ictus y la rehospitalización a los 2 años,

pero entre el año 1 y el año 2 después del TAVR, hubo más muertes, ictus y eventos de trombosis valvular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Será necesario un seguimiento a más largo plazo para determinar la utilidad del TAVR como alternativa a la cirugía en los pacientes con estenosis aórtica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
3. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
4. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
5. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.
6. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
8. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-Year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-84.
9. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-Year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2485-91.
10. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687-96.
11. Thyregod HGH, Ihleman N, Jorgensen TH, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019 Feb 1 [Epub ahead of print].
12. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
13. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:55-61.
14. Genereux P, Piazza N, Alu M, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J* 2020. In Press.
15. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38: 3382-90.
16. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1830-43.
17. Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37: 2252-62.
18. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438-54.
19. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;389:2383-92.
20. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8: 340-60.
21. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2018;137:388-99.
22. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2833-42.
23. He X, Chen L, Lei L, Xia H, Lee M. A simple method for estimating confidence intervals for exposure adjusted incidence rate and its applications to clinical trials. *J Biom Biostat* 2015;6:238.
24. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015;373: 2015-24.
25. Holmes DR, Mack MJ. Uncertainty and possible subclinical valve leaflet thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373:2080-2.
26. Laschinger JC, Wu C, Ibrahim NG, Shuren JE. Reduced leaflet motion in bioprosthetic aortic valves: the FDA perspective. *N Engl J Med* 2015; 373:1996-8.
27. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016;37:2263-71.
28. Jilaihawi H, Asch FM, Manasse E, et al. Systematic CT methodology for the evaluation of subclinical leaflet thrombosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:461-70.
29. Bhatt DL, Resor CD, Blankstein R. Insights from autopsies: potential role of thrombus in structural valve deterioration. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:146-8.
30. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 3003-15.

31. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Treatment after TAVR - discordance and clinical implications. *N Engl J Med* 2020;382:193-4.

32. Pibarot P, Salaua E, Dahou A, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: the PARTNER 3 trial. *Circulation* 2020;141:1527-37.

33. Abbas AE, Mando R, Hanzel G, et al. Invasive versus echocardiographic evaluation of transvalvular gradients immediately post-transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007973.

34. Tam DY, Wijeyesundera HC, Naimark D, et al. Impact of transcatheter aortic valve durability on life expectancy in low-risk patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2020;142:354-64.

35. Kodali S. Sapien 3 TAVR versus surgery in intermediate-risk patients: a propensity score-matched analysis of 5-year outcomes. Presented at: TCT Connect 2020, June 21-28, 2020.

36. Kaul S. Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;381:682.

37. Toff WD. United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation - UK TAVI. Presented at: The American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020.

38. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, et al. The sutureless aortic valve at 1 year: a large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1617-1626 e4.

39. Di Eusanio M, Phan K, Berretta P, et al. Sutureless and Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement International Registry (SURD-IR): early results from 3343 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:768-73.

40. Williams ML, Flynn CD, Mamo AA, et al. Long-term outcomes of sutureless and rapid-deployment aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:265-79.

PALABRAS CLAVE estenosis aórtica, reemplazo quirúrgico de válvula aórtica, reemplazo percutáneo de válvula aórtica

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

COMENTARIO EDITORIAL

TAVI, también en bajo riesgo

Victoria Vilalta, MD^{1,2,3}, Eduard Fernández-Nofrerias, MD^{1,2}, Antoni Bayés-Genís, MD, PhD^{1,2,3}

Victoria Vilalta

A lo largo de la última década hemos asistido a una gran expansión del implante transcatéter de prótesis valvular aórtica (TAVI). Desde las experiencias iniciales y los ensayos clínicos pivotales en TAVI, que mostraron su beneficio en pacientes no operables y de alto riesgo, hasta múltiples ensayos aleatorizados que han ido demostrando la equivalencia o superioridad de TAVI sobre la substitución valvular aórtica con bioprótesis quirúrgicas (SVAo), se ha evaluado la TAVI en todo el espectro de riesgo quirúrgico (1-5). Los resultados positivos de estos estudios, así como las mejoras de los dispositivos, simplificación del procedimiento y perfeccionamiento de la técnica han acelerado la TAVI hacia el último escalón en la escala de riesgo quirúrgico: el bajo riesgo (6,7). Un aspecto fundamental que considerar para la extensión de la TAVI a pacientes jóvenes con larga esperanza de vida es la durabilidad de las prótesis transcatéter en comparación con las bioprótesis quirúrgicas. El ensayo NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention), en el que se aleatorizaron 280 pacientes con bajo riesgo quirúrgico a TAVI o SVAo (puntuación de la *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* [STS-PROM] de $3.0 \pm 1.7\%$) es uno de los primeros en proporcionar información comparativa sobre durabilidad. Este estudio no mostró diferencias en el objetivo principal combinado de mortalidad por cualquier causa, ictus o infarto de miocardio; y mientras el deterioro estructural de las prótesis quirúrgicas fue superior a las percutáneas, la disfunción protésica (definida como muerte relacionada con el implante protésico, reintervención valvular o degeneración valvular severa) fue baja y comparable en ambos grupos de tratamiento a los 6 años (8). Sin embargo, alrededor del 80% de los pacientes examinados para el estudio fue finalmente excluido (a pesar de ser un estudio en *all-comers*), por lo que la generalización de sus resultados es limitada. Datos de series más extensas en población de bajo riesgo y con seguimiento a largo plazo son necesarias para reafirmar los hallazgos (9,10). En ese contexto y para determinar la viabilidad de la TAVI como una alternativa aceptable a la cirugía en pacientes de bajo riesgo con estenosis aórtica

grave, se diseñaron dos grandes estudios aleatorizados: PARTNER 3 (Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis) y Evolut low-risk. Los esperados resultados clínicos y ecocardiográficos a 2 años del estudio PARTNER 3 han sido recientemente publicados (7). En el estudio PARTNER 3 se aleatorizaron 950 pacientes (496 TAVI y 454 SVAo) con un STS-PROM score < 4% a TAVI transfemoral con válvula SAPIEN 3 o a cirugía (STS medio 1.9%, edad media de 73 años). El objetivo principal combinado del estudio (muerte, ictus y re-hospitalización) fue favorable al grupo TAVI frente a la opción quirúrgica (11.5% vs. 17.4%; hazard ratio: 0.63; 95%CI: 0.45 a 0.88; p= 0.007) aunque este beneficio fue a expensas de un aumento de re-hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo quirúrgico. Las diferencias en muerte e ictus, que se objetivaron favorables a TAVI en el análisis original al año de seguimiento resultaron no significativas a los 2 años (muerte: TAVI 2.4% vs. SVAo 3.2%; p= 0.47; ictus: TAVI 2.4% vs. SVAo 3.6%; p= 0.28) (7).

La convergencia observada de las curvas del objetivo primario entre el primer y el segundo año no pudo ser explicada por cambios estructurales de la prótesis como pueden ser el deterioro valvular o fuga paravalvular moderada/grave, ya que el análisis ecocardiográfico no mostró cambios en el gradiente medio (13.6 ± 5.53 frente a 11.8 ± 4.82 mmHg; p= 0.06), el área valvular aórtica (1.7 ± 0.37 frente a 1.7 ± 0.42 cm²; p= 0.39) o en la regurgitación paravalvular (0.5 vs 0%; p= ns) entre TAVI y cirugía a los 2 años (7). Estos hallazgos son especialmente relevantes, ya que aportan evidencia sobre la durabilidad temprana de las prótesis transcatéter en pacientes con larga esperanza de vida, mostrando una hemodinámica similar a la cirugía a los dos años con tasas similares de fuga paravalvular, considerado uno de los puntos débiles de TAVI frente a la cirugía. Estos resultados son probablemente consecuencia de las mejoras en el diseño de las prótesis percutáneas de última generación, así como de una mayor experiencia en las técnicas de imagen que permiten una selección más precisa de su tamaño.

¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ²CIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid.³Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Los resultados de los objetivos secundarios del estudio se mantuvieron estables a lo largo de los 2 años de seguimiento: las re-intervenciones y endocarditis fueron comparables en ambos grupos, la incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición fue muy superior en el grupo de cirugía (41.8% frente a 7.9%) y la incidencia de bloqueo de rama izquierda de nueva aparición fue inferior (9.7% frente a 20.8%; ambos $p < 0.001$), sin comportar un aumento en el implante de marcapasos (7% vs 9.1%, $p=0.21$) (7).

Un hallazgo notable fue la tasa de trombosis valvular, superior en el grupo TAVI a los 2 años (2.6% frente a 0.7%; $p = 0.02$) (7). La mayor concienciación ante este fenómeno, su estudio mediante tomografía computarizada (TC) y la definición utilizada de trombosis valvular (a diferencia del recientemente publicado documento de consenso VARC-3 (11), el VARC 2 (12) no distingüía entre trombosis clínicamente significativas y meros hallazgos en pruebas de imagen) suponen un sesgo desfavorable al grupo TAVI. En concreto, solamente un paciente presentó síntomas, siendo el aumento de gradientes la motivación principal de la realización del TC. Por otro lado, el aumento de fibrilación auricular y el inicio de tratamiento anticoagulante en el grupo quirúrgico podría haber influido en la disminución de la trombosis en dicho grupo.

Trasladando las conclusiones del presente estudio a la práctica clínica diaria; la TAVI es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes de >80 años en los que la cuestión de la durabilidad de las prótesis percutáneas no es relevante. En contraposición, la cirugía sigue siendo la terapia más aceptada para pacientes de

< 70 años (dada la ausencia de evidencia de la durabilidad a largo plazo de la TAVI) y, ambas terapias pueden ser excelentes opciones de tratamiento en pacientes de edad intermedia en los que la toma de decisión de los equipos multidisciplinares dependerá de factores clínicos y anatómicos individuales, así como de las preferencias de los pacientes.

Este estudio aporta mayor evidencia para el tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes de bajo riesgo y contribuye a un cambio de paradigma en el manejo de esta patología; más enfocado en la edad y consideraciones anatómicas que en el riesgo quirúrgico. Aun así, persisten algunas cuestiones sin resolver: (i) La edad mínima de los pacientes candidatos a TAVI como primera opción, (ii) La anatomía óptima para el tratamiento percutáneo de los pacientes con larga esperanza de vida (pacientes con calificación valvular muy importante, con enfermedad coronaria concomitante, válvula bicúspide y dilatación aórtica, entre otros), (iii) el papel de las válvulas quirúrgicas sin sutura en este grupo de pacientes, que permiten la realización de una cirugía mínimamente invasiva. Para dilucidar estas cuestiones será imprescindible esperar a los resultados de seguimiento a 10 años, así como los resultados de registros que permitan asegurar un adecuado tratamiento de estos grupos de pacientes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Victoria Vilalta del Olmo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera Canyet s/n, 08916, Badalona, Barcelona. E-mail: victoria.vilalta@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Grube E., Laborde JC., Gerckens U., et al. Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease: The Siegburg First-in-Man Study. *Circulation* 2006;114(15):1616-24. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.639450.
2. Leon MB., Smith CR., Mack M., et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607. Doi: 10.1056/NEJMoa100823.
3. Smith CR., Leon MB., Mack MJ., et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98. Doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
4. Adams DH., Popma JJ., Reardon MJ., et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370(19):1790-8. Doi: 10.1056/NEJMoa1400590.
5. Leon MB., Smith CR., Mack MJ., et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374(17):1609-20. Doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
6. Mack MJ., Leon MB., Thourani VH., et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1695-705. Doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
7. Leon MB., Mack MJ., Hahn RT., et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(9):1149-61. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.
8. Søndergaard L., Ihlemann N., Capodanno D., et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(5):546-53. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.083.
9. Popma JJ., Deeb GM., Yakubov SJ., et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1706-15. Doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
10. Mack MJ., Leon MB., Thourani VH., et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1695-705. Doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
11. VARC-3 WRITING COMMITTEE, Généreux P., Piazza N., et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J* 2021;42(19):1825-57. Doi: 10.1093/euroheartj/ehaa799.
12. Kappetein AP., Head SJ., Généreux P., et al. Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1438-54. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.001.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Análisis comparativo aleatorizado y doble ciego de edoxabán a mitad de dosis frente a dosis plena en 14.014 pacientes con fibrilación auricular



Jan Steffel, MD,^a Christian T. Ruff, MD, MPH,^b Ophelia Yin, PhD,^c Eugene Braunwald, MD,^b Jeong-Gun Park, PhD,^b Sabina A. Murphy, MPH,^b Stuart Connolly, MD,^d Elliott M. Antman, MD,^b Robert P. Giugliano, MD, SM^b

RESUMEN

ANTECEDENTES En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), la pauta de edoxabán en dosis bajas (PEDB) y la pauta de edoxabán en dosis altas (PEDA) fueron no inferiores a un tratamiento con warfarina bien controlado para la prevención del ictus en la fibrilación auricular.

OBJETIVOS El objetivo del presente análisis del ensayo ENGAGE AF TIMI-48 fue realizar una comparación exhaustiva del resultado clínico neto (RCN) de la PEDB (30 mg una vez al día, con reducción de la dosis a 15 mg en pacientes seleccionados) con la PEDA (60 mg una vez al día, con reducción de la dosis a 30 mg en pacientes seleccionados).

MÉTODOS En este estudio se llevó a cabo un análisis especificado *a priori* del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, en el que se comparó a los pacientes tratados con la pauta PEDB con los tratados con la pauta PEDA.

RESULTADOS El RCN principal definido *a priori* de (ictus/embolia sistémica [EES], hemorragia mayor, muerte) fue menos frecuente con la PEDB (7,26% frente a 8,01%; *hazard ratio*: 0,90; intervalo de confianza del 95%: 0,84 a 0,98, $p = 0,014$). Los RCN secundarios (ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) y terciarios (ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) fueron similares con las 2 pautas de administración. Los pacientes asignados aleatoriamente a la PEDB, en comparación con los asignados a la PEDA, presentaron un riesgo significativamente mayor de ictus/EES (2,04% frente a 1,56%; *hazard ratio*: 1,31; intervalo de confianza del 95%: 1,12 a 1,52; $p < 0,001$). Por el contrario, la hemorragia mayor, la hemorragia intracranial, la hemorragia gastrointestinal mayor y la hemorragia con peligro para la vida se dieron con una frecuencia significativamente inferior con el empleo de la PEDB en comparación con la PEDA. Estos resultados fueron respaldados por múltiples observaciones farmacocinéticas.

CONCLUSIONES En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, el RCN principal se redujo con la PEDB en comparación con la PEDA, mientras que los RCN secundarios y terciarios fueron similares con las 2 pautas de administración. Estos resultados pueden ser útiles a los médicos para individualizar la posología de edoxabán de un modo basado en la evidencia. Sin embargo, la PEDA autorizada continúa siendo el tratamiento estándar dentro de las pautas posológicas disponibles de edoxabán para la prevención del ictus en la fibrilación auricular. (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48* [ENGAGE AF-TIMI 48]; NCT00781391) (J Am Coll Cardiol 2021;77:1197-207) © 2021 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



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

ABREVIATURAS

Y ACRÓNIMOS

ACOD = anticoagulante oral directo

AUC_{0-24,eq} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 h en equilibrio estableC_{máx} = concentraciones máximasC_{min} = concentraciones mínimas

EES = evento embólico sistémico

FA = fibrilación auricular

HR = hazard ratio

IC = intervalo de confianza

PEDA = pauta de edoxabán en dosis altas

PEDB = pauta de edoxabán en dosis bajas

RCN = resultado clínico neto

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han pasado a ser el tratamiento preferido para la prevención del ictus en la fibrilación auricular (FA), a la vista de los resultados de 4 ensayos clínicos aleatorizados de fase III realizados con fines de registro ("pivotales") (1-8). Aunque estos ensayos mostraron una eficacia como mínimo similar (si no mejor) por lo que respecta a la prevención del ictus, el riesgo de hemorragias graves (incluidas las intracraneales y las mortales) se redujo en comparación con lo observado con warfarina (2). En consecuencia, las guías actuales recomiendan el empleo de ACOD con preferencia al uso de antagonistas de la vitamina K para la prevención del ictus en la mayor parte de los pacientes con FA (7,8). Sin embargo, el riesgo inherente de una hemorragia grave, aun siendo menos frecuente con el tratamiento con ACOD que con el de antagonistas de la vitamina K, puede afectar a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (9,10).

El temor a la hemorragia ha conducido a una sobreutilización sustancial de dosis reducidas de todos los ACOD no estudiadas y "fuera de las indicaciones aprobadas" (11-14). Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados que permitan realizar una evaluación de la eficacia o la seguridad de las dosis reducidas de apixabán o rivaroxabán en pacientes que no cumplen los respectivos criterios para la reducción de la dosis definidos *a priori* (4,5). En cambio, en el ensayo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), se comparó el uso de warfarina con el de 2 dosis de dabigatrán (150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día) que correspondían a una reducción de la dosis de un 27% con la posología de dosis baja de dabigatrán en comparación con la pauta de dosis alta de este fármaco (3). Aunque la dosis de dabigatrán de 150 mg dos veces al día produjo una eficacia superior a la de la warfarina en la reducción de los ictus y los eventos embólicos sistémicos (EES) con una tasa similar de hemorragias mayores, la dosis de 110 mg dos veces al día mostró una eficacia similar a la de la warfarina con una tasa de hemorragias mayores inferior.

En el ensayo aleatorizado y doble ciego de 3 grupos de tratamiento ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), tanto la pauta de edoxabán en dosis altas (PEDA) como la pauta de edoxabán en dosis bajas (PEDB), que suponen una reducción de la dosis de un 50%, fueron no inferiores al tratamiento con warfarina bien controlado en la prevención del ictus/EES en pacientes con FA (6). Aunque ambas pautas redujeron significativamente el riesgo de hemorragia mayor y de muerte cardiovascular, la PEDB aumentó la incidencia del ictus en un 41% en comparación con lo observado con warfarina. La eficacia se preservó en los pacientes en los que se redujo la dosis según lo establecido en el protocolo en comparación con los pacientes similares del grupo de warfarina, mientras que la reducción de la dosis produjo una reducción relativa aún mayor de las hemorragias mayores (15). Estos datos llevaron a la autorización de la PEDB (pero no de la PEDB) para la prevención del ictus en los pacientes con FA en todo el mundo.

Es importante señalar que se observó una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa con la PEDB en comparación con el tratamiento de warfarina, lo cual planteó la posibilidad de que esta pauta posológica pudiera ser beneficiosa para pacientes con determinados perfiles. El presente análisis del ensayo ENGAGE AF TIMI-48 se llevó a cabo para comparar los resultados obtenidos durante el tratamiento de los pacientes con la PEDB en comparación con la PEDB. En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 se definieron *a priori* 3 resultados clínicos netos (RCN) que combinaban las variables de valoración de la eficacia y la seguridad más pertinentes. Los RCN podrían constituir un mejor parámetro de medición del valor de una nueva estrategia terapéutica ya que adoptan un enfoque más integral y exhaustivo de la evolución global del paciente en vez de centrarse por separado en eventos individuales (por ejemplo, el ictus isquémico o la hemorragia mayor) (16). En consecuencia, en el presente análisis hemos comparado de forma integrada los efectos de la PEDB y la PEDB en los RCN principales, secundarios y terciarios.

^aDepartment of Cardiology, University Heart Center Zurich, Zurich, Suiza; ^bCardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^cDaiichi-Sankyo, Inc., Basking Ridge, New Jersey, Estados Unidos; y el ^dPopulation Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canadá.

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 el *Author Center*.

Original recibido el 10 de noviembre de 2020; original revisado recibido el 23 de diciembre de 2020, aceptado el 28 de diciembre de 2020.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN.

El diseño y los principales resultados del ensayo de fase III, doble ciego y con doble placebo ENGAGE AF-TIMI 48 se han presentado ya con anterioridad (6,17). De forma resumida, a un total de 21.105 pacientes con FA, que tenían un riesgo de ictus moderado o alto (puntuación CHADS₂ ≥ 2) se les asignó de forma aleatorizada el tratamiento con la PEDA (60 mg una vez al día), la PEDB (30 mg una vez al día) o warfarina. En los pacientes con una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min según la estimación realizada con la fórmula de Cockcroft-Gault), un peso corporal ≤ 60 kg, o en los pacientes que necesitaban un uso concomitante de los inhibidores potentes de la glucoproteína P quinidina, verapamilo, o dronedarona, la dosis de edoxabán se redujo en un 50% (PEDA: paso de 60 a 30 mg; PEDB: paso de 30 mg a 15 mg) (17). La variable principal de valoración de la eficacia del ensayo fue el ictus/EES; otras variables de valoración de la eficacia fueron el ictus isquémico, el ictus hemorrágico, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular (6). La variable principal de valoración de la seguridad fue la hemorragia mayor, definida según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (18); otras variables de valoración de la seguridad fueron la hemorragia mayor de trascendencia clínica y la hemorragia intracraneal (17). El protocolo y las enmiendas introducidas en él fueron aprobados por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Los 3 RCN combinados definidos *a priori* del ensayo fueron los siguientes: 1) ictus, EES, hemorragia mayor o mortalidad por cualquier causa; 2) ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa; y 3) ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa (6).

Los ictus isquémicos invalidantes fueron los que los investigadores clasificaron con un grado 3 a 5 en la escala de Rankin (19), mientras que la puntuación de 6 en esa escala indicaba un ictus mortal. La hemorragia con peligro para la vida se definió como una hemorragia intracraneal (incluido el ictus hemorrágico y la hemorragia subdural o epidural) o un evento hemorrágico que causara un compromiso hemodinámico con necesidad de alguna intervención. Los eventos hemorrágicos mortales fueron aquellos en los que la hemorragia condujo directamente a la muerte del paciente (17). Todos los eventos hemorrágicos (incluida su localización y gravedad), los ictus, los eventos cardiovasculares (incluidos los ictus, EES e infartos de miocardio) y las muertes fueron validados ("adjudicados") por un comité central de variables de

valoración clínicas, que no conocía el tratamiento asignado a cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los análisis estadísticos que se presentan en este artículo se realizaron en la población de análisis por intención de tratar modificada, limitada a los grupos de tratamiento con la PEDB o la PEDA. Se excluyó a los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con warfarina y a 45 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a la administración de edoxabán y no recibieron dosis alguna de este fármaco después de la aleatorización. El análisis de las variables de valoración consistentes en hemorragias para los fines de los análisis de la seguridad se realizó durante el tratamiento (entre la primera dosis y +3 días después de la última dosis o la visita final del estudio, lo que sucediera antes). El análisis de los criterios de valoración de la eficacia y los RCN (incluidos los componentes de hemorragia de los RCN) se realizó durante el seguimiento general del estudio, desde la primera dosis hasta la última visita.

Los parámetros de exposición farmacocinética de cada paciente individual, incluidas las concentraciones mínima (C_{\min}), media (C_{med}) y máxima (C_{\max}) de edoxabán en la fase de equilibrio estable, así como el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 h en equilibrio estable ($AUC_{0-24,\text{eq}}$), se obtuvieron a partir de un modelo de farmacocinética poblacional. Se presentan los valores de mediana y de centil 5 a centil 95 para cada grupo de dosis.

Las características iniciales se presentan en forma de mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas y de frecuencias para las variables cualitativas. Las tasas de eventos se expresan por 100 años-paciente. Los valores de *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para la comparación de la PEDB con la PEDA se calcularon con un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El supuesto de riesgos proporcionales de Cox se puso a prueba y se verificó con la prueba de residuos de Schoenfeld. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$, sin ajustes para comparaciones múltiples. Dado que el ensayo no tenía la potencia estadística suficiente para análisis por subgrupos, los resultados presentados aquí se consideran exploratorios. El *Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group* dispone de una copia independiente de la base de datos del ensayo y llevó a cabo todos los análisis. Los análisis se realizaron con el programa informático SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES. No hubo diferencias significativas en las características iniciales de los pa-

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes tratados con PEDB o con PEDA

	Global	PEDB (n = 7002)	PEDA (n = 7012)	Valor de p
Edad, años	72 (64-78)	72 (64-78)	72 (64-78)	0,90
Edad ≥ 75 años	5627 (40,2)	2789 (39,8)	2838 (40,5)	0,44
Mujeres	5377 (38,4)	2718 (38,8)	2659 (37,9)	0,28
Raza: Asiáticos	1931 (13,8)	975 (13,9)	956 (13,6)	0,62
Peso, kg	82 (70-95)	81,6 (70-95)	82 (70-95)	0,59
Peso < 55 kg	637 (4,5)	326 (4,7)	311 (4,4)	0,53
Fumador actual	1011 (7,2)	514 (7,3)	497 (7,1)	0,56
Ictus/AIT	3967 (28,3)	1999 (28,5)	1968 (28,1)	0,53
Diabetes	5083 (36,3)	2533 (36,2)	2550 (36,4)	0,81
Insuficiencia cardiaca congestiva	8048 (57,4)	3962 (56,6)	4086 (58,3)	0,043
Hipertensión	13113 (93,6)	6545 (93,5)	6568 (93,7)	0,64
Enfermedad arterial coronaria	4685 (33,4)	2358 (33,7)	2327 (33,2)	0,54
FA permanente	7213 (51,5)	3593 (51,3)	3620 (51,6)	0,72
FA paroxística	3574 (25,5)	1827 (26,1)	1747 (24,9)	0,11
Valvulopatía	2931 (20,9)	1516 (21,7)	1415 (20,2)	0,032
Enfermedad carotídea	863 (6,2)	440 (6,3)	423 (6,0)	0,54
Hepatopatía	581 (4,1)	292 (4,2)	289 (4,1)	0,89
Antecedentes de cáncer	914 (6,5)	456 (6,5)	458 (6,5)	0,96
Enfermedad ulcerosa péptica	876 (6,3)	459 (6,6)	417 (5,9)	0,14
Enfermedad vascular	5248 (37,4)	2638 (37,7)	2610 (37,2)	0,58
Aumento del riesgo de caídas	592 (4,2)	283 (4,0)	309 (4,4)	0,28
Sin tratamiento previo con AVK	5736 (40,9)	2857 (40,8)	2879 (41,1)	0,76
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	4 (3,0-5,0)	4 (3,0-5,0)	4 (3,0-5,0)	0,94
Puntuación > 3	9976 (71,2)	4987 (71,2)	4989 (71,1)	0,92
AclCr (ml/min)	70,3 (53,8-92,2)	70,3 (53,8-92,2)	70,4 (53,8-92,4)	0,94
AclCr ≤ 50 ml/min	2697 (19,2)	1325 (18,9)	1372 (19,6)	0,33
Cualquier fármaco antiagregante plaquetario	4403 (31,4)	2168 (31,0)	2235 (31,9)	0,25
Ácido acetilsalicílico	4069 (29,0)	2009 (28,7)	2060 (29,4)	0,37
PAS > 150 mm Hg	1073 (7,7)	565 (8,1)	508 (7,3)	0,067
FEVI < 30%	495 (4,8)	243 (4,7)	252 (4,9)	0,65

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%).

FA = fibrilación auricular; AclCr = aclaramiento de creatinina; PEDA = pauta de edoxabán en dosis altas; PEDB = pauta de edoxabán en dosis bajas; FEVI = fracción de eyeción ventricular izquierda; PAS = presión arterial sistólica; AIT = accidente isquémico transitorio; AVK = antagonista de vitamina K.

cientes asignados aleatoriamente al grupo de PEDB (n = 7002) o al grupo de PEDA (n = 7012), excepto por una prevalencia ligeramente inferior de la insuficiencia cardiaca crónica en los pacientes asignados a la PEDB (56,6% frente a 58,3%; p = 0,043) y de las valvulopatías en los pacientes asignados a la PEDA (20,2% frente a 21,7%; p = 0,032) (tabla 1).

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE EDOXABÁN EN LOS PACIENTES TRATADOS CON LAS PAUTAS

PEDB Y PEDA. Se muestran los valores de $C_{\text{mín}}$, C_{med} y $C_{\text{máx}}$ de edoxabán, así como los de $AUC_{0-24,\text{eq}}$, correspondientes a los pacientes tratados con la dosis estándar de la PEDA (60 mg) y la PEDB (30 mg), así como a los pacientes tratados con la dosis reducida de PEDA (30 mg) y la dosis reducida de PEDB (15 mg) (figura 1, Suplemento tabla 1). Se observó una diferencia de aproximadamente 3 veces en las concentraciones plasmáticas de edoxabán para una diferencia de 4 veces en las dosis de exposición al edoxabán. Estos resultados fueron coherentes con los efectos farmacodinámicos observados anteriormente en

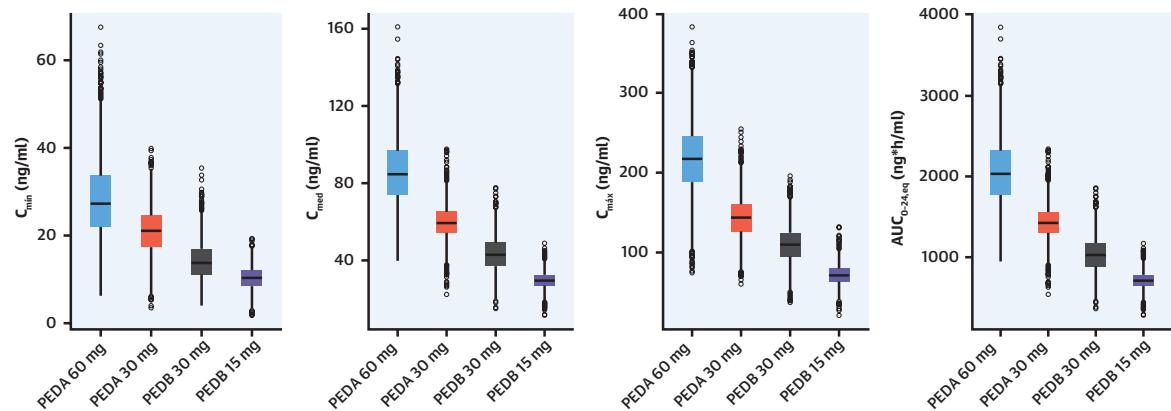
los pacientes tratados con las pautas de PEDB y PEDA, que produjeron los aumentos correspondientes en la actividad anti F-Xa (15,20).

RESULTADOS CON LA PEDB EN COMPARACIÓN CON LA PEDA.

El riesgo de que se produjera un evento del RCN principal (ictus o EES, hemorragia mayor o muerte) a lo largo de una mediana de seguimiento de 2,8 años se redujo significativamente con la PEDB en comparación con la PEDA (7,26% frente a 8,01%; HR: 0,90; IC del 95%: 0,84 a 0,98; p = 0,014) (ilustración central, figura 2). No se observó ninguna diferencia entre los 2 grupos de tratamiento por lo que respecta a la incidencia de los RCN secundarios (combinación de ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) o de los RCN terciarios (combinación de ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa).

De manera coherente con lo observado en el criterio de valoración principal de la comparación de edoxabán con warfarina en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (6), los

FIGURA 1. Parámetros de medición de la exposición al edoxabán en pacientes que han recibido las pautas PEDB y PEDA



Se muestran las concentraciones mínimas (C_{\min}), medias (C_{med}) y máximas (C_{\max}) de edoxabán, así como el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 h en equilibrio estable ($AUC_{0-24,\text{eq}}$), para los pacientes tratados con la pauta de dosis altas estándar (PEDA) (60 mg), la PEDA con reducción de dosis (30 mg), la pauta de dosis bajas estándar (PEDB) (30 mg) y la PEDB con reducción de dosis (15 mg). Las **cajas** indican la mediana y el rango intercuartílico de los datos. Los **bigotes** indican la extensión de los datos dentro de 1,5 veces el rango intercuartílico. Los **puntos** indican los datos situados por fuera de los **bigotes**.

pacientes asignados aleatoriamente a la PEDB, en comparación con los asignados a la PEDA, presentaron un riesgo significativamente superior de sufrir un evento de la variable de valoración principal del estudio formada por los ictus o los EES (2,04% frente a 1,56%; HR: 1,31; IC del 95%: 1,12 a 1,52; $p < 0,001$) (**ilustración central, figura 2**). Esta diferencia se debía principalmente a un aumento del 43% en los ictus isquémicos (1,77% frente a 1,24%; HR: 1,43; IC del 95%: 1,21 a 1,69; $p < 0,001$) con la PEDB. De igual modo, el total de ictus (1,92% frente a 1,48%; HR: 1,3; IC del 95%: 1,11 a 1,52; $p = 0,001$) así como los eventos embólicos sistémicos (0,15% frente a 0,08%; HR: 1,92; IC del 95%: 1,03 a 3,59; $p = 0,040$), fueron significativamente más frecuentes con la PEDB que con la PEDA.

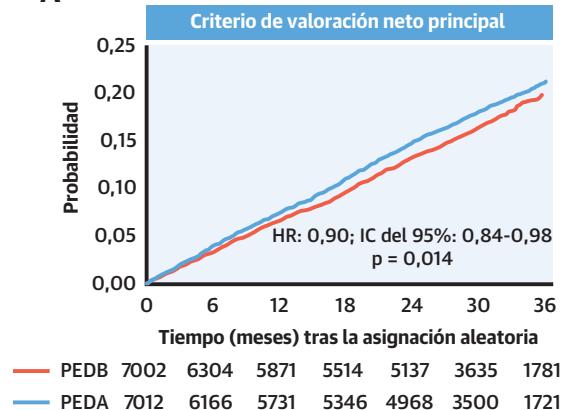
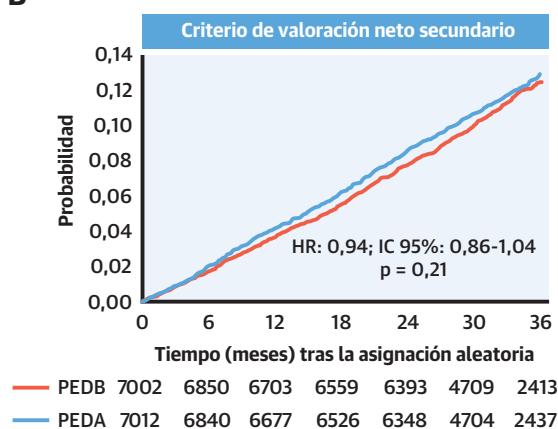
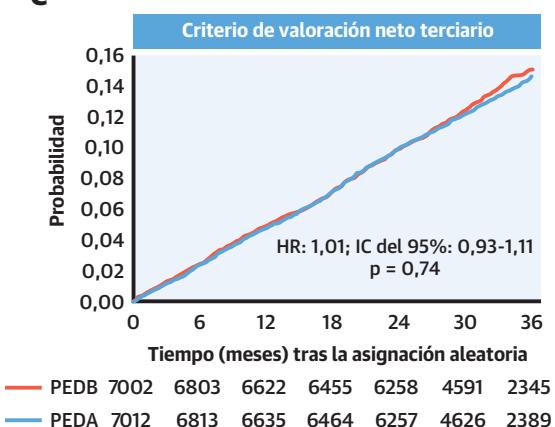
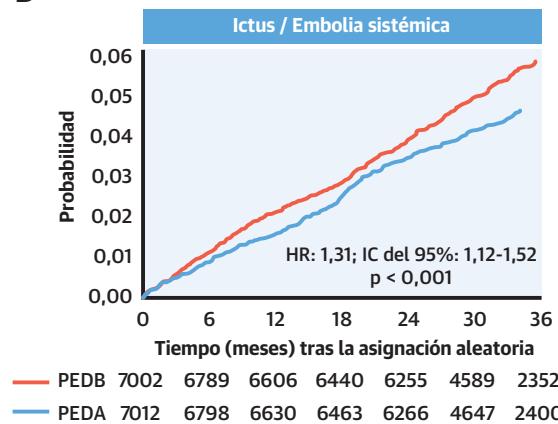
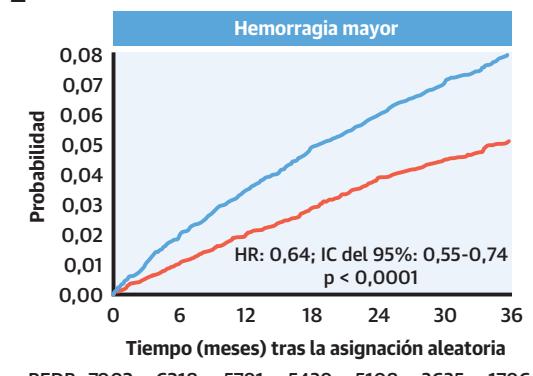
En cambio, los ictus invalidantes y mortales mostraron una frecuencia similar en los 2 grupos de tratamiento (0,81% frente a 0,69%; HR: 1,18; IC del 95%: 0,94 a 1,49, $p = 0,16$). La hemorragia mayor (1,82% frente a 2,87%; HR: 0,64; IC del 95%: 0,55 a 0,74; $p < 0,001$), así como la hemorragia intracraneal (0,25% frente a 0,38%; HR: 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,97; $p = 0,035$), la hemorragia gastrointestinal mayor (0,87% frente a 1,53%; HR: 0,57; IC del 95%: 0,46 a 0,70; $p < 0,0001$) y la hemorragia mortal y/o con peligro para la vida (0,38% frente a 0,62%; HR: 0,61; IC del 95%: 0,44 a 0,84; $p = 0,002$) se dieron todas ellas con menor frecuencia con la PEDB que con la PEDA (**figura 2**).

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON LA PEDB EN COMPARACIÓN CON LA PEDA. No se observaron interacciones

significativas en cuanto al RCN principal en los 16 subgrupos especificados *a priori* (**Suplemento figura 1A**). En pacientes con antecedentes de cáncer ($n = 914$; 6,5%), la frecuencia de los RCN secundarios (**Suplemento figura 1B**) o los RCN terciarios (**Suplemento figura 1C**) fue significativamente inferior con la pauta PEDB en comparación la pauta PEDA, mientras que no hubo ninguna diferencia entre las 2 pautas de tratamiento en los pacientes sin antecedentes de cáncer. La reducción de los ictus y los EES con la PEDA en comparación con la PEDB fue uniforme en todos los subgrupos investigados (**Suplemento figura 2**). En cambio, no se observaron interacciones de interés en ninguno de los subgrupos de pacientes por lo que respecta a la reducción significativa de las hemorragias mayores con la PEDB en comparación con la PEDA (**Suplemento figura 3**).

EFFECTO DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS EN LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES. El 25% de los pacientes cumplieron los criterios para la reducción de la dosis en la aleatorización, según lo especificado en el protocolo. Los pacientes que fueron tratados con las dosis reducidas de la PEDB (es decir, 15 mg) en comparación con las de la PEDA (es decir, 30 mg) presentaron un riesgo aún más bajo de ictus hemorrágico y de hemorragia intracraneal, en comparación con las reducciones del riesgo observadas en los pacientes en los que no se aplicó una reducción de la dosis (es decir, edoxabán 30 mg frente a 60 mg) (**figura 3**). No hubo interacciones significativas en función de que se hubiera reducido o no la dosis en el resto de las variables de valoración (**figura 2**), incluidos los ictus, otros eventos hemorrágicos y los RCN.

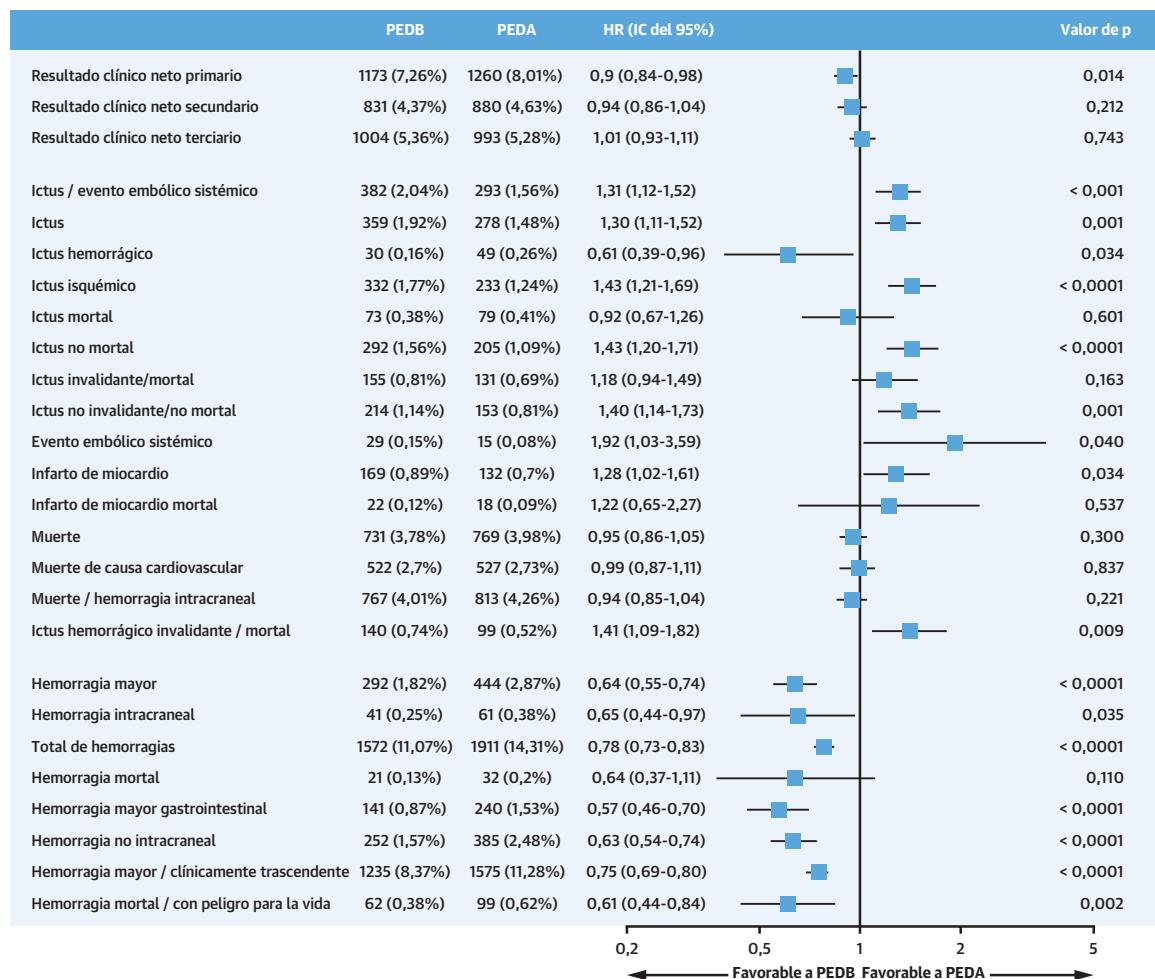
ILUSTRACIÓN CENTRAL Resultados relativos a la pauta de edoxabán de dosis bajas (PEDB; en rojo) frente a los de la pauta de edoxabán de dosis altas (PEDA; en azul) en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

A**B****C****D****E**

Steffel, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1197-207.

Se indican las tasas de eventos para los resultados clínicos netos (**A**) principal (ictus, ictus/embolia sistémica [IES], hemorragia mayor o mortalidad por cualquier causa), (**B**) secundarios (ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) y (**C**) terciarios (ictus, IES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa), así como los del (**D**) ictus y la embolia sistémica y los de la (**E**) hemorragia mayor. IC = intervalo de confianza; PEDA = pauta de edoxabán en dosis altas; HR = hazard ratio; PEDB = pauta de edoxabán en dosis bajas.

FIGURA 2. Resultados obtenidos con la pauta PEDB en comparación con la pauta PEDA



Análisis del resultado clínico neto y de las variables de valoración de la eficacia en el seguimiento total del estudio en una población de análisis por intención de tratar modificada (mITT) de la que se excluyó a los pacientes que no llegaron a tomar ninguna medicación del estudio. Análisis de las variables de valoración de la seguridad en el periodo de tratamiento en la población mITT de la que se excluyó a los pacientes que no llegaron a tomar ninguna medicación del estudio. IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

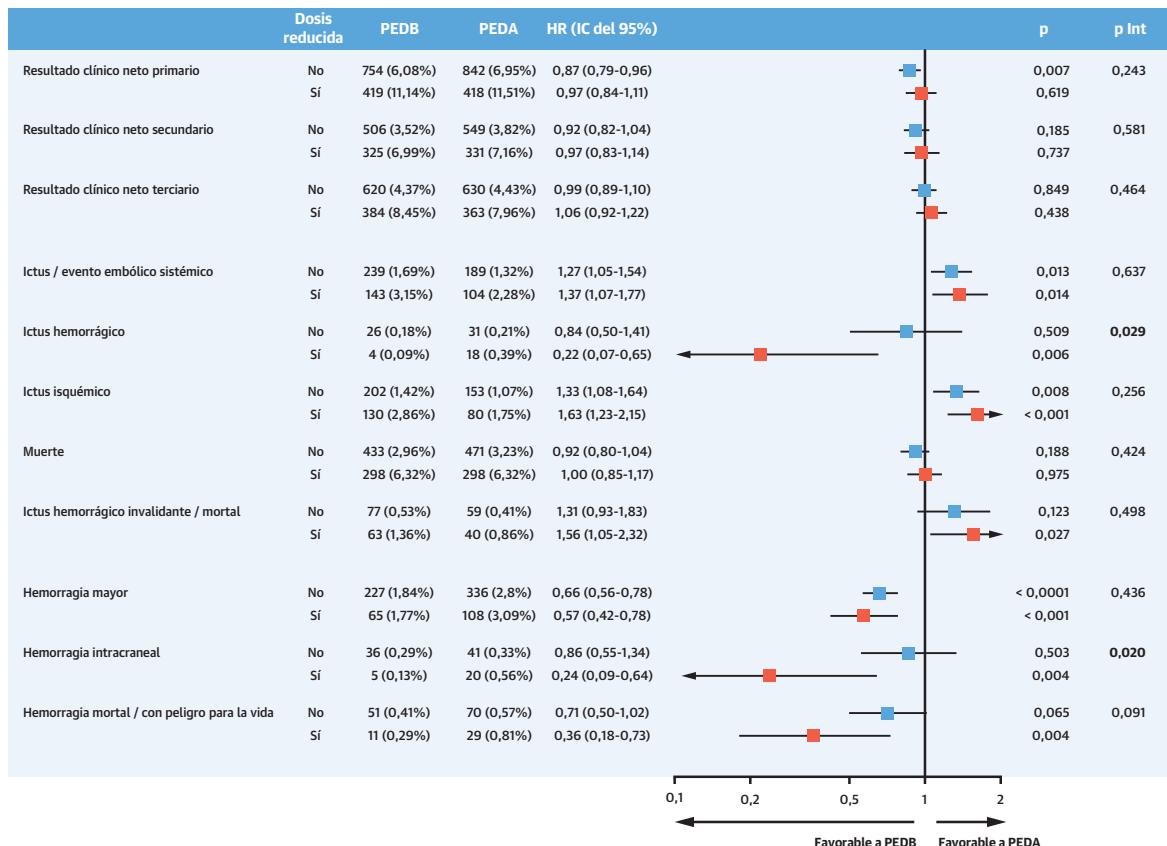
DISCUSIÓN

En el presente análisis, comparamos de forma exhaustiva a los pacientes asignados aleatoriamente a la pauta PEDB con los asignados a la pauta PEDA en el ensayo EN-GAGE AF-TIMI 48. En la población de análisis según el tratamiento, la aparición de eventos del RCN principal fue significativamente menos probable con la pauta PEDB que con la PEDA, mientras que los RCN secundarios y terciarios definidos *a priori* fueron similares en los dos grupos (*Suplemento figura 4*). Así pues, desde una perspectiva de RCN, ambas pautas posológicas fueron opciones de anticoagulación razonables. Los eventos isquémicos (incluida la variable principal de valoración de la eficacia de ictus/EES) se dieron con una frecuencia sig-

nificativamente superior con la PEDB en comparación con la PEDA, y ello fue contrarrestado por una frecuencia significativamente menor de hemorragias mayores (incluidas las hemorragias mortales y las hemorragias que ponían en peligro la vida, así como las hemorragias gastrointestinales mayores) con la pauta PEDB.

Nuestros datos son coherentes con los resultados del ensayo ELDERCARE-AF (*Edoxaban low-dose for elder care AF patients*), en el que se comparó el uso de 15 mg de edoxabán una vez al día con un placebo en pacientes japoneses octogenarios que no fueron considerados aptos para el empleo de una anticoagulación oral (21). En esos pacientes, edoxabán en dosis de 15 mg produjo una reducción absoluta del ictus del 4,4%/año (2,3%/año frente a 6,7%/año, HR: 0,34; IC del 95%: 0,19 a 0,61;

FIGURA 3. Resultado clínico neto, eventos de eficacia y eventos de seguridad según el empleo o no de una reducción de la dosis con la pauta PEDB en comparación con la pauta PEDA



Cuadrados rojos = dosis reducida; cuadrados azules = sin reducción de la dosis. Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

$p < 0,001$) a costa de un aumento absoluto no significativo de un 1,5%/año de las hemorragias mayores (3,3%/año frente a 1,8%/año; HR: 1,87; IC del 95%: 0,90 a 3,89, $p = 0,09$). Queda por determinar de qué forma pueden trasladarse estos resultados obtenidos en pacientes considerados no aptos para una anticoagulación con dosis estándares a poblaciones no japonesas y a otras situaciones clínicas. No obstante, los resultados tienen un gran valor, ya que corresponden a los datos del único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo grande realizado en esta población de pacientes de difícil tratamiento e indican que una dosis baja de edoxabán muestra realmente unos efectos anticoagulantes potentes y de interés y confiere un cierto grado de protección frente al ictus en la FA.

La obtención de un beneficio superior con una dosis más baja (en comparación con una dosis más alta) de un ACOD concuerda con los resultados obtenidos en otras poblaciones de pacientes (por ejemplo, después de un síndrome coronario agudo). En el ensayo ATLAS-ACS (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition*

to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction) 2, el empleo de rivaroxabán en dosis ultrabajas (2,5 mg dos veces al día), pero no así el de rivaroxabán en dosis bajas (5 mg dos veces al día), produjo una reducción de la mortalidad por cualquier causa al agregarlo a un tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo sin FA (22). De igual modo, en los pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad coronaria crónica incluidos en el ensayo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) se obtuvo un beneficio clínico neto significativo con el empleo de rivaroxabán en dosis ultrabajas (2,5 mg dos veces al día) más ácido acetilsalicílico, pero no así con el uso de rivaroxabán en dosis bajas (5 mg dos veces al día), en comparación con el tratamiento con ácido acetilsalicílico en monoterapia (23,24).

Se ha propuesto utilizar la evaluación de los resultados netos para abordar el estudio del beneficio global aportado por los ACOD con objeto de permitir una evaluación más integrada de la relación riesgo-beneficio, en

vez de analizar por separado eventos individuales como los de ictus isquémico o hemorragia mayor (16). Los pacientes con FA tratados con anticoagulación tienen con frecuencia un riesgo de sufrir tanto eventos isquémicos como eventos hemorrágicos graves, y al evaluar la utilidad de cualquier tratamiento anticoagulante es preciso tener en cuenta ambas cosas. Una de las críticas que se han hecho a los RCN previos ha sido la relativa a la diferencia de gravedad clínica y grado de comorbilidad que puede haber entre sus distintos componentes (25). Por consiguiente, para el presente análisis, se definieron *a priori* 3 resultados netos, de tal manera que los resultados netos secundarios y terciarios combinan los eventos isquémicos y hemorrágicos más graves que podían producirse en pacientes con FA tratados con anticoagulación oral. La integración de estos resultados más graves asociados a la enfermedad y asociados al tratamiento anticoagulante reconocía el hecho de que no todos los ictus isquémicos tienen las mismas consecuencias clínicas; y a la inversa, la variedad de complicaciones de las hemorragias mayores es aún más amplia, y sus consecuencias clínicas muestran diferencias sustanciales. Así pues, el presente análisis podría reflejar de manera más adecuada el valor de las pautas de tratamiento de edoxabán en comparación con lo que se obtiene ponderando al máximo la reducción de la eficacia primaria frente al aumento de las variables de valoración principales de la seguridad, que tiene muchos inconvenientes importantes debidos en gran parte a la diferencia de trascendencia clínica que hay entre esos eventos.

Esto podría ser importante también desde la perspectiva del paciente, ya que los datos observacionales y de encuestas han indicado que los pacientes muestran una intensa aversión a los ictus graves; eso puede diferir de la perspectiva que tienen los médicos (26,27). En nuestro análisis, los ictus invalidantes y mortales (es decir, las consecuencias más graves de la FA) fueron similares con las dos pautas posológicas, lo cual indicaba que, desde la perspectiva del paciente, ambas pautas de administración podrían constituir una opción de tratamiento válida. En cambio, las hemorragias mortales o con peligro para la vida (es decir, las complicaciones más graves del tratamiento de anticoagulación) fueron menos frecuentes con la PEDB que con la PEDA.

Las diferencias existentes entre las pautas posológicas de edoxabán, que correspondían a una diferencia de 4 veces en la dosis diaria total, se tradujeron en una diferencia de entre 2 y 3 veces en las concentraciones del fármaco alcanzadas (15). Los niveles alcanzados en los pacientes en los que se aplicaron reducciones de la dosis fueron uniformemente inferiores a los de los pacientes en los que no se usó una reducción de la dosis, a pesar de la presencia de como mínimo 1 criterio de reducción de dosis, en los que se demostró anteriormente un aumento

de los niveles de edoxabán. Se utilizó una reducción de la dosis del 50% en los pacientes con un deterioro moderado de la función renal con objeto de evitar una exposición excesiva al edoxabán (que se elimina en un 50% por vía renal) en comparación con la de los pacientes que no presentaban disfunción renal. Dado que los pacientes con un deterioro de la función renal tienen un aumento del riesgo de hemorragia por diversas razones (por ejemplo, mayor carga de comorbilidades, aumento de la fragilidad vascular, disfunción plaquetaria), no se pretendió equiparar exactamente la exposición en las dos poblaciones de pacientes, sino conseguir que los niveles fueran, en promedio, moderadamente inferiores, con objeto de evitar un exceso de exposición en esos pacientes vulnerables. Esto incluía la concentración plasmática mínima (C_{\min}) de edoxabán, que se observó que era la que tenía una mejor correlación con los eventos hemorrágicos (28). Estos resultados podrían explicar, al menos en parte, la reducción aún mayor de los ictus hemorrágicos y las hemorragias intracraneales que se observó en los pacientes a los que se administró la pauta PEDB con reducción de la dosis, en comparación con la pauta PEDA, respecto a lo observado en los pacientes que recibieron la pauta PEDB de dosis estándares en comparación con la pauta PEDA. En el presente estudio hemos demostrado que la farmacocinética descrita se extendía también a lo indicado por el modelo de área bajo la curva de la exposición al fármaco, que mostraba la mejor correlación con la eficacia del edoxabán (20).

Los pacientes con FA y cáncer están siendo anticoagulados de manera creciente con el empleo de ACOD, debido principalmente a los indicios positivos observados en estudios específicos que han indicado un mejor resultado con los ACOD que con la heparina de bajo peso molecular en esta población, para el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso (29-31). En los análisis exploratorios por subgrupos, se observó que los pacientes con antecedentes de cáncer presentaban una probabilidad de alcanzar un RCN secundario o terciario inferior con el empleo de la pauta PEDB que con la pauta PEDA. Aunque la presencia de un cáncer activo fue un criterio de exclusión para los pacientes incluidos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, en un total de 914 (6,5%) pacientes había algún antecedente remoto de cáncer. Estos pacientes presentaron unas tasas significativamente mayores de hemorragia mayor, mientras que los casos de ictus o evento embólico sistémico fueron similares a los observados en los pacientes sin antecedente previo de cáncer. Se observó un patrón similar en los pacientes con antecedentes de cáncer incluidos en el ensayo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (32). En esta población de pacientes, el riesgo de hemorragia podría ser un factor especialmente importante en el resultado más favorable obtenido

con la PEDB en lo relativo al RCN principal. Parece concebible que, además del tumor en sí, diversas características coexistentes asociadas a un aumento del riesgo de hemorragia contribuyeran a producir este resultado, entre ellas una mayor incidencia de fragilidad y/o un aumento del riesgo de caídas (6,7% frente a 4,2%) (**tabla 1**) (33), un hematocrito y/o un recuento de plaquetas inferiores (34) y un uso más frecuente de medicaciones con interacción con los ACOD o causantes de una predisposición al sangrado (35-37). Sin embargo, teniendo en cuenta el carácter *post hoc* de este análisis concreto y el bajo número de eventos observado, estos resultados tienen que interpretarse con mucha precaución y deben considerarse generadores de hipótesis.

Nuestros resultados tienen importantes consecuencias prácticas, en especial teniendo en cuenta la práctica clínica actual de patrones de prescripción de ACOD, que muestra una sobreutilización sustancial de dosis bajas que no se corresponden con la indicación aprobada y no han sido evaluadas prospectivamente en ensayos aleatorizados (11,12,14). En un análisis reciente del registro GARFIELD (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD*), en el que se incluyó a 10.426 pacientes tratados con ACOD, se observó el empleo de dosis insuficientes en un 23,2% de los casos, y ello se asoció a un aumento de la incidencia de mortalidad cardiovascular (13). Un registro nacional de pacientes con FA de Estados Unidos puso de relieve que, en los pacientes tratados con una dosis reducida de ACOD, en el 57% de las ocasiones la posología no se correspondía con lo aceptado para la información del producto por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (38). Se describieron unos porcentajes igualmente altos de uso de ACOD en dosis bajas fuera de las indicaciones aprobadas en una revisión sistemática de 75 estudios de observación de diversas partes del mundo, y ello se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad (39). Las razones del uso fuera de las indicaciones aprobadas son múltiples, pero casi invariablemente están ligadas a ponderar más el riesgo inherente de hemorragia (que con frecuencia se percibe como un evento yatrogénico) que el isquémico (40,41). Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados que permitan realizar evaluación alguna de la eficacia o la seguridad de las dosis reducidas de apixabán, dabigatrán (75 mg dos veces al día) o rivaroxabán en pacientes que no cumplen los respectivos criterios predefinidos de reducción de la dosis. Los datos observacionales han indicado una incidencia hasta 4,8 veces mayor de eventos isquémicos, sin que hubiera beneficio alguno por lo que respecta a las hemorragias, en los pacientes tratados con dosis reducidas de ACOD fuera de las indicaciones aprobadas (12,38,42). Es probable que en estos análisis hubiera factores de confusión residuales, y la disponibilidad limitada de datos tan solo no aleatorizados hace que la obtención de un consen-

timiento informado adecuado del paciente y la toma de decisiones compartidas resulten difíciles al proponer una dosis reducida de un ACOD.

En cambio, aunque no ha sido autorizada, la pauta PEDB se estudió en > 7000 pacientes con FA como parte del ensayo aleatorizado y doble ciego ENGAGE AF-TIMI 48. En consecuencia, el uso de la PEDB podría permitir una toma de decisiones basada en la evidencia, de manera compartida entre los profesionales de la salud y los pacientes, partiendo de datos de un ensayo clínico aleatorizado. Juntamente con los resultados del ensayo ELDERCARE-AF (21), el uso de la pauta PEDB podría ser un enfoque razonable para la prevención del ictus en la FA cuando hay una preocupación fundamentada respecto a un mayor riesgo de hemorragia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El análisis principal especificado *a priori* del ensayo doble ciego y aleatorizado ENGAGE AF-TIMI 48 incluyó comparaciones de cada una de las pautas de tratamiento con edoxabán frente a la warfarina. Por consiguiente, el presente análisis debe interpretarse como generador de hipótesis. Estos datos se obtuvieron en pacientes incluidos en un ensayo clínico con unos criterios de inclusión estrictos, y nuestros resultados podrían no ser aplicables a todos los pacientes atendidos en la práctica clínica. No aplicamos un ajuste para comparaciones múltiples y reconocemos que el ensayo no tuvo la potencia estadística suficiente para la realización de análisis de subgrupos. No obstante, nuestros resultados se obtuvieron en un total de 14.014 pacientes asignados aleatoriamente a 1 de 2 pautas diferentes de edoxabán. Los resultados fueron coherentes con los de otros subanálisis (definidos *a priori*) del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, así como de otros ensayos clínicos de ACOD, lo cual les da mayor validez. El empleo de edoxabán en dosis bajas (es decir, 30 mg una vez al día en los pacientes sin reducción de la dosis y 15 mg una vez al día en los pacientes con al menos 1 criterio para la reducción de la dosis) no ha sido aprobado para el uso en los pacientes con FA. En consecuencia, es preciso informar de ello a los pacientes y a los pagadores del tratamiento antes de iniciarlos, y esa información debe incluir los efectos previstos basados en los resultados del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48.

CONCLUSIONES

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, los pacientes asignados aleatoriamente a la pauta PEDB tuvieron un menor riesgo de presentar un evento del RCN principal en comparación con los pacientes asignados a la pauta PEDA, mientras que los eventos de los RCN secundarios y terciarios se dieron en un grado similar en los dos grupos de tratamiento. Estos datos, juntamente con los resultados

en un sentido similar del ensayo ELDERCARE-AF, podrían ser útiles a los médicos para ajustar de manera individualizada y basada en la evidencia la posología del edoxabán. Serían de utilidad estudios similares con otros ACOD, en especial a la vista del uso frecuente fuera de las indicaciones aprobadas de ACOD en dosis bajas no evaluadas y no aprobadas en la práctica clínica. Sin embargo, las pautas posológicas aprobadas de los ACOD continúan siendo el patrón de referencia del tratamiento de prevención del ictus en la FA.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 contó con el apoyo de Daiichi-Sankyo Pharma Development. El Dr. Steffel ha recibido pagos por consultoría y/o por conferencias de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche Diagnostics, Pfizer, Portola, Saja, Servier, y WebMD; participa en la propiedad de CorXL; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Abbott, Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo y Medtronic. El Dr. Ruff ha recibido pagos por consultoría de Bayer, Daiichi-Sankyo, Portola y Boehringer Ingelheim; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo, Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Eisai e Intarcia. El Dr. Braunwald ha recibido pagos por consultoría de Amgen, Boehringer Ingelheim/Lilly, Cardurion, MyoKardia, NovoNordisk y Verve; y ha recibido subvenciones a través de su centro de AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Merck & Co. y Novartis. El Dr. Park ha recibido subvenciones a través de su centro de Abbott, Amgen, Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Intarcia, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Roche, The Medicines Company y Zora Biosciences. La Sra. Murphy ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo. El Dr. Connolly ha recibido subvenciones de investigación y pagos por consultoría de Bayer, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Portola, Daiichi-Sankyo y Boehringer Ingelheim. El Dr. Antman ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo. El Dr. Giugliano ha recibido pagos por consultoría de Bristol Myers Squibb, Janssen, Daiichi-Sankyo, Merck, Pfizer, Portola, SAJA Pharmaceuticals y

Servier; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Merck, Johnson & Johnson, Pfizer y Sanofi. La Dra. Yin fue anteriormente empleada de Daiichi-Sankyo y ha declarado que no tiene otras relaciones que declarar de interés para el contenido de este artículo

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, Hale Building, Suite 7022, 60 Fenwood Road, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. Correo electrónico: rgiugliano@bwh.harvard.edu. Twitter: @SteffelJ, @rgiugliano, @TIMIStudyGroup.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES:

Las pautas posológicas aprobadas para los ACOD con una indicación específica han pasado a ser el tratamiento estándar para la prevención del ictus en los pacientes con FA, pero el empleo de dosis más bajas es frecuente en la práctica clínica. En un ensayo aleatorizado, la pauta de edoxabán en dosis bajas se asoció a un mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, en comparación con lo observado con la pauta de edoxabán de dosis altas, pero mostró unas tasas inferiores de hemorragia y de la variable de valoración combinada de hemorragia mayor, ictus y embolia sistémica y mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos ensayos aleatorizados para determinar si estos resultados se extienden también a otros ACOD y para ayudar a orientar la individualización de la posología de los ACOD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139-51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;368:2093-104.
7. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Am J Med* 2016;129: 850-7e2.
10. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
11. Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tielemans RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J* 2019; 27:371-7.
12. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 2597-604.
13. Camm AJ, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving non-rec-

ommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425-36.

14. Naccarelli GV. Direct oral anticoagulant dosing: truth or Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1437-9.

15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385: 2288-95.

16. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.

17. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNTicoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.

18. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.

19. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scot Med J* 1957;2:200-15.

20. Yin OQP, Antman EM, Braunwald E, et al. Linking endogenous factor Xa activity, a biologically relevant pharmacodynamic marker, to edoxaban plasma concentrations and clinical outcomes in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2018; 138:1963-73.

21. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45.

22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1319-30.

24. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakowska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS trial: net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease. *Circulation* 2020;142: 40-8.

25. Steg PG, Bhatt DL. Is there really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotics? *Circulation* 2018;137:1429-31.

26. Lane DA, Meyerhoff J, Rohrer U, Lip GH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anti-coagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol* 2018;41:855-61.

27. Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauer-Sachs R. Patient preferences for oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation: a systematic literature review. *Patient* 2017;10:17-37.

28. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-36.

29. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615-24.

30. Mai V, Tanguay VF, Guay CA, et al. DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:661-7.

31. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.

32. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2017;130:1440-8.

33. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1169-78.

34. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19: 1519-38.

35. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018;7:265-73.

36. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res* 2014;133 Suppl 2:S49-55.

37. Dalgard F, Mulder H, Wojdyla DM, et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2020;141: 10-20.

38. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7: e007633.

39. Santos J, Antonio N, Rocha M, Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86: 533-47.

40. Shanghai S, Wong C, Wang Z, et al. Rates of potentially inappropriate dosing of direct-acting oral anticoagulants and associations with geriatric conditions among older patients with atrial fibrillation: the SAGE-AF study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014108.

41. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options-why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364:1788-90.

42. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-90.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, ACOD, edoxabán

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

COMENTARIO EDITORIAL

Edoxaban en baja y alta dosis: la difícil búsqueda del equilibrio justo



Alberto Alfie

Alberto Alfie¹, Aldo Carrizo²

Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC), inhibidores directos de la trombina y del Factor Xa han revolucionado el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV), lo cual es respaldado por numerosos estudios clínicos (1). Estos resultados son plasmados en las Guías Conjuntas de ACC/AHA/HRS de 2019 y Guías de Manejo de Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2020, donde se recomienda ofrecer a los pacientes los NOAC en forma prioritaria a los viejos agentes antagonistas de la vitamina K, debido a su igual o mayor eficacia para prevenir eventos tromboembólicos con un riesgo menor de padecer hemorragias vitales (2,3). Los NOAC tienen una dosis estándar establecida y una reducción de dosis en situaciones clínicas prestablecidas. Sin embargo, solo 2 drogas fueron estudiadas en dosis alta y baja en forma aleatorizada: el dabigatran en el Estudio RE-LY, y el edoxaban en el Estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (4,5).

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48, publicado en el año 2013, fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, realizado en 21000 pacientes con FANV con moderado a alto riesgo de tromboembolismo (5). Éste comparó la eficacia y seguridad de la warfarina contra 2 regímenes de una sola toma diaria del inhibidor directo del Factor Xa, edoxaban alta dosis (EAD) 60 mg y edoxaban baja dosis (EBD) 30 mg. Estas dosis fueron reducidas a 30 mg y 15 mg diarios, respectivamente, si se cumplía al menos alguno de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, peso menor a 60 kg o el uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona. El análisis estadístico de los grupos se realizó en los pacientes aleatorizados a una droga y que al menos hubieran recibido una dosis según se especifica en el protocolo (análisis de intención a tratar modificada) (6). El riesgo anual del punto primario, accidente cerebrovascular (ACV) o embolia sistémica, fue no inferior a la warfarina en ambas dosificaciones. En comparación con warfarina, ambas ramas de edoxaban presentaron una reducción significativa en la tasa de sangrado mayor. A

pesar de la eficacia demostrada por ambos regímenes de edoxaban, con EBD se observó un incremento del 41% en la tasa de ACV isquémico comparado con warfarina (5). En consecuencia, solo el EAD obtuvo la aprobación regulatoria. Interesantemente el EBD, comparado con warfarina, redujo la mortalidad por todas las causas y se asoció con un más favorable resultado clínico neto (RCN), medido por una combinación de eventos de eficacia y seguridad: ACV, embolia sistémica, sangrado mayor y muerte. Este hallazgo, con EBD, es lo que motiva la realización del presente estudio publicado en JACC por Steffel y cols (7).

El objetivo del presente sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 fue comparar exhaustivamente, en 14000 pacientes, EBD con EAD (dosis reducidas a 15 mg o 30 mg respectivamente en pacientes selectos) (7). Los autores evaluaron EAD versus EBD en base a 3 RCN. Según el punto de vista de los autores, el uso de RCN representa una mejor estrategia para cuantificar el beneficio de este tipo de terapéutica, ya que utiliza un abordaje más global, teniendo en cuenta eventos de eficacia y de seguridad en forma integral (7). El uso de EBD redujo de manera significativa (10% de reducción de riesgo relativo) el RCN primario compuesto por ACV, embolia sistémica, sangrado mayor y muerte (7.26% vs. 8.01%; HR: 0.90; IC 95%: 0.84- 0.98; p=0.014). Tenemos 2 puntos a destacar. A pesar de un mejor rendimiento de EBD en el RCN primario, los pacientes aleatorizados a EBD presentaron un riesgo significativamente mayor de ACV y embolia sistémica (2.04% vs. 1.56%; HR: 1.31; IC 95%: 1.12-1.52; p<0.001). Contrariamente, el sangrado mayor ocurrió más frecuentemente con EAD que con EBD (2.87% vs. 1.82%; HR: 0.64 IC 95%: 0.55-0.74; p< 0.0001).

El EAD tuvo un 31% más de eficacia en prevenir ACV y embolia sistémica que EBD. La seguridad del edoxaban fue mayor con EBD con un 36% menos de sangrado mayor (7). Si nos centramos en homogenizar la eficacia y seguridad del edoxaban utilizando el RCN, su perfil terapéutico se ve favorecido en los datos estadísticos del RCN primario con resultados a favor de la utilización de EBD.

¹Servicio de Cardiología, Sección de Electrofisiología cardíaca. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina. ² Servicio de Cardiología, Sección de Electrofisiología cardíaca. Clínica El Castaño, San Juan, Argentina.

El uso de RCN como punto final primario para valorar los beneficios clínicos de una droga es muy discutido (8). Las variables de la seguridad y eficacia no se comportan linealmente en todo el espectro de la población de un estudio. Para ello hay que analizar qué poblaciones del estudio tuvieron un RCN más favorable. También hay que analizar la gravedad de las variables de eficacia y seguridad de cada RCN que se utilizan para tomar conclusiones a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Esto se puede ver reflejado en que no todos los ACV son graves e incapacitantes, ni todos los sangrados mayores conllevan a la muerte. De hecho, esto se ve objetivado en el sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 en donde los RCN secundario (ACV incapacitante, sangrado con riesgo de vida, muerte) y terciario (ACV, embolia sistémica, sangrado con riesgo de vida y muerte) no mostraron diferencias en ambos regímenes de dosis de edoxaban (7). Cabe preguntarse si toda la población del estudio se beneficiaría con EBD, teniendo en cuenta la mayor tasa de ACV y embolia sistémica en este grupo de pacientes. Esto se refuerza con datos de estudios observacionales. En el estudio prospectivo observacional ORBIT-AF se observa los posibles riesgos que conlleva la disminución de dosis de NOAC en forma inadecuada (9). Los pacientes con disminución inadecuada de dosis presentaron un riesgo más elevado de eventos tromboembólicos y de muerte.

Con estas observaciones deberíamos identificar qué poblaciones podrían beneficiarse con EBD. En el análisis de subgrupos presente en el material suplementario identificamos diferentes variables clínicas que se asociaron a una reducción significativa del RCN primario con EBD: edad >75 años, sexo femenino, diabetes, hipertensión arterial, antecedentes de cáncer, $CHA_2DS_2-Vasc > 3$ y el uso concomitante de antiplaquetarios (7). Todas estas variables son bien conocidas como factores de riesgo de sangrado con la anticoagulación oral, como así también muchas de ellas son factores de riesgo de tromboembolia (3). En base a la presente publicación, los pacientes que más se podrían beneficiar con EBD serían aquellos con mayor riesgo de sangrado combinado con un moderado a elevado riesgo tromboembólico (7).

Es de destacar que en los estudios con NOAC la población anciana está bien representada. La edad media de la población incluida en los principales estudios es de 70 años, estando el grupo etario mayor a 75 años representado en un rango del 31% al 44% (10). En el ENGAGE AF-TIMI 48, la población mayor a 75 años fue del 40% (n=8474) (7). Tomando específicamente la variable edad, factor de riesgo universal primario, podemos remarcar que fue un factor de consideración en la ocurrencia de eventos y en los hallazgos del RNC primario. El RCN primario se redujo en forma estadísticamente significativa en pacientes mayores a 75 años (EBD 9.41% vs. EAD

11.21%; HR: 0.84; IC 95%: 0.75-0.94; p<0.003). En pacientes menores de 75 años no se encontró beneficio alguno (EBD 5.96% vs. EAD 6.1%; HR: 0.97; IC: 95% 0.87-1.09; p=0.630).

Recientemente se ha estudiado la anticoagulación oral en población muy anciana en pacientes aún más críticos que el estudio ENGAGE AF-TIMI 48. El ELDERCARE-AF es un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó el uso de edoxaban en dosis muy bajas, 15 mg/día, con placebo en una población japonesa octogenaria con FANV y contraindicación para anticoagulación en dosis recomendadas (11). Las diferencias de ACV y embolia periférica utilizando dosis muy bajas de edoxaban fueron significativas para reducir ACV y embolias a expensas de no incrementar significativamente el sangrado. Este estudio nos deja dos importantes mensajes: no es inocuo dejar a esta población sin anticoagulación por la alta tasa de eventos tromboembólicos, y que dosis reducidas de edoxaban podrían tener un lugar en el tratamiento de la FANV en poblaciones con muy alto riesgo de sangrado. Esto último va en consonancia con los resultados del presente sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 donde la población más anciana se beneficia con EBD objetivado por el RCN primario (7).

Los autores del presente sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 concluyen que el siguiente trabajo puede ayudar a individualizar la dosis de edoxaban basada en la evidencia (7). Esta afirmación es muy cuestionable. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fue diseñado en forma estadística con criterios pre-especificados estrictos para comparar el edoxaban con warfarina y no diseñado para comparar diferentes dosis de edoxaban entre sí y, aún menos, para el análisis de sub-poblaciones (6). Por estas razones, lo más valioso de esta publicación es que los resultados deben interpretarse principalmente como generadores de hipótesis para el desarrollo de nuevos estudios aleatorizados tomando en perspectiva los grupos de pacientes con mejor perfil para recibir EBD. Especial consideración debe adoptarse en la extrapolación de datos de un sub-análisis y el peligro que conlleva la anticoagulación oral en dosis sub-óptimas. Hasta encontrar el equilibrio justo en la población adecuada, EAD continúa siendo la dosis de elección en FANV según las Guías de Manejo de Fibrilación Auricular de las sociedades científicas (2,3).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Alberto Alfie. Servicio de Cardiología, Sección de Electrofisiología cardíaca. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina. Av. Illia y Mosconi s/n, El Palomar, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Código Postal 1684.e-mail: albertog.alfie@hospitalposadas.gob.ar twitter: @ALFIEEP1

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Evaluation of a novel factorXa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:6435-641.e2.
7. Steffel J, Ruff CT, Yin O, et al. Randomized, double-blind comparison of half-dose versus full-dose edoxaban in 14,014 patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1197-207.
8. Steg PG, Bhatt DL. Is there really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotics? *Circulation* 2018;137:1429-1431.
9. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007633.
10. Schafer A, Flierl U, Berliner D, et al. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:555-568.
11. Okumura K, Akao T, Yoshida M, et al. Low dose-edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-1745.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca, fracción de eyección reducida y sobrecarga de volumen: ensayo EMPEROR-Reduced



Milton Packer, MD,^{a,b} Stefan D. Anker, MD, PhD,^c Javed Butler, MD, MPH,^d Gerasimos Filippatos, MD,^e Joao Pedro Ferreira, MD,^f Stuart J. Pocock, PhD,^g Naveed Sattar, MD, PhD,^h Martina Brueckmann, MD,^{i,j} Waheed Jamal, MD,ⁱ Daniel Cotton, MS,^k Tomoko Iwata, MS,^l Faiez Zannad, MD, PhD,^f por los comités e investigadores del EMPEROR-Reduced Trial

RESUMEN

ANTECEDENTES Los investigadores han planteado la hipótesis de que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) ejercen efectos diuréticos que contribuyen a producir su capacidad de reducir los eventos graves de insuficiencia cardiaca, y que esta acción tiene especial importancia en los pacientes con retención de líquidos.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos del inhibidor de SGLT2 empagliflozina sobre los parámetros de valoración de síntomas, estado de salud e insuficiencia cardiaca grave en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente.

MÉTODOS En este ensayo aleatorizado y doble ciego se compararon los efectos de la empagliflozina con los de un placebo en 3730 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes. Aproximadamente un 40% de los pacientes habían presentado una sobrecarga de volumen en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio.

RESULTADOS Los pacientes que habían tenido una sobrecarga de volumen reciente mostraron una mayor probabilidad de haber sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca y de haber recibido medicación diurética intravenosa en un contexto ambulatorio en los 12 meses previos, así como de presentar un evento de insuficiencia cardiaca tras la asignación aleatoria, a pesar de que fue más probable que recibieran tratamiento con dosis altas de un diurético del asa de forma ambulatoria ($p < 0,001$ en todos los casos). En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca; redujo el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca; y mejoró el estado de salud y la clase funcional de los pacientes. Sin embargo, a pesar de la predisposición de los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente a presentar retención de líquidos, la magnitud de estos efectos beneficiosos (incluso después de 1 mes de tratamiento) no fue más notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente (valores de p para la interacción $> 0,05$). Los cambios del peso corporal, el hematocrito y los péptidos natriuréticos (todos los cuales pueden ser indicativos de una acción diurética de los inhibidores de SGLT2) no tuvieron trayectorias estrechamente paralelas a lo largo del tiempo o en los pacientes individuales.

CONCLUSIONES Considerados en conjunto, los resultados de este estudio no respaldan un papel predominante de la diuresis para explicar los cambios fisiológicos o los beneficios clínicos que producen los inhibidores de SGLT2 en la evolución de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con una fracción de eyección reducida. (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chroNic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction [EMPEROR-Reduced]; NCT03057977) (J Am Coll Cardiol 2021;77:1381-92) © 2021 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/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

Se ha propuesto que la acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) de fomentar la natriuresis y la diuresis osmótica (1-4) puede ser un mecanismo central a través del cual estos fármacos reduzcan las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en los ensayos clínicos a gran escala (5-7). La retención de sodio en los pacientes con insuficiencia cardiaca está relacionada con un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal (8) y al atenuar la reabsorción de sodio en ese lugar, los inhibidores de SGLT2 podrían potenciar el efecto de los fármacos diuréticos que actúan en el asa de Henle (2,9,10). Algunos investigadores han relacionado los efectos de los inhibidores de SGLT2 de aumento del hematocrito y disminución del peso corporal y de los péptidos natriuréticos circulantes (6,7) con un efecto de contracción del volumen plasmático y extracelular producido por la diuresis (11-13). Sin embargo, las acciones de los inhibidores de SGLT2 sobre esos biomarcadores pueden explicarse por mecanismos que son independientes de la excreción de sodio y agua (14-17).

Se ha propuesto que si una acción diurética de los inhibidores de SGLT2 conduce a una reducción de los eventos de insuficiencia cardiaca, este efecto beneficioso sería especialmente manifiesto en los pacientes con insuficiencia cardiaca en los que la retención de líquidos constituye una característica importante en sus antecedentes y su curso clínico (18,19). Estos pacientes presentan habitualmente episodios continuados de edema y otros signos de congestión de órganos y sobrecarga de volumen, experimentan síntomas más graves y mayor inestabilidad clínica y requieren tratamientos ambulatorios y hospitalarios, en especial una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos (20,21). Este curso clínico desfavorable se observa con frecuencia a pesar del empleo de dosis de mantenimiento de fármacos diuréticos orales, y esta observación sugiere la existencia de un estado de resistencia a los diuréticos (21,22). Se ha propuesto que los inhibidores de SGLT2, al actuar sobre la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, superan la resistencia diuré-

tica del asa que pueden actuar en un lugar más distal (23).

Si la capacidad de los inhibidores de SGLT2 de potenciar el efecto de los diuréticos del asa es importante, los pacientes que han sufrido episodios recientes o repetidos de sobrecarga de volumen podrían tener una probabilidad especialmente alta de mostrar una reducción de los eventos de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento a largo plazo con inhibidores de SGLT2. Esta hipótesis se evaluó específicamente en un análisis secundario del ensayo EMPEROR-Reduced (*EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chroNic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction*), en el que se examinó la eficacia y la seguridad de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección reducida.

MÉTODOS

El diseño del ensayo EMPEROR-Reduced se ha descrito ya con anterioridad (8). Se obtuvo la aprobación ética de cada uno de los centros de estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento informado; el identificador de registro en ClinicalTrials.gov es NCT03057977.

Los pacientes participantes en el ensayo presentaban una insuficiencia cardiaca con una clase funcional II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y una fracción de eyección $\leq 40\%$, y se les estaban aplicando todos los tratamientos apropiados para la insuficiencia cardiaca. Incluimos en el estudio preferentemente a pacientes con una fracción de eyección $\leq 30\%$ al exigir que los pacientes con una fracción de eyección más alta hubieran estado hospitalizados por insuficiencia cardiaca en los 12 meses previos o presentaran una elevación sustancial de las concentraciones de propéptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) (es decir, ≥ 1000 pg/ml o ≥ 2500 pg/ml en los pacientes con una fracción de eyección del 31% al 35% o del 36% al 40%, respectivamente); estos umbrales se aumentaron al doble en los

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FGe = filtración glomerular estimada
HR = hazard ratio
IC = intervalo de confianza
NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal
NYHA = <i>New York Heart Association</i>
SGLT2 = cotransportador de sodio-glucosa 2

^aBaylor Heart and Vascular Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos; ^bImperial College, Londres, Reino Unido; ^cDepartment of Cardiology, Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies, German Centre for Cardiovascular Research Partner Site Berlin, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Alemania; ^dDepartment of Medicine, University of Mississippi School of Medicine, Jackson, Mississippi, Estados Unidos; ^eNational and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens University Hospital Attikon, Atenas, Grecia; ^fInvestigation Network Initiative-Cardiovascular and Renal Clinical Trialists, University Hospital, University of Lorraine, Nancy, Francia; ^gDepartment of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido; ^hBritish Heart Foundation Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ⁱBoehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania; ^jFaculty of Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Alemania; ^kBoehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos; y la ^lBoehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Alemania.

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 el *Author Center*.

Original recibido el 28 de diciembre de 2020; original revisado recibido el 14 de enero de 2021, aceptado el 15 de enero de 2021.

pacientes con fibrilación auricular. Todos los pacientes reclutados fueron pacientes ambulatorios, pero se les excluyó si habían sufrido una descompensación aguda o se habían modificado los fármacos diuréticos en la semana anterior a la inclusión en el estudio.

Antes de la asignación aleatoria, los investigadores identificaron a los pacientes en los que había habido signos clínicos de sobrecarga de volumen en las 4 semanas anteriores a la primera visita del estudio y los diferenciaron de los pacientes que se habían mantenido clínicamente euvolémicos o con depleción de volumen. Dado que no hay un consenso sobre la definición de la euvoolemia, no se proporcionó a los investigadores ninguna indicación sobre la forma de identificar a los pacientes con sobrecarga de volumen. Evaluamos el uso de fármacos diuréticos en la situación inicial y se clasificó a los pacientes como tratados con dosis altas o bajas de un diurético del asa. Los primeros se definieron por el empleo de > 40 mg de furosemida o su equivalente una vez al día (24).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente y con un diseño doble ciego (en una relación de 1:1) a la administración de un placebo o de empagliflozina en dosis de 10 mg una vez al día, además de su tratamiento habitual para la insuficiencia cardiaca. Después de la asignación aleatoria, todos los tratamientos para la insuficiencia cardiaca o para otros trastornos médicos podían ser iniciados o modificados a criterio del investigador. Los pacientes fueron evaluados periódicamente respecto a los principales parámetros de valoración y la capacidad funcional relacionada con la insuficiencia cardiaca, la intensificación del tratamiento diurético, las constantes vitales, los biomarcadores de interés para la insuficiencia cardiaca y los eventos adversos.

La variable de valoración principal fue la combinación de la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca, y se analizó mediante el tiempo transcurrido hasta el primer evento. La primera variable de valoración secundaria fueron los episodios de cualquier hospitalización (primera o repetida) por insuficiencia cardiaca. La segunda variable de valoración secundaria fue la pendiente de cambio de la filtración glomerular estimada (FGe) durante el tratamiento doble ciego. Los resultados adversos renales graves fueron la diálisis a largo plazo, el trasplante renal, una reducción sostenida de la FGe de $\geq 40\%$ o una FGe sostenida de < 15 ml/min/1,73 m² (si la FGe inicial era de ≥ 30) o una FGe sostenida de < 10 ml/min/1,73 m² (si la FGe inicial era de < 30). Otros análisis adicionales fueron los siguientes: 1) el tiempo transcurrido hasta la notificación de una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos; 2) los cambios en el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* a las 12 y a las 52 semanas; y 3) los cambios en la clase funcional de la NYHA, el hematocrito, el ácido úrico, el NT-proBNP, el peso corporal, la presión

arterial sistólica, el sodio en suero y la albúmina en suero a las 4 y a las 52 semanas.

OTROS PARÁMETROS DE VALORACIÓN Y ANÁLISIS

ESTADÍSTICO. Para los análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con las covariables especificadas *a priori* de edad, sexo, región geográfica, diabetes, fracción de eyección y FGe en la situación inicial. Para el análisis de los eventos totales, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el empleo del modelo de fragilidad conjunto, tomando la muerte de causa cardiovascular como riesgo competidor; y los cambios en la clase funcional de la NYHA se evaluaron mediante una regresión logística. En ambos análisis se utilizaron las mismas covariables que para los análisis de tiempo transcurrido hasta el primer evento; y en el análisis de la clase funcional de la NYHA se incluyó también la clase funcional de la NYHA existente en la situación inicial. El análisis de la pendiente de la FGe se determinó en función de los datos obtenidos durante el tratamiento, con el empleo de un modelo de coeficientes aleatorios, tomando la edad y la FGe en la situación inicial como covariables lineales, y los términos de interacción con el sexo, la región geográfica, la fracción de eyección, la diabetes, la FGe inicial, el tiempo y la sobrecarga de volumen reciente como efectos fijos.

Para las constantes vitales y los parámetros analíticos, los efectos del tratamiento se evaluaron con el empleo de un modelo mixto para medidas repetidas, tomando la edad y la FGe en la situación inicial como covariables lineales, y la interacción de la puntuación inicial con la visita, la visita con el tratamiento, el sexo, la región geográfica, la última visita prevista del paciente y la diabetes como efectos fijos. Todos los análisis de los cambios del NT-proBNP se realizaron con una transformación logarítmica de los datos.

Se utilizaron los valores de *p* para la interacción para comparar la magnitud del efecto de la empagliflozina en los parámetros de valoración especificados *a priori* en los grupos definidos según la presencia o ausencia de una sobrecarga de volumen reciente. Para evaluar las diferencias en el curso clínico de los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial, se realizaron análisis en los que se incluyó tan solo a los pacientes tratados con placebo, utilizando ajustes para las mismas covariables.

RESULTADOS

De los 3730 pacientes incluidos en la aleatorización, 1477 (39,6%) habían presentado una sobrecarga de volumen en las 4 semanas anteriores. En un total de 2128 pacientes se indicó que habían estado euvolémicos durante todo

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial

	Pacientes sin sobrecarga de volumen reciente (n = 2249)		Pacientes con sobrecarga de volumen reciente (n = 1477)		Valor de p
	Placebo (n = 1110)	Empagliflozina (n = 1139)	Placebo (n = 754)	Empagliflozina (n = 723)	
Edad, años	66,4 ± 11,2	66,7 ± 10,8	66,6 ± 11,3	67,9 ± 10,8	0,088
Mujeres	280 (25,2)	282 (24,8)	174 (23,1)	155 (21,4)	0,058
Raza					
Blancos	781 (70,4)	813 (71,4)	522 (69,2)	511 (70,7)	< 0,001
Negros	76 (6,8)	74 (6,5)	58 (7,7)	49 (6,8)	
Asiáticos	178 (16,0)	189 (16,6)	157 (20,8)	148 (20,5)	
Región geográfica					
Norteamérica	145 (13,1)	149 (13,1)	68 (9,0)	62 (8,6)	< 0,001
Latinoamérica	385 (34,7)	390 (34,2)	259 (34,4)	251 (34,7)	
Europa	399 (35,9)	414 (36,3)	276 (36,6)	262 (36,2)	
Asia	123 (11,1)	122 (10,7)	122 (16,2)	126 (17,4)	
Curso clínico de la insuficiencia cardiaca					
Tiempo de evolución de la insuficiencia cardiaca, años	4,4 (1,7, 9,2)	3,8 (1,5, 8,7)	3,7 (1,3, 8,8)	3,8 (1,2, 8,8)	0,431
Clase funcional III-IV de la NYHA	221 (19,9)	243 (21,3)	244 (32,4)	221 (30,6)	< 0,001
Empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en 3 meses	36 (3,2)	37 (3,2)	92 (12,2)	67 (9,3)	< 0,001
Hospitalización por IC en 12 meses	282 (25,4)	293 (25,7)	291 (38,6)	283 (39,1)	< 0,001
Medicación diurética i.v. ambulatoria en 12 meses	123 (11,1)	124 (10,9)	129 (17,1)	117 (16,2)	< 0,001
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,7 ± 5,1	27,8 ± 5,3	28,0 ± 5,6	28,2 ± 5,7	0,055
Fracción de eyección VI, %	27,1 ± 5,9	27,8 ± 5,8	27,4 ± 6,4	27,6 ± 6,2	0,747
Presión arterial sistólica, mm Hg	121,6 ± 15,5	122,2 ± 15,7	121,1 ± 15,1	123,1 ± 16,2	0,741
Frecuencia cardiaca, latidos/min	71,0 ± 11,3	70,3 ± 11,5	72,4 ± 12,4	72,0 ± 11,9	< 0,001
NT-proBNP, pg/ml	1772 (1074-3155)	1805 (1032-3191)	2079 (1256-4002)	2045 (1152-3934)	< 0,001
Sodio en suero, mEq/l	140,7 ± 2,9	140,6 ± 3,1	140,4 ± 3,1	140,6 ± 3,1	0,255
Cloro en suero, mEq/l	100,8 ± 3,5	100,9 ± 3,7	100,4 ± 3,8	100,6 ± 3,9	0,004
FG estimada, ml/min/1,73 m ²	62,6 ± 21,3	62,0 ± 21,4	61,6 ± 22,0	61,6 ± 22,3	0,358
Antecedentes cardiovasculares					
Hipertensión	796 (71,7)	801 (70,3)	551 (73,1)	547 (75,7)	0,026
Infarto de miocardio previo	491 (44,2)	535 (47,0)	292 (38,7)	303 (41,9)	0,001
Fibrilación auricular o aleteo (flutter) auricular	416 (37,5)	414 (36,3)	321 (42,6)	288 (39,8)	0,006
Diabetes mellitus	528 (47,6)	545 (47,8)	400 (53,1)	382 (52,8)	0,002
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca					
Dosis altas de diuréticos del asa	223 (20,1)	219 (19,2)	196 (26,0)	191 (26,4)	< 0,001
Betabloqueante	1053 (94,9)	1078 (94,6)	712 (94,4)	687 (95,0)	0,964
Antagonista del receptor mineralcorticoide	793 (71,4)	797 (70,0)	560 (74,3)	508 (70,3)	0,288
Inhibidor de neprilisina	249 (22,4)	219 (19,2)	137 (18,2)	121 (16,7)	0,012
Glucósidos cardíacos	186 (16,8)	177 (15,5)	125 (16,6)	106 (14,7)	0,683
Desfibrilador automático implantable*	396 (35,7)	391 (34,3)	195 (25,9)	186 (25,7)	< 0,001
Terapia de resincronización cardíaca†	145 (13,1)	156 (13,7)	77 (10,2)	64 (8,9)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Los valores de p corresponden a la diferencia entre los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente, combinando los 2 grupos de tratamiento aleatorizados. Pacientes que se autoidentificaron como de ≥1 raza o de raza clasificada como "otras"; los datos de "otras" o no disponibles de raza y región geográfica no se muestran.

*Desfibrilador automático implantable con o sin terapia de resincronización cardíaca. †Terapia de resincronización cardíaca con o sin un desfibrilador.

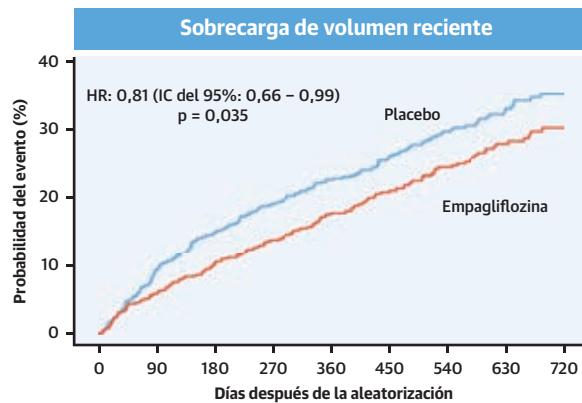
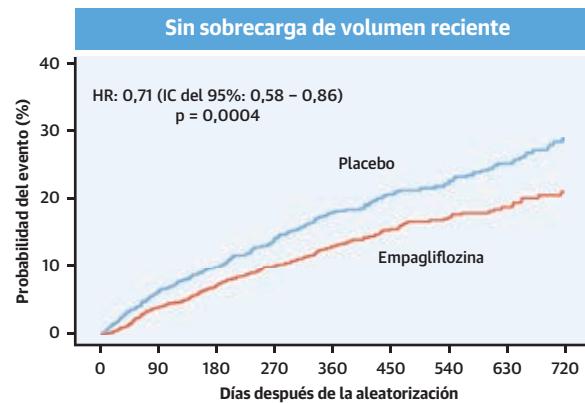
FG = filtración glomerular; IC = insuficiencia cardiaca; i.v. = intravenoso; VI = ventrículo izquierdo; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminar; NYHA = New York Heart Association.

el periodo de 4 semanas previo, y en 121 se indicó que habían presentado una depleción de volumen; estos 2249 pacientes se agruparon y se consideró que no habían tenido una sobrecarga de volumen reciente. En cuatro pacientes no se dispuso de datos sobre la sobrecarga de volumen y no se han tenido en cuenta en este informe.

CARACTERÍSTICAS BASALES Y CURSO CLÍNICO. Las características iniciales de los pacientes con o sin sobrecarga de volumen reciente fueron similares por lo que

respecta a la fracción de eyección y la FGe, pero en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente era más probable la existencia de antecedentes de hipertensión, diabetes y fibrilación auricular. Los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían también una mayor probabilidad de haber presentado un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en los 3 meses previos, de haber sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca y de haber recibido medicación diurética intravenosa en régimen ambulatorio en los 12 meses previos, así como de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Efecto de la empagliflozina en el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial



Packer, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1381-92.

Gráficos de la incidencia acumulada, con los valores de *hazard ratio* (HR), intervalo de confianza (IC) del 95% y valor de p para la comparación de la empagliflozina con el placebo. El valor de p para la interacción en la diferencia de efecto de la empagliflozina a la **izquierda y a la derecha** es de 0,34.

presentar síntomas de la clase funcional III o IV de la NYHA en el momento de la asignación aleatoria ($p < 0,0001$ en todos los casos). Además, los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían unas concentraciones séricas superiores de NT-proBNP, a pesar de que era más probable que se les estuvieran administrando dosis altas de un diurético del asa ($p < 0,0001$ en ambos casos). Los 2 grupos fueron similares por lo que respecta al uso de fármacos betabloqueantes y antagonistas del receptor mineralcorticoide, pero los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían una menor probabilidad de que haber sido tratados con un desfibrilador automático implantable o con una terapia de resincronización cardiaca ($p < 0,0001$ en todos los casos). La concentración de cloro en suero fue menor en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente; las demás características iniciales se indican en la **tabla 1**. Es de destacar que los pacientes reclutados en Asia o que eran de ascendencia asiática mostraron una mayor probabilidad de haber tenido una sobrecarga de volumen reciente.

A pesar de las similitudes en cuanto a la fracción de eyeción, la función renal y el empleo de antagonistas neurohormonales, al ser tratados con un placebo, los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente mostraron una mayor probabilidad de presentar eventos de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca (*hazard ratio* [HR]: 1,31, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09 a 1,57; $p = 0,0044$) y tuvieron un mayor número de hospitalizaciones totales por

insuficiencia cardiaca (HR: 1,36; IC del 95%: 1,06 a 1,75, $p = 0,016$). Además, al ser tratados con un placebo, los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tuvieron una probabilidad de necesitar una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos tras la aleatorización superior a la que se observó en los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (HR: 1,22; IC del 95%: 1,00 a 1,48, $p = 0,047$).

EFFECTO SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y LOS RESULTADOS RENALES. En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente (HR: 0,81; IC del 95%: 0,66 a 0,99 y HR: 0,71; IC del 95%: 0,58 a 0,86, respectivamente; p para la interacción = 0,34) (**ilustración central, tabla 2**).

El efecto de la empagliflozina de reducción del número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue algo menos notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente en comparación con los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (reducción del riesgo del 16% frente al 40%, respectivamente; HR: 0,84; IC del 95%: 0,63 a 1,12 y HR: 0,60; IC del 95%: 0,47 a 0,78; respectivamente; p para la interacción = 0,09) (**figura 1 y tabla 2**). Para estas variables de valoración, las curvas de incidencia se separaban de inmediato en los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente, pero esta separación se producía al cabo de 30 a 45 días en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente.

TABLA 2. Efectos de la empagliflozina en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial

Criterios de valoración	Pacientes sin sobrecarga de volumen reciente (n = 2249)		Pacientes con sobrecarga de volumen reciente (n = 1477)		Valor de p para la interacción
	Placebo (n = 1110)	Empagliflozina (n = 1139)	Placebo (n = 754)	Empagliflozina (n = 723)	
Muertes de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca validada	246 (22,2) 0,71 (0,58-0,86), p = 0,0004	182 (16,0)	214 (28,4) 0,81 (0,66-0,99), p = 0,035	179 (24,8)	0,34
Total (primera y ulteriores hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca validadas)	275 0,60 (0,47-0,78), p = 0,0002	181	274 0,84 (0,63-1,12), p = 0,24	207	0,09
Pendiente de descenso de la FGe (ml/min/1,73 m ² /años)	-2,1 ± 0,3 +1,49 ± 0,42, p = 0,0005	-0,6 ± 0,3	-2,6 ± 0,4 +2,06 ± 0,50, p < 0,0001	-0,5 ± 0,3	0,38
Combinación de eventos adversos renales graves	28 (2,5) 0,51 (0,27-0,95), p = 0,034	15 (1,3)	30 (4,0) 0,49 (0,26-0,92), p = 0,025	15 (2,1)	0,95
Tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca validada	185 (16,7) 0,63 (0,50-0,80), p < 0,0001	123 (10,8)	155 (20,6) 0,77 (0,61-0,98), p = 0,033	123 (17,0)	0,24
Muerte de causa cardiovascular	104 (9,4) 0,89 (0,67-1,17), p = 0,40	93 (8,2)	98 (13,0) 0,96 (0,72-1,27), p = 0,76	94 (13,0)	0,71
Pacientes que necesitan una intensificación de la medicación diurética (análisis de evento)	224 (20,2) 0,67 (0,55-0,82), p = 0,0001	160 (14,0)	188 (24,9) 0,68 (0,55-0,85), p = 0,0008	137 (18,9)	0,88
Clase funcional de la NYHA a las 4 semanas					
Odds ratio para la mejora	1,34 (0,99-1,82), p = 0,055		1,43 (1,04-1,97), p = 0,028		0,78
Odds ratio para el empeoramiento	0,50 (0,29-0,85), p = 0,0098		0,79 (0,41-1,54), p = 0,49		0,29
Clase funcional de la NYHA a las 52 semanas					
Odds ratio para la mejora	1,25 (0,96-1,64), p = 0,10		1,44 (1,06-1,95), p = 0,02		0,51
Odds ratio para el empeoramiento	0,51 (0,31-0,85), p = 0,01		0,81 (0,46-1,43), p = 0,47		0,23
Puntuación de resumen clínica de KCCQ a las 12 semanas	+1,74 (0,47-3,01), p = 0,007		+2,21 (0,64-3,78), p = 0,006		0,65
Puntuación de resumen clínica de KCCQ a las 52 semanas	+1,16 (-0,42-2,75), p = 0,15		+2,32 (0,38-4,26), p = 0,019		0,37

Los valores corresponden a n (%), media ± DE, HR (IC del 95%), salvo que se indique lo contrario. Para la clase funcional de la NYHA, un beneficio con empagliflozina se identifica por un valor de odds ratio > 1,0 para la mejora y < 1,0 para el empeoramiento.

IC = intervalo de confianza; FGe = filtración glomerular estimada; HR = hazard ratio; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

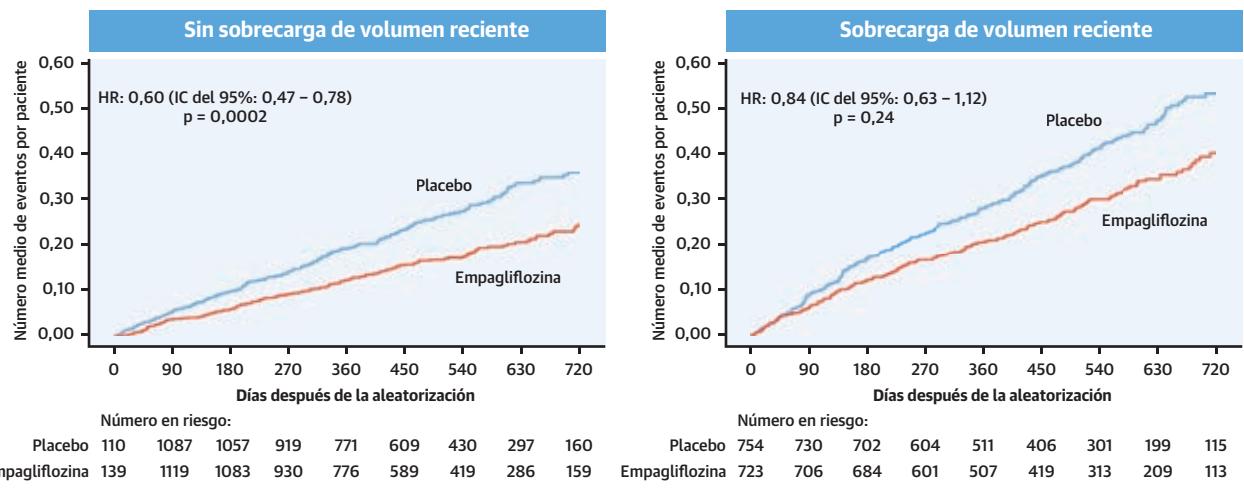
En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo la rapidez de disminución de la FGe en un grado similar en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente. De igual modo, la empagliflozina redujo el riesgo de resultados renales adversos graves en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente, con unos valores de HR de 0,49 (IC del 95%: 0,26 a 0,92) y 0,51 (IC del 95%: 0,27 a 0,91), respectivamente (**tabla 2**), y sin que hubiera diferencias entre los subgrupos de sobrecarga de volumen (p para la interacción = 0,95). La influencia de la sobrecarga de volumen reciente en otros parámetros de valoración se resume en la **tabla 2**.

EFFECTO SOBRE EL USO DE FÁRMACOS DIURÉTICOS, EL ESTADO DE SALUD Y LA CLASE FUNCIONAL. En comparación con el grupo de placebo, los pacientes del grupo de empagliflozina mostraron una menor probabilidad de necesitar una intensificación del tratamiento con medicamentos diuréticos, con un valor de HR de 0,68 (IC del 95%: 0,55 a 0,85) en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente y un valor de HR de 0,67 (IC del 95%: 0,55 a 0,82) en los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,88) (**figura 2, tabla 2**). La empagliflozina mejoró la puntuación de

resumen clínico del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* a las 12 semanas en un grado similar en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,65); estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante el tratamiento doble ciego en los dos subgrupos definidos en función del volumen.

Por lo que respecta a los cambios de la clase funcional de la NYHA a las 4 semanas, los pacientes tratados con empagliflozina presentaron una mayor probabilidad de mostrar una mejora, con valores de odds ratio de 1,43 (IC del 95%: 1,04 a 1,97) y 1,34 (IC del 95%: 0,99 a 1,82) en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente, respectivamente. En ese momento, los pacientes tratados con empagliflozina mostraron también una menor probabilidad de presentar un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA, con unos valores de odds ratio de 0,79 (IC del 95%: 0,41 a 1,54) y 0,50 (IC del 95%: 0,29 a 0,85) en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente, respectivamente. Tanto para la mejora como para el empeoramiento, no se observaron diferencias en la respuesta a la empagliflozina en los 2 grupos definidos según la sobrecarga de volumen (p para la interacción = 0,78 y p = 0,29, respectivamente). Se observaron patrones similares por lo que respecta a los cambios de la clase funcional a las 52 semanas (**tabla 2**).

FIGURA 1. Efecto de la empagliflozina sobre el total de hospitalizaciones (primera y repetidas) por insuficiencia cardiaca en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial



Gráficos de la función acumulada, con los valores de *hazard ratio* (HR), intervalo de confianza (IC) del 95% y valor de p para la comparación de la empagliflozina con el placebo. El valor de p para la interacción en la diferencia de efecto de la empagliflozina a la **izquierda y a la derecha** es de 0,09.

EFFECTO SOBRE LAS CONSTANTES VITALES, LOS BIOMARCADORES Y LA SEGURIDAD. En comparación con lo observado con el placebo, en el grupo tratado con empagliflozina, el NT-proBNP disminuyó, de forma moderada al cabo de 4 semanas y en un grado superior después de 52 semanas, pero estos descensos no se vieron influidos por la presencia o ausencia de una sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,38 y p = 0,67, respectivamente) (tabla 3). La presión arterial sistólica se redujo en una media de 1 a 2 mm Hg después de 4 semanas, y disminuyó en 0 a 1 mm Hg después de 52 semanas, sin que se apreciara un efecto de la sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,17 y p = 0,51, respectivamente). El peso corporal disminuyó en \sim 1,0 kg a lo largo del período de tratamiento doble ciego, pero la reducción fue similar en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente. La empagliflozina aumentó el hematocrito después de 4 semanas y de 52 semanas, y este efecto no mostró diferencias en función de la sobrecarga de volumen. El tratamiento con empagliflozina se acompañó de aumentos muy pequeños de la albúmina en suero, sin cambios en el sodio sérico, y los efectos fueron similares en los dos grupos definidos según la sobrecarga de volumen (tabla 3). Es importante señalar que los cambios del peso corporal mostraron una mala correlación con los cambios del NT-proBNP o con los cambios del hematocrito en los pacientes individuales tratados con empagliflozina (r = 0,12 y r = $-$ 0,17, respectivamente, a las 4 semanas; y r = $-$ 0,14 y r = 0,045, respectivamente, a las 52 semanas).

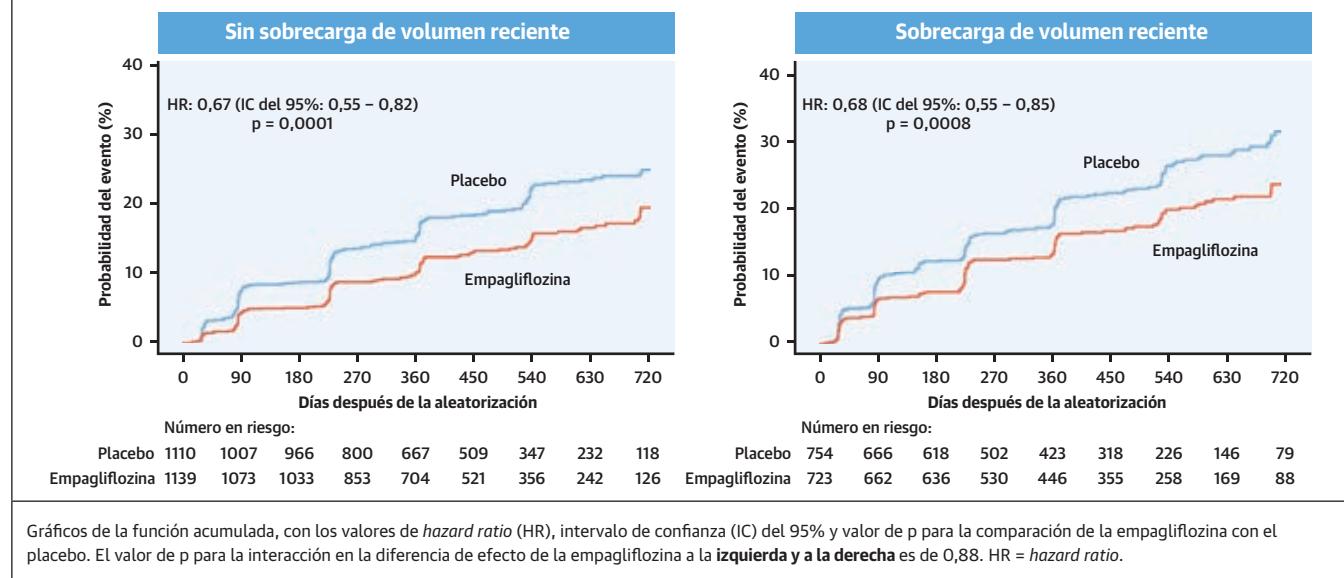
Además, la frecuencia de notificaciones de eventos adversos relacionados con una hipotensión sintomática, de-

pleción de volumen o empeoramiento de la función renal no aumentó con el empleo de empagliflozina, ni en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente ni en los que no la habían presentado. La incidencia de la depleción de volumen fue algo mayor y la de hipertotasemia fue algo menor en los pacientes tratados con empagliflozina que habían presentado una sobrecarga de volumen reciente (Suplemento tabla 1), pero las diferencias entre los grupos en cuanto al número de eventos fueron pequeñas.

DISCUSIÓN

Los pacientes que habían presentado una sobrecarga de volumen en las 4 semanas anteriores a la inclusión en el ensayo EMPEROR-Reduced tenían antecedentes de inestabilidad clínica y continuaron teniendo un riesgo elevado de eventos de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento. En los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente era probable que hubiera habido una hospitalización por insuficiencia cardiaca y que hubieran recibido tratamiento con un fármaco diurético intravenoso en régimen ambulatorio en los 12 meses previos, así como que hubieran presentado un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en los 3 meses previos y que tuvieran síntomas de clase III o IV en el momento de la aleatorización. En estos pacientes fue también más probable la aparición de eventos de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca. Estas manifestaciones clínicas se dieron a pesar de que en estos pacientes era más probable que se hubieran utilizado dosis altas de un diurético del asa en régimen ambulatorio y que hubiera

FIGURA 2. Efectos de la empagliflozina en el tiempo transcurrido hasta la primera visita en la que se notifica una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial



Gráficos de la función acumulada, con los valores de *hazard ratio* (HR), intervalo de confianza (IC) del 95% y valor de p para la comparación de la empagliflozina con el placebo. El valor de p para la interacción en la diferencia de efecto de la empagliflozina a la **izquierda y a la derecha** es de 0,88. HR = *hazard ratio*.

sido necesaria una intensificación del tratamiento diurético tras la aleatorización, lo cual indica un cierto grado de resistencia a los diuréticos, observación esta que está respaldada por los valores inferiores de cloro en suero identificados en estos pacientes (25). La predisposición de estos pacientes a la retención de líquidos y la inestabilidad clínica no podía explicarse por la fracción de eyección, la presión arterial sistólica ni la función renal. Tiene interés señalar que los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente constituyeron un 40% del total de pacientes del ensayo, en el que se utilizó un enriquecimiento específico en pacientes con concentraciones notablemente elevadas de péptidos natriuréticos (6).

Los inhibidores de SGLT2 pueden potenciar los efectos de los diuréticos del asa y se ha propuesto que estos fármacos son especialmente eficaces para fomentar la excreción de líquidos en los pacientes que tienen una sobrecarga de volumen antes del tratamiento (2,9,10,18,19). Sin embargo, en el ensayo EMPEROR-Reduced, la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente, sin que hubiera diferencias entre los 2 grupos. De hecho, el efecto de la empagliflozina de reducción del número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue algo menos notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente en comparación con los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (reducción del riesgo del 16% frente al 40%, respectivamente), y para ambas variables de valoración, los efectos beneficiosos de la empagliflozina parecieron manifestarse de manera más rápida en los pacientes sin una sobre-

carga de volumen reciente. En paralelo con los beneficios observados en el curso clínico de la insuficiencia cardíaca, la empagliflozina redujo la necesidad de intensificación de la medicación diurética y mejoró la puntuación del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* y la clase funcional de la NYHA, pero la magnitud de estos beneficios fue similar en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente.

En algunos estudios del mecanismo de acción, se ha descrito que los inhibidores de SGLT2 producen cambios en la excreción urinaria de sodio, glucosa y agua y una reducción del volumen plasmático en los primeros días de tratamiento (1-4). Sin embargo, en otros estudios, no se han observado cambios relevantes del volumen de diuresis, la excreción de sodio o el líquido extracelular de forma aguda (ni siquiera en la insuficiencia cardíaca aguda) y, de haberlos, estos cambios no se han mantenido necesariamente al cabo de 1 a 2 semanas (2,3,10,13,16,26-28). Los inhibidores de SGLT2 no tienen un efecto inmediato de reducción de los péptidos natriuréticos circulantes ni modifican la dosis de los fármacos diuréticos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la mayor parte de los pacientes (24,28-31). En el presente estudio, el tratamiento con empagliflozina no modificó los valores de sodio en suero y produjo aumentos muy pequeños de la albúmina en suero. Este último efecto se ha descrito anteriormente con el empleo de los inhibidores de SGLT2 en la diabetes tipo 2 (32), y es probable que esté relacionado con los cambios reactivos del componente no eritrocitario del volumen sanguíneo que se producen después de cualquier aumento de la masa eritrocitaria inducido por medicamentos (32,33).

TABLA 3. Cambios de las constantes vitales y los biomarcadores en pacientes asignados aleatoriamente al placebo o a la empagliflozina, según los antecedentes recientes de sobrecarga de volumen en la situación inicial

	Pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (n = 2249)		Pacientes con sobrecarga de volumen reciente (n = 1477)		Valor de p para la interacción
	Placebo (n = 1110)	Empagliflozina (n = 1139)	Placebo (n = 754)	Empagliflozina (n = 723)	
NT-proBNP, cociente de medias geométricas ajustadas					
A las 4 semanas	0,93 (0,90-0,97) 0,96 (0,92-1,01), p = 0,14	0,90 (0,87-0,93)	0,90 (0,86-0,94) 0,93 (0,88-0,99), p = 0,02	0,84 (0,80-0,88)	0,38
A las 52 semanas	0,91 (0,86-0,97) 0,86 (0,79-0,94), p = 0,0004	0,79 (0,74-0,83)	0,78 (0,72-0,83) 0,89 (0,80-0,98), p = 0,017	0,69 (0,64-0,74)	0,67
Presión arterial sistólica, mm Hg					
A las 4 semanas	-2,1 ± 0,4 -1,0 ± 0,6 (p = 0,086)	-3,1 ± 0,4	-0,8 ± 0,5 -2,2 ± 0,7 (p = 0,0017)	-2,9 ± 0,5	0,17
A las 52 semanas	-2,3 ± 0,5 -0,4 ± 0,7 (p = 0,61)	-2,7 ± 0,5	-0,5 ± 0,6 -1,1 ± 0,9 (p = 0,20)	-1,7 ± 0,6	0,51
Peso corporal, kg					
A las 4 semanas	+0,16 ± 0,09 -0,75 ± 0,12 (p < 0,0001)	-0,59 ± 0,09	+0,02 ± 0,11 -0,63 ± 0,15 (p < 0,0001)	-0,61 ± 0,11	0,53
A las 52 semanas	-0,08 ± 0,17 -0,68 ± 0,24 (p = 0,0045)	-0,76 ± 0,17	+0,32 ± 0,21 -1,00 ± 0,29 (p = 0,0006)	-0,69 ± 0,21	0,39
Hematocrito, %					
A las 4 semanas	-0,57 ± 0,08 +1,06 ± 0,11 (p < 0,0001)	+0,49 ± 0,08	-0,68 ± 0,10 +1,34 ± 0,14 (p < 0,0001)	+0,67 ± 0,10	0,11
A las 52 semanas	-0,46 ± 0,13 +2,35 ± 0,18 (p < 0,0001)	+1,89 ± 0,13	-0,27 ± 0,16 +2,80 ± 0,22 (p < 0,0001)	+2,11 ± 0,16	0,92
Sodio en suero, mEq/l					
A las 4 semanas	0,0 ± 0,1 -0,1 ± 0,1 (p = 0,45)	-0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1 -0,2 ± 0,1 (p = 0,084)	-0,3 ± 0,1	0,39
A las 52 semanas	-0,2 ± 0,1 +0,1 ± 0,1 (p = 0,30)	-0,1 ± 0,1	-0,1 ± 0,1 +0,1 ± 0,2 (p = 0,46)	0,0 ± 0,1	0,94
Albúmina en suero, g/dl					
A las 4 semanas	-0,03 ± 0,01 +0,04 ± 0,01 (p = 0,0002)	+0,01 ± 0,01	-0,04 ± 0,01 +0,07 ± 0,01 (p < 0,0001)	+0,03 ± 0,01	0,13
A las 52 semanas	-0,03 ± 0,01 +0,04 ± 0,01 (p = 0,016)	0,00 ± 0,01	+0,01 ± 0,01 +0,03 ± 0,02 (p = 0,10)	+0,04 ± 0,01	0,79

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza del 95%) o media ± DE. Debido a la distribución no normal excepcional, los cambios del NT-proBNP se presentan mediante el cociente de medias geométricas ajustadas y los intervalos de confianza del 95%.

NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.

A pesar de estas observaciones, es posible que los efectos diuréticos se hubieran producido antes de nuestras evaluaciones de 4 semanas, y aun siendo transitorios, es concebible que pudieran haber contribuido a producir los beneficios observados con estos fármacos a corto plazo. En nuestro ensayo, los efectos de la empagliflozina en cuanto a la mejora de la clase funcional de la NYHA y la reducción del riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fueron estadísticamente significativos en un plazo de 12 a 28 días y se acompañaron de una disminución del peso corporal (34). Teóricamente, un efecto diurético podría explicar estos beneficios tempranos, aun en el caso de que haya mecanismos no diuréticos responsables de los efectos favorables observados durante el tratamiento a más largo plazo. Sin embargo, en el presente estudio, estos efectos tempranos sobre la clase funcional

de la NYHA, el peso corporal y los eventos de insuficiencia cardiaca no fueron más manifiestos en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente. Además, ni los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente ni los pacientes que no la habían presentado mostraron efectos tempranos en los síntomas y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca acompañadas de una disminución importante de los péptidos natriuréticos circulantes. Estas observaciones no respaldan un papel del efecto diurético a corto plazo en los efectos beneficiosos tempranos de los inhibidores de SGLT2 en la clase funcional o en los resultados de insuficiencia cardiaca.

Nuestras observaciones plantean también ciertas dudas acerca del papel de la diuresis como mecanismo a través del cual se produzcan los cambios del peso corporal, el hematocrito y los péptidos natriuréticos durante el

tratamiento con inhibidores de SGLT2. La evolución temporal de los cambios del peso corporal no mostró tampoco unos cambios paralelos a los de los péptidos natriuréticos o el hematocrito. Cuando se continuó el tratamiento más allá de las 4 semanas, el peso corporal no disminuyó más, a pesar de que el hematocrito continuó aumentando y el NT-proBNP continuó disminuyendo. Los cambios del peso corporal mostraron una mala correlación con los cambios del NT-proBNP o con los cambios del hematocrito en los pacientes individuales tratados con empagliflozina, tanto a las 4 semanas como a las 52 semanas. Parece, pues, probable que los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre estos parámetros fisiológicos puedan explicarse por acciones no diuréticas de estos fármacos. La disminución del peso corporal parece estar relacionada con la pérdida de calorías por la orina como consecuencia de la glucosuria renal (16,17,35). El aumento del hematocrito va precedido de un aumento de la eritropoyetina y una reticulocitosis (36,37), lo cual está relacionado presumiblemente con un aumento de la señalización de reguladores de pasos previos de la síntesis de eritropoyetina (14,38,39). Por último, el efecto de los inhibidores de SGLT2 de reducción de los péptidos natriuréticos se observa principalmente después de muchos meses de tratamiento y esta observación sugiere que refleja los efectos favorables de los inhibidores de SGLT2 en el remodelado del ventrículo izquierdo más que una consecuencia de una acción diurética (40).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los resultados del presente estudio deben interpretarse teniendo en cuenta sus puntos fuertes y limitaciones. Dado que no hay unos criterios aceptados para definir la euvolémia en el contexto clínico, los investigadores de los centros se basaron en su propio juicio clínico para identificar a los pacientes con una sobrecarga de volumen. A pesar del carácter subjetivo de esta evaluación, estos médicos identificaron correctamente a un grupo de pacientes en los que era más probable que hubiera habido una retención de líquidos y una inestabilidad clínica en el año anterior y que tenían una mayor probabilidad de necesitar una intensificación del tratamiento diurético y de sufrir un empeoramiento de los eventos de insuficiencia cardiaca después de la asignación aleatoria. Sin embargo, no realizamos determinaciones iniciales ni secuenciales del volumen plasmático o extracelular ni evaluamos los cambios de la excreción urinaria de sodio o agua en nuestros pacientes. Estas determinaciones se realizan habitualmente en estudios pequeños, de corta duración, sobre el mecanismo de acción, que se llevan a cabo en condiciones estrictamente controladas, con una supervisión y estandarización estrictas de la sal y el agua de la dieta. Sin embargo, los estudios del mecanismo de acción no permiten averiguar los efectos a largo plazo ni determinar si

los cambios fisiológicos producidos por un fármaco están relacionados con los cambios en el riesgo de posteriores eventos de insuficiencia cardiaca.

Algunos investigadores podrían sugerir que los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían una insuficiencia cardiaca que estaba ya demasiado avanzada para poder responder de manera favorable a cualquier intervención farmacológica. Sin embargo, en comparación con los pacientes euvolémicos, los que habían tenido una sobrecarga de volumen reciente no mostraron valores inferiores de la fracción de eyeción ni de la presión arterial sistólica, ni tampoco una peor función renal. Además, los pacientes con síntomas avanzados de insuficiencia cardiaca responden de manera igual de favorable (si no más) a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los betabloqueantes y los antagonistas del receptor mineralcorticoide, en comparación con lo que se observa en los pacientes con una menor discapacidad funcional (39). Tiene interés señalar que, en el ensayo EMPEROR-Reduced, los pacientes con una fracción de eyeción de un 30% o inferior fueron especialmente sensibles al tratamiento con empagliflozina por lo que respecta a los efectos sobre el riesgo de muerte de causa cardiovascular y de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (6).

Por último, algunos investigadores han planteado la hipótesis de que los inhibidores de SGLT2 actúen preferentemente reduciendo la acumulación de líquido en el espacio intersticial (5), acción esta que no se identificaría con facilidad mediante determinaciones del peso o de los componentes de la sangre. Sin embargo, este mecanismo se ha basado en análisis de modelos y no en mediciones directas del líquido intersticial. Además, no está claro de qué modo un efecto de los inhibidores de SGLT2 en el túbulo renal proximal podría producir un efecto selectivo de reducción del volumen de líquido intersticial, en especial cuando los cambios de la excreción urinaria de sodio y agua son solo moderados (2,3,10,13,16,26-28). En el presente análisis, los investigadores valoraron el volumen de líquido intersticial mediante la evaluación clínica de la sobrecarga circulatoria, la congestión tisular y el edema periférico. Estudios previos han sugerido que los pacientes con una expansión del volumen extracelular responden especialmente bien al efecto diurético de los inhibidores de SGLT2 (18,19), por lo que preveíamos que los pacientes con una sobrecarga de volumen mostrarían un efecto beneficioso especial con estos fármacos; sin embargo, nuestros resultados no confirmaron esta hipótesis. Naturalmente, es posible que los pacientes que son resistentes a las acciones de un diurético del asa sean también resistentes a la acción de un inhibidor de SGLT2 en el túbulo proximal. Sin embargo, la presencia de una resistencia diurética en múltiples localizaciones tubulares renales se observa habitualmente en los pacientes

con una disfunción renal relevante; en cambio, nuestros pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente no mostraron diferencias respecto a la función renal en la situación inicial ni respecto a los cambios de la función renal durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

Los pacientes con insuficiencia cardiaca cuyo curso clínico se caracteriza por episodios de sobrecarga de volumen a pesar del empleo de diuréticos del asa no tienen una mayor probabilidad de responder favorablemente a la empagliflozina por lo que respecta a los síntomas, la capacidad funcional, el estado de salud o el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Estos pacientes no muestran un beneficio exagerado con los inhibidores de SGLT2, ni siquiera durante un tratamiento de corta duración. Los cambios del peso corporal a corto y a largo plazo muestran una mala correlación con los cambios de los péptidos natriuréticos y del hematocrito. Estas observaciones no niegan la posibilidad de que los inhibidores de SGLT2 puedan tener efectos en el volumen o la composición de la orina o en los compartimentos de líquidos del organismo. Sin embargo, considerados en conjunto, los resultados de este estudio no respaldan un papel predominante de la diuresis para explicar los cambios fisiológicos o los beneficios clínicos que producen los inhibidores de SGLT2 en la evolución de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con una fracción de eyección reducida.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos relativos al manuscrito específico se proporcionarán previa solicitud, en cumplimiento de los acuerdos de transparencia en la investigación médica, a través de una solicitud al autor señalado para la correspondencia. El comité ejecutivo del ensayo EMPEROR ha elaborado un plan de análisis detallado y numerosos análisis especificados a priori, que se harán públicos en futuras presentaciones científicas y publicaciones. Posteriormente, se pondrá a disposición la base de datos completa, en cumplimiento de la política de transparencia ratificada.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo EMPEROR-Reduced fue financiado por Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company. El Dr. Packer ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio; y ha recibido

pagos personales de Abbvie, Akcea, Amarin, AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Cardiorentis, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, Lilly, Novartis, Pfizer, Relypsa, Sanofi, Synthetic Biologics, Theravance y NovoNordisk sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Anker ha recibido subvenciones y pagos personales de Vifor Int. y Abbott Vascular; ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Bayer, Brahms, Boehringer Ingelheim, Cardiac Dimensions, Novartis, Occlutech, Servier y Vifor Int.; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Butler ha recibido pagos por consultoría de Boehringer Ingelheim, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NovoNordisk, Relypsa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd. y Vifor; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Fillipatos ha sido miembro del comité de ensayos clínicos; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Ferreira es consultor de Boehringer Ingelheim. El Dr. Pocock es consultor de Boehringer Ingelheim; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Sattar ha sido consultor o ha recibido pagos por conferencias de Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer y Sanofi; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Boehringer Ingelheim. Los Drs. Brueckmann y Jamal, el Sr. Cotton y la Sra. Iwata son empleados de Boehringer Ingelheim. El Dr. Zannad ha recibido pagos por formar parte de comités directivos o consejos asesores de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Cardior, CVRx, Janssen, LivaNova, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk y Vifor Fresenius; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Milton Packer, Baylor Heart and Vascular Institute, 621 North Hall Street, Dallas, Texas 75226, Estados Unidos. Correo electrónico: milton.packer@baylorhealth.edu. Twitter: @bswhealth.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: En los pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda reducida, las acciones distintas de los efectos diuréticos de los inhibidores de SGLT2 son los mecanismos predominantes por los que se produce la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los estudios futuros deberán centrarse en los efectos de los inhibidores de SGLT2 distintos de la excreción urinaria de sodio y el volumen plasmático, como pueden ser el fomento de la señalización de privación de nutrientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation* 2020;142:1028-39.
2. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. *Circulation* 2020;142:1713-24.
3. Boersma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020 Nov 29 [E-pub ahead of print].
4. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, et al. Effects of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med* 2019;8:779.
5. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray J JV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479-87.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
7. McMurray J JV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
8. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-95.
9. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007046.
10. Heise T, Jordan J, Wanner C, et al. Acute pharmacodynamic effects of empagliflozin with and without diuretic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016;38:2248-64.
11. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-72.
12. Kataoka H. Biochemical determinants of changes in plasma volume after decongestion therapy for worsening heart failure. *J Card Fail* 2019;25:213-7.
13. Ohara K, Masuda T, Murakami T, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on fluid distribution: a comparison study with furosemide and tolvaptan. *Nephrology (Carlton)* 2019;24:904-11.
14. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythropoiesis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res* 2021;117:74-84.
15. Januzzi JL Jr., Xu J, Li J, et al. Effects of canagliflozin on amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: implications for cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2076-85.
16. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:46.
17. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13:119-26.
18. Ohara K, Masuda T, Morinari M, et al. The extracellular volume status predicts body fluid response to SGLT2 inhibitor dapagliflozin in diabetic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12:37.
19. Fukuoka S, Dohi K, Takeuchi T, et al. Mechanisms and prediction of short-term natriuretic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in heart failure patients with coexisting type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* 2020;35: 1218-26.
20. Feola M, Rossi A, Testa M, et al. Six-month predictive value of diuretic resistance formulas in discharged heart failure patients after an acute decompensation. *J Clin Med* 2020;9:2932.
21. Blázquez-Bermejo Z, Farré N, Llagostera M, et al. The development of chronic diuretic resistance can be predicted during a heart-failure hospitalization. Results from the REDIHF registry. *PLoS One* 2020;15:e0240098.
22. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL, et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure. *Intern Emerg Med* 2019;14:529-37.
23. Griffin M, Riello R, Rao VS, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series. *ESC Heart Fail* 2020;7:1966-71.
24. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040-54.
25. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail* 2016; 9:e003180.
26. Scholtes RA, Musket MHA, van Baar MJB, et al. Natriuretic effect of two weeks of dapagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function during standardized sodium intake: results of the DAPASALT trial. *Diabetes Care* 2021;44:440-7.
27. Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 1087-95.
28. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:713-22.
29. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation* 2019;140:1463-76.
30. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2020;228:47-56.
31. Weeda ER, Cassarly C, Brinton DL, Shirley DW, Simpson KN. Loop diuretic use among patients with heart failure and type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Diabetes Complications* 2019;33:567-71.
32. Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020;34:107729.
33. Abdulhadi MH, Fouad-Tarazi FM, Thomas T, Bravo EL, Paganini EP. The haemodynamic effects of correction of anaemia in haemodialysis patients using recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5 Suppl 1:102-8.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;143: 326-36.
35. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730-5.
36. Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, et al. Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes. *Am J Nephrol* 2020;51: 349-56.
37. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation* 2020;141:704-7.
38. Packer M. Role of deranged energy deprivation signaling in the pathogenesis of cardiac and renal disease in states of perceived nutrient overabundance. *Circulation* 2020;141: 2095-105.
39. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:618-28.
40. Lee MMY, Brooksbank IJM, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2020;143:516-25.

PALABRAS CLAVE diurético, insuficiencia cardiaca, inhibidores de SGLT2

APÉNDICE Puede consultarse una tabla complementaria en la versión de este artículo online.

COMENTARIO EDITORIAL

Papel de los iSGLT2 sobre la congestión en la insuficiencia cardiaca

Juan Cosín Sales



Juan Cosín Sales

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2), inicialmente llamados “glucosúricos”, nacieron como un nuevo tratamiento para la diabetes mellitus. Aunque tuvieron un comienzo difícil en dicha área terapéutica, los magníficos resultados de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular en pacientes diabéticos, en los que de forma consistente se observó una reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC), una mejora en el pronóstico renal, y una reducción de la mortalidad cardiovascular y total en el caso de la empagliflozina (1), los ha convertido en primera línea de tratamiento para los pacientes diabéticos (2) y les ha abierto las puertas a nuevas áreas terapéuticas, como el tratamiento de la IC con fracción de eyección deprimida. Es precisamente en estos pacientes donde se está centrando la investigación más reciente, y estudios como el DAPA-HF (3) o el EMPEROR reduced (4) nos han confirmado las buenas perspectivas que teníamos con estos fármacos, reduciendo en ambos casos el objetivo combinado de ingresos por IC y mortalidad cardiovascular.

Pero la pregunta que perdura y que todavía no tiene una respuesta clara es, ¿y por qué?, ¿qué mecanismo de acción provoca la reducción de eventos en estos pacientes? Teniendo en cuenta que en la IC uno de los principales mediadores fisiopatológicos es la sobrecarga de volumen, y que una mayor congestión se relaciona con peor pronóstico, se había hipotetizado que en estos pacientes los iSGLT2 podían ser unos diuréticos “especiales” y que el efecto glucosúrico asociado a la eliminación conjunta de sodio y fluido provocaría una mejora en la congestión, que reduciría especialmente el edema intersticial más que el intravascular (5,6), lo que podría explicar la reducción en ingresos por IC e incluso la mortalidad (6). De hecho, un análisis del estudio EMPA-REG OUTCOME

(7), en relación con el incremento en el hematocrito y la hemoglobina en los pacientes tratados con empagliflozina, llegó a la conclusión que los cambios en los marcadores del volumen plasmático eran los mediadores más importantes de la reducción del riesgo de muerte CV con empagliflozina frente a placebo en pacientes diabéticos con cardiopatía. Por ello, resultaba muy necesario explorar esta posibilidad en un estudio centrado en pacientes con IC y fracción de eyección deprimida como el EMPEROR reduced (4), en los que analizar si una sobrecarga de volumen basal en los pacientes con IC incluidos en el estudio podía mediar un mayor efecto de la empagliflozina. Esto es lo que analizan Packer y cols (8) en este subanálisis. Hay que recordar que durante el desarrollo del estudio EMPEROR reduced, se pidió a los investigadores que designaran el estado de volemia durante las 4 semanas previas a la inclusión, calificando a los pacientes como euvolémicos, depleción de volumen o sobrecarga de volumen. Precisamente, el 40% de los pacientes incluidos se calificaron como con sobrecarga de volumen y eran pacientes con más comorbilidades, peor estado funcional, mayores necesidades de diuréticos de asa y niveles más elevados de péptido natriurético. Además, estos pacientes tenían mayor riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Todo esto a pesar de no mostrar diferencias en fracción de eyección, presión arterial sistólica o función renal. Los efectos beneficiosos de la empagliflozina no se vieron influenciados por el estado de la volemia basal y la reducción en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC resultó similar en pacientes con y sin sobrecarga de volumen al inicio del estudio, incluso mostrando una tendencia no significativa inversa a lo esperable, es decir, los pacientes con menor congestión basal tendían a beneficiarse más pronto y en mayor medida de la empagliflozina. Igualmente, el beneficio de la em-

pagliflozina sobre la clase funcional, calidad de vida o necesidad de intensificar el tratamiento diurético fue independiente del estado de volemia al inicio del estudio. Tampoco se observó una mayor respuesta en la caída de peso, aumento de hematocrito o reducción de los niveles de NTproBNP en los pacientes con sobrecarga de volumen basal, que nos pudieran hacer pensar en el posible efecto diurético de la empagliflozina como mediador de su beneficio clínico.

Este subanálisis nos trae 3 grandes reflexiones sobre los pacientes con IC y función sistólica deprimida. La primera es que el grado de congestión es un claro factor pronóstico en estos pacientes, y de ahí, que marcadores clínicos y bioquímicos de congestión, como la escala IC-BERG (9) o el marcador CA-125 (10) puedan tener un gran papel en el manejo de estos pacientes, informándonos de su mal pronóstico y la necesidad de optimizar su tratamiento. Una segunda reflexión, que va en sentido opuesto, es el hecho de que, en estos pacientes con IC y

fracción de eyección deprimida sin congestión, la optimización del tratamiento médico, en este caso con empagliflozina, obtiene muy buenos resultados. Frecuentemente, en la práctica clínica se tiende a pensar que estos son pacientes estables y la inercia terapéutica lleva al clínico a no optimizar su tratamiento (11), lo cual, como hemos visto en este estudio es un error, ya que estos pacientes tendrían a beneficiarse de la empagliflozina, lo mismo o incluso más, que los pacientes más graves y congestivos. Por último y en tercer lugar, la reflexión más obvia, y es que a la vista de estos resultados, parece que el beneficio de empagliflozina en estos pacientes no es por su supuesto efecto diurético / descongestivo, y tendremos que seguir buscando cuál es el mecanismo de acción de estos nuevos fármacos en el paciente con IC y función sistólica deprimida, que no sabemos bien cómo, pero reducen el riesgo de ingreso y mortalidad por IC y están llamados a convertirse en parte fundamental de su tratamiento. Por todo ello, la búsqueda de su mecanismo de acción debe continuar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128
2. Buse, J.B., Wexler, D.J., Tsapas, A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-228
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
5. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479- 487.
6. Subodh Verma & John J. V. McMurray. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* (2018) 61:2108-2117
7. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-363
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1381-92.
9. V. Barrios, C. Escobar, C. Ortiz Cortés et al. Manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en la consulta de cardiología: Estudio IC-BERG. *Rev Clin Esp*. 2020;220:339-49
10. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHE Study Subanalysis, *JACC: Heart Failure*, 2020;8: 386-397.
11. D. Pascual-Figal, A. Bayes-Genis. The misperception of 'stable' heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 2018; 20:1375-1378

PRESENTE Y FUTURO

PANEL DE EXPERTOS DE JACC

Rehabilitación cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca



Panel de expertos de JACC

Bykem Bozkurt, MD, PhD,^a Gregg C. Fonarow, MD,^b Lee R. Goldberg, MD, MPH,^c Maya Guglin, MD,^d Richard A. Josephson, MS, MD,^e Daniel E. Forman, MD,^f Grace Lin, MD,^g JoAnn Lindenfeld, MD,^h Chris O'Connor, MD,^{i,j} Gurusher Panjrath, MD,^k Ileana L. Piña, MD, MPH,^{l,m} Tina Shah, MD,ⁿ Shashank S. Sinha, MD, MSc,^{i,j} Eugene Wolfel, MD^o

RESUMEN

La rehabilitación cardiaca se define como un programa multidisciplinario que incluye el entrenamiento de ejercicio, la modificación de los factores de riesgo cardiovascular, la evaluación psicosocial y la evaluación de los resultados. El entrenamiento de ejercicio y otros componentes de la rehabilitación cardiaca (RC) son seguros y beneficiosos y aportan mejoras significativas de la calidad de vida, la capacidad funcional, el rendimiento en el ejercicio y las hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardiaca (IC) en los pacientes con IC. A pesar de los beneficios obtenidos en cuanto a los resultados, la relación coste-efectividad favorable y las recomendaciones claras de las guías de práctica clínica, la RC continúa siendo infrautilizada. Los médicos clínicos, los gestores de la asistencia sanitaria y los sistemas de salud deben dar prioridad a la incorporación de la RC como parte de la asistencia estándar que se presta a los pacientes con IC. (J Am Coll Cardiol 2021;77:1454-69) Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.

Históricamente, se pensó que la realización de ejercicio comportaba un riesgo para los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y a menudo se

les desaconsejaba que llevaran a cabo una actividad física. Contrariamente a estas ideas, múltiples estudios han puesto de manifiesto la seguridad y los beneficios

^aWinters Center for Heart Failure, Cardiovascular Research Institute, Baylor College of Medicine and DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas, Estados Unidos; ^bAhmanson-UCLA Cardiomyopathy Center, Division of Cardiology, University of California-Los Angeles, Los Angeles, California, Estados Unidos; ^cCardiovascular Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ^dIndiana University School of Medicine, Krannert Institute of Cardiology, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos; ^eCardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Harrington Heart & Vascular Institute, Case Western Reserve University, Division of Cardiovascular Medicine, University Hospitals Health System, Cleveland, Ohio, Estados Unidos; ^fDivisions of Cardiology and Geriatrics, University of Pittsburgh and VA Pittsburgh Health Care System, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; ^gDepartment of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos; ^hDivision of Cardiovascular Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, Estados Unidos; ⁱInova Heart and Vascular Institute, Inova Fairfax Medical Center, Falls Church, Virginia, Estados Unidos; ^jDuke University, Durham, North Carolina, Estados Unidos; ^kDivision of Cardiology, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC, Estados Unidos; ^lWayne State University, Detroit, Michigan, Estados Unidos; ^mCentral Michigan University, Mt. Pleasant, Michigan, Estados Unidos; ⁿDepartment of Cardiology, Kaiser Permanente Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos; y la ^oSection of Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology, Division of Cardiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, Estados Unidos. Monica Colvin, MD fue Editora Asociada Invitada para este artículo. Athena Poppas, MD fue Editora Jefa 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 el Author Center.

Original recibido el 19 de octubre de 2020; original revisado recibido el 23 de noviembre de 2020, aceptado el 4 de enero de 2021.



PUNTOS CLAVE

- La RC está infroutilizada en los pacientes con IC.
- El EE puede mejorar la capacidad funcional y el pronóstico de los pacientes con IC.
- Los clínicos y los sistemas sanitarios deben dar prioridad a la RC en la asistencia habitual de los pacientes con IC.

aportados por el ejercicio y la actividad física en los pacientes con IC (1-4) así como los efectos perjudiciales del reposo en cama y la inmovilización prolongados (5,6). El ensayo HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*), que es el ensayo más amplio realizado del entrenamiento de ejercicio (EE) en pacientes con IC con fracción de eyeción reducida (ICFER) (1), demostró que el EE aeróbico regular era muy bien tolerado, era seguro y mejoraba la calidad de vida (CdV). Se produjeron reducciones moderadas de las tasas de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización, que no alcanzaron significación estadística en el análisis principal pero que, tras un ajuste especificado *a priori*, indicaron una reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por IC (1). En un análisis *post hoc* de los pacientes con una buena adherencia al EE, los criterios de valoración fueron claramente significativos (7,8). El ensayo HF-ACTION confirmó también los beneficios y la seguridad del EE en diversos subgrupos, con independencia de la edad, la etiología de la IC, la gravedad de la IC, la raza y el sexo (1,9). En metanálisis posteriores se ha confirmado también la seguridad (4,10) y la eficacia del EE en la IC, con mejoras significativas de la CdV, tanto en los pacientes con ICFER como en los que presentan una IC con fracción de eyeción preservada (ICFEp) (11-16), y reducciones de las hospitalizaciones por IC en los pacientes con ICFER (11,12,17).

A pesar de estos resultados alentadores y de la relación coste-efectividad favorable, la rehabilitación cardíaca (RC) continúa estando infroutilizada (18-20). Esta infroutilización es consecuencia de múltiples factores, entre los que se encuentran la baja remisión del paciente por parte de los médicos, la cobertura del coste, los criterios de cobertura limitados a los pacientes en tratamiento durante un mínimo de 6 semanas, la adherencia de los pacientes y la falta de concienciación y educación sanitaria respecto a sus beneficios, como elementos fundamentales (18-20). En este artículo examinamos la evidencia y las guías existentes y presentamos una guía para la aplicación de la RC en los pacientes con IC.

ETIOLOGÍA Y REVERSIBILIDAD DE LA INTOLERANCIA AL EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON IC

La intolerancia al ejercicio, la fatiga crónica y la incapacidad de realizar actividades son las manifestaciones clave de la IC y se asocian a una mala CdV (21) y a resultados adversos (22). Con independencia de la función del ventrículo izquierdo, los pacientes con un mejor rendimiento en el ejercicio presentan unas tasas inferiores de mortalidad y de hospitalización (23).

Las razones de la intolerancia al ejercicio en los pacientes con IC son multifactoriales e incluyen mecanismos cardíacos centrales y mecanismos periféricos (24-28). Hay evidencias que indican la existencia de un gasto cardíaco insuficiente y unas presiones de llenado altas con un aumento de la perfusión insuficiente para el músculo durante el ejercicio, lo cual conduce a un metabolismo anaerobio temprano y fatiga muscular en los pacientes con IC (29-31). También desempeña un papel la disfunción del músculo esquelético que se manifiesta por un deterioro de la extracción de oxígeno periférica y alteraciones en la composición de las fibras, la eficiencia contráctil y el metabolismo (25,27,32-35). Otros factores son la disfunción endotelial, la obesidad, el aumento de la activación simpática, la vasoconstricción y el aumento de las concentraciones de citocinas inflamatorias (36,37). Es probable que haya diferencias en la fisiopatología de la intolerancia al ejercicio en los pacientes con ICFER en comparación con los pacientes con ICFEp. La incompetencia cronotrópica desempeña probablemente un papel clave para limitar el ejercicio en los pacientes con ICFEP.

Los ensayos realizados en pacientes con IC en los que se ha examinado el EE han puesto de manifiesto una reversión o atenuación de la activación neurohormonal e inflamatoria y el remodelado ventricular (38-41). El EE se ha asociado también a una mejora de la función vasmotora y endotelial, las características morfológicas y la función del músculo esquelético, las presiones de llenado ventricular, el rendimiento en el ejercicio y la CdV en los pacientes con IC (2,3,15,38-50) (**Ilustración central**).

DEFINICIÓN Y COMPONENTES DE UN PROGRAMA DE RC

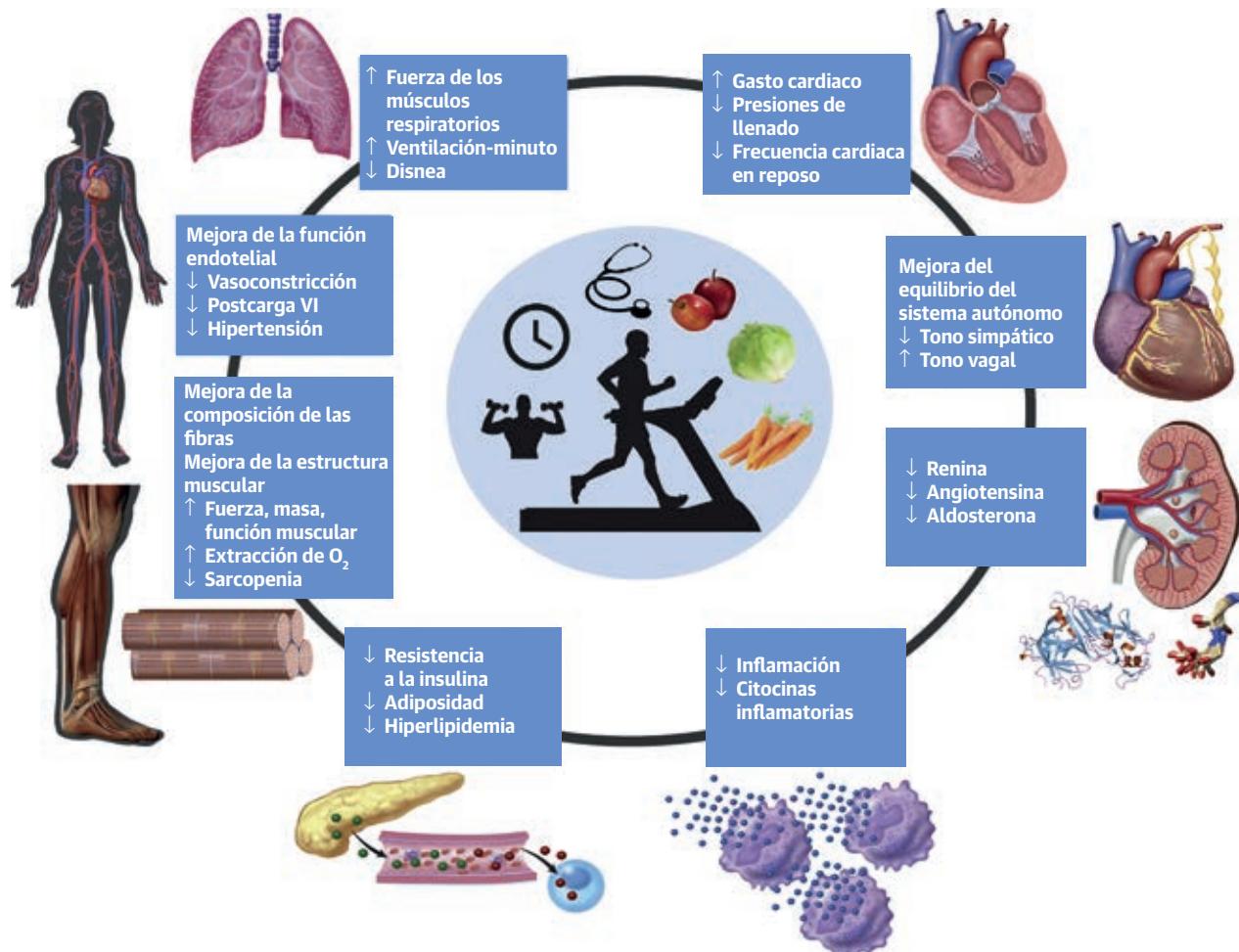
La RC se define como “un programa supervisado por un médico que aporta un ejercicio prescrito por el médico, una modificación de los factores de riesgo cardiovascular, una evaluación psicosocial y una evaluación de los resultados” según la terminología comúnmente aceptada y la legislación federal (51).

Un programa de RC en la IC es una intervención integral que consta de varios componentes. Además del EE, incluye

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CdV = calidad de vida
ECM = entrenamiento continuo moderado
EE = entrenamiento de ejercicio
EIAI = entrenamiento interválico de alta intensidad
FEVI = fracción de eyeción ventricular izquierda
FITT = frecuencia, intensidad, tiempo y tipo
IC = insuficiencia cardíaca
ICFEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada
ICFER = insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción reducida
NYHA = New York Heart Association
RC = rehabilitación cardíaca
Vo₂ = captación de oxígeno

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismos de los efectos beneficiosos del entrenamiento de ejercicio y de la rehabilitación cardiaca en los pacientes con insuficiencia cardiaca



Bozkurt, B. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1454-69.

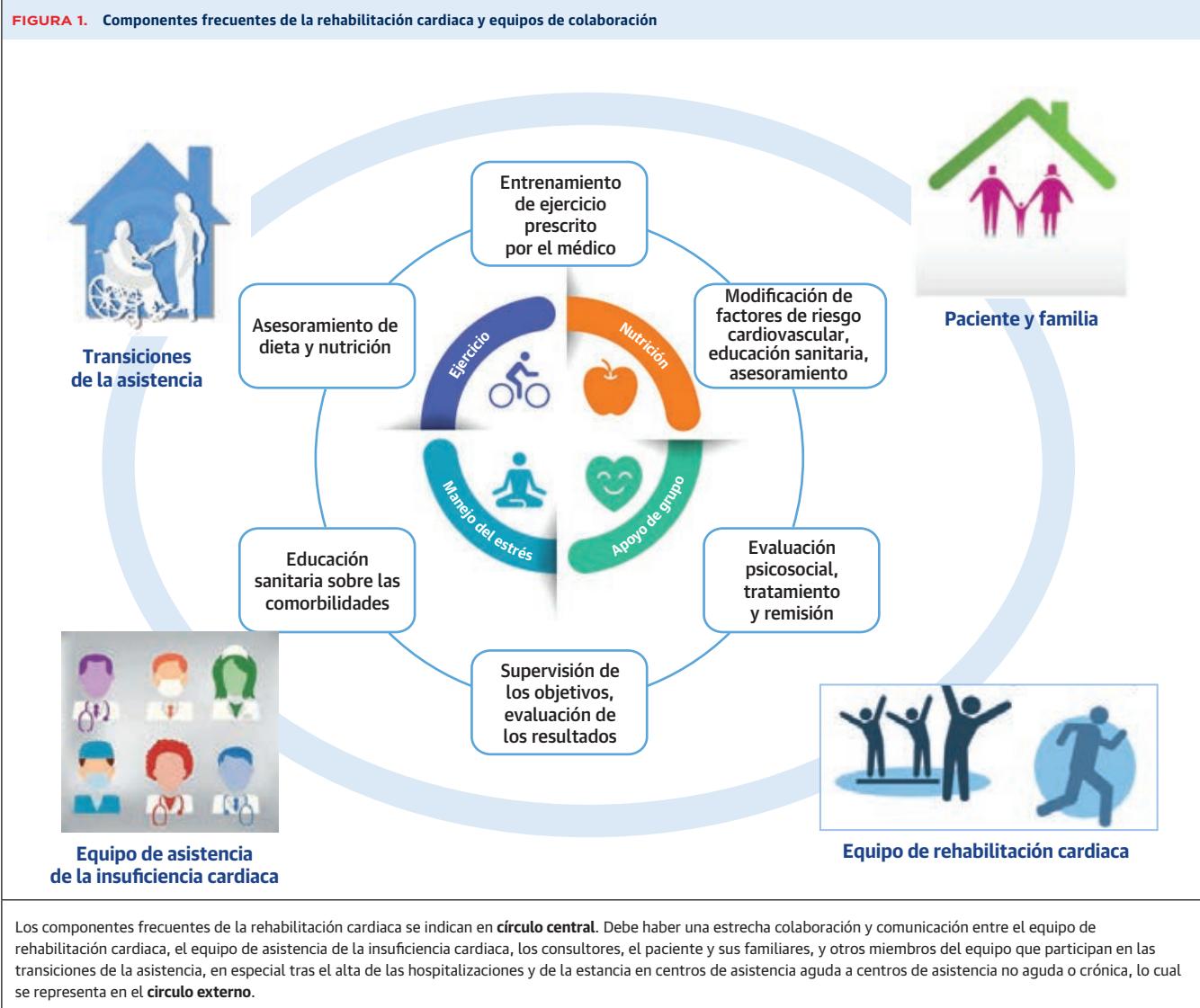
Mecanismos a través de los cuales la rehabilitación cardiaca y el entrenamiento de ejercicio mejoran el estado general de los pacientes con insuficiencia cardiaca

una evaluación del paciente, una educación sanitaria acerca de la adherencia a la medicación, la modificación de los factores de riesgo incluidas las recomendaciones de alimentación, la modificación del estilo de vida, el asesoramiento para dejar de fumar, el control del estrés y una evaluación y abordaje de los obstáculos existentes para la adherencia. La RC ha evolucionado a lo largo de las 3 últimas décadas desde un programa de ejercicio supervisado hasta un programa integral y multidisciplinario (52-54).

Aunque los tipos y cualificaciones de los miembros del equipo de RC pueden diferir de un programa a otro, un equipo multidisciplinario de RC incluye habitualmente un médico director (55), enfermeras, asistentes médicos avanzados, especialistas en ejercicio o fisioterapeutas, y dietistas, que trabajan en colaboración y con una comu-

nicación con los profesionales que remiten a los pacientes, los propios pacientes y las familias (figura 1). Muchos programas incluyen también personal de salud conductual y farmacéuticos como parte integrante del equipo, mientras que en otros este conocimiento experto se obtiene mediante consultas y remisión de los pacientes cuando es necesario.

Es importante señalar que, en los pacientes con enfermedad cardiovascular, algunos de los efectos beneficiosos de la RC en cuanto a la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y las hospitalizaciones se han atribuido a reducciones del tabaquismo, el colesterol y la presión arterial, además del ejercicio (56,57), lo cual subraya que los objetivos fundamentales de la RC no son solo mejorar la salud física y la CdV, sino también ayudar a las per-



sonas con IC a desarrollar las capacidades necesarias para un automanejo satisfactorio (58). Así pues, un programa de RC debe contener componentes específicos que optimicen la reducción del riesgo cardiovascular, fomenten conductas saludables y un buen cumplimiento, reduzcan la discapacidad y promuevan un estilo de vida activo en los pacientes con IC y enfermedad cardiovascular (54).

Los componentes fundamentales de un programa de RC son la evaluación inicial del paciente; el asesoramiento nutricional; la modificación del estilo de vida; el control de los factores de riesgo por lo que respecta a los lípidos, la presión arterial, el peso, la diabetes y el tabaquismo; las intervenciones psicosociales; y el asesoramiento sobre actividad física y el EE (52) (**tabla 1, figura 1**). Los programas que consisten tan solo en un EE no se consideran programas de RC. Los ensayos controlados y aleatorizados han puesto de manifiesto que los programas integrales

multidisciplinarios que incluyen estrategias de autocuidado además del EE mejoran significativamente la capacidad de ejercicio y reducen las hospitalizaciones y la mortalidad (59).

OBSTÁCULOS Y LIMITACIONES PARA LA APLICACIÓN DE LA RC

A pesar de los resultados alentadores, los beneficios en cuanto a la evolución clínica y la buena relación coste-efectividad, la RC continúa siendo infrautilizada, con unas tasas de participación de entre un 10% y un 30% a nivel mundial (18-20). Incluso en el ensayo clínico HF-ACTION con un alto grado de supervisión, aunque se proporcionó un equipamiento para el ejercicio domiciliario y se hicieron importantes esfuerzos por aumentar la adherencia, se obtuvo una adherencia a largo plazo

TABLA 1. Características clave de un programa de rehabilitación cardiaca para pacientes con insuficiencia cardiaca

Capacidad funcional, actividad física y evaluación de la tolerancia del paciente en la situación inicial
Evaluación individualizada del riesgo respecto a la insuficiencia cardiaca y las comorbilidades
Prescripción de ejercicio individualizada
Ejercicio supervisado (incluida la telemetría)
Programa de educación sanitaria
Asesoramiento de dieta y nutrición
Acceso a un programa para dejar de fumar
Evaluación psicológica y tratamiento según proceda
Supervisión de los objetivos del paciente individual y generales del programa
Revisión detallada de las medicaciones, incluida la posología y la adherencia
Comunicación e interacción con los médicos apropiados

< 30% (1,60). Esto subraya la necesidad de una mayor supervisión de los pacientes, un seguimiento más estrecho, intervenciones conductuales, individualización y un ajuste del tratamiento en función de los síntomas del paciente y de la tolerancia para aumentar la adherencia.

Se han realizado múltiples estudios para examinar los factores que contribuyen a hacer que haya un uso insuficiente de la RC y determinar las variables pronósticas respecto a la mejora de la adherencia (18,19,61-63). Hay tres factores que desempeñan un papel clave: 1) los profesionales y el sistema de asistencia sanitaria; 2) los pacientes; y 3) la política de asistencia sanitaria (20). Una variable clave en los obstáculos para su adopción por parte de los profesionales continúa siendo la falta de concienciación y formación acerca de los beneficios que aporta la RC. Se sabe que la adherencia de los pacientes sería mayor con un aval más intenso por parte de los médicos. La falta de personal adecuadamente formado y de instalaciones, junto con el reembolso deficiente y los costes elevados contribuyen también a limitar la prestación de esta asistencia. Una formación robusta de los profesionales de la salud y la ampliación de los equipos de profesionales más allá de los cardiólogos para incluir a clínicos de atención primaria y ayudantes médicos podría ser útil para superar esta dificultad y mejorar la relación coste-efectividad.

Hay múltiples factores psicosociales, económicos y físicos que influyen en la adherencia (18,19,61-63). Los estudios realizados han mostrado que las mujeres (64), las minorías y los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de verse privados de los beneficios de la RC y pueden mostrar una mala adherencia a ella (19,63). La competencia con el tiempo dedicado al cuidado de la familia, el mal acceso a las prescripciones de rehabilitación, la cobertura de seguro insuficiente, el tiempo de falta de asistencia al trabajo, el poco apoyo social, la falta de percepción de un beneficio y las dificultades de desplazamiento son factores que dificultan la remisión de los pacientes a la RC y la adherencia a ella. En

los pacientes de edad avanzada, la baja capacidad funcional global, la sarcopenia y la pérdida muscular y ósea limitan también la participación (18,19,61-63).

Por último, las políticas de asistencia sanitaria tienen una importante repercusión en las tasas de participación (20). Las decisiones de políticas y de cobertura pueden dificultar la aplicación de nuevos modelos de rehabilitación, como los que incluyen otros profesionales alternativos, los modelos domiciliarios y de telemedicina y la duración alternativa del tratamiento. Los costes de la participación en la rehabilitación y el copago en los planes de seguro pueden resultar prohibitivos para la adherencia a su prescripción. Aunque los obstáculos son múltiples y parecen enormes, una combinación de reorganización de nuestro sistema de asistencia sanitaria junto con políticas progresivas puede ser útil para superar algunos de estos retos.

EVIDENCIA INDICATIVA DE UN BENEFICIO CON DIFERENTES TIPOS DE EJERCICIOS EN LOS PACIENTES CON IC

ENTRENAMIENTO AEROBIO O DE FONDO. El ejercicio aerobio o entrenamiento de fondo continúa siendo la piedra angular del EE e incluye caminar en cinta sin fin, ir en bicicleta, ergometría de la parte superior del cuerpo, bailar, nadar y practicar deportes (54). Se ha observado que el entrenamiento aerobio revierte el remodelado ventricular izquierdo en los pacientes con IC que están clínicamente estables, produce una mejora de la capacidad aerobia y de la captación de oxígeno (Vo_2) máxima, y modifica los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (65). El entrenamiento continuo moderado (ECM) es la modalidad de EE que ha sido más evaluada, ya que es eficiente, segura y bien tolerada en los pacientes con IC (1).

ENTRENAMIENTO DE RESISTENCIA. En pacientes con IC, los programas combinados de entrenamiento de fondo y entrenamiento de resistencia mejoran de forma significativa la capacidad de ejercicio submáxima, la fuerza muscular y la CdV (2,3). Tanto el entrenamiento aerobio como el entrenamiento combinado aerobio y de resistencia son intervenciones eficaces para mejorar la Vo_2 máxima en los pacientes con IC, pero el entrenamiento de resistencia mejora la fuerza muscular y la masa de músculo en mayor grado de lo que lo hace el ejercicio aerobio (66). El entrenamiento combinado puede ser más eficaz para mejorar la fuerza muscular y la forma física (2,3). El entrenamiento de resistencia desempeña un papel importante para mejorar la función física y reducir la discapacidad funcional en los pacientes con IC (67). Contrariamente a la preocupación que existía al respecto, se ha descrito que la adición de ejercicios de resistencia

dinámicos da lugar a adaptaciones agudas y crónicas como el aumento del gasto cardíaco, la distancia recorrida caminando, la capacidad de ejercicio, la eficiencia de ventilación y la CdV, sin que se produzcan eventos adversos ni efectos perjudiciales en el remodelado del ventrículo izquierdo ni en las concentraciones de propéptido natriurético tipo B aminoterinal (2,66-70). Aunque el entrenamiento combinado no se asoció a un beneficio demostrable en el remodelado ventricular izquierdo en un metanálisis grande, estudios más pequeños han mostrado un efecto beneficioso en la función del músculo esquelético y/o en la capacidad de respuesta vascular periférica con el entrenamiento de resistencia (65,69,70).

Determinados grupos de pacientes con IC, como los adultos de edad avanzada y las mujeres, tienen una probabilidad especialmente alta de presentar sarcopenia y alteraciones del músculo esquelético (68,71). El entrenamiento de resistencia puede ser una estrategia apropiada en estos pacientes, ya que aumenta la masa muscular y ósea. Por ejemplo, en adultos de edad avanzada, pueden utilizarse bandas elásticas domiciliariamente para abordar grupos musculares específicos, que pueden mejorar la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria y aumentar la independencia del paciente. Sin embargo, es importante comprender que el entrenamiento de resistencia es complementario del ejercicio aerobio y no lo sustituye. El entrenamiento de resistencia parece ser seguro, pero los datos de ensayos clínicos al respecto son limitados, debido a la selección de los pacientes, el bajo número de participantes y las divergencias existentes en las prescripciones de ejercicio utilizadas. Su uso puede requerir un posible aumento de la relación de personal por paciente debido a las cuestiones de seguridad y tolerabilidad.

ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO Y ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD. Se ha propuesto que el entrenamiento interválico es más eficaz que el ejercicio continuo para mejorar la capacidad de ejercicio en la población general. En este protocolo, el paciente alterna períodos cortos de ejercicio de intensidad moderada a alta con fases más largas de recuperación que se realizan con una carga de trabajo baja o nula. En estudios pequeños se ha sugerido que el entrenamiento interválico de alta intensidad (EIAI) es seguro y superior al ECM para revertir el remodelado cardíaco y aumentar la Vo_2 máxima y la capacidad aerobia (72). Están apareciendo evidencias que indican que el ejercicio intermitente de alta intensidad puede ser también beneficioso, con una mejora de la fisiología, la CdV y la capacidad funcional en los pacientes con IC (72-76).

En un metanálisis en el que se comparó el EIAI con el ECM se observaron mejoras superiores de la tolerancia al ejercicio, pero no hubo un efecto significativo en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en reposo

TABLA 2. Comparación del EIAI con el ECM en pacientes con insuficiencia cardíaca

	ECM	EIAI
Base de evidencia	++++	+++
Semejanza con el ejercicio de estilo de vida	+++	+
Tiempo requerido	++	++++
Idoneidad para fragilidad/muy buena forma física	++++	++*
Esfuerzo del personal	++	++++
Beneficio cardiometabólico	+++	++++
Forma física alcanzada	+++	++++
Idoneidad para una amplia variedad de pacientes	++++	++
Seguridad	++++	++

* El ECM puede ser de hecho un EIAI, ya que incluso las cargas de trabajo bajas pueden ser sustanciales para estos pacientes.

EIAI = ejercicio interválico de alta intensidad; ECM = entrenamiento continuo moderado.

con el EIAI en pacientes con ICFer que estaban clínicamente estables (77). Otra revisión sistemática sugirió que el EIAI puede aportar un efecto beneficioso superior en cuanto a la Vo_2 máxima en los pacientes con IC (78). Un amplio ensayo multicéntrico reciente en el que se comparó el EIAI con el ECM puso de manifiesto que el EIAI no era superior al ECM en cuanto al remodelado ventricular izquierdo o la capacidad aerobia (79). En estos pacientes seleccionados, el EIAI fue seguro, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto a los abandonos, la mortalidad y los eventos cardíacos en comparación con los grupos de control (78,79). Será preciso estudiar los efectos de la rehabilitación de alta intensidad en la retención y la adherencia de los pacientes, así como la selección de los candidatos apropiados en cuanto a la seguridad. En una muestra de estudios previos no se observaron abandonos de los pacientes por problemas de incomodidad (80). Es posible que la aplicación futura requiera una estandarización del protocolo y una individualización en función de las necesidades de cada paciente.

El ECM les resulta más familiar a los pacientes y a las personas en general, ya que es más similar al ejercicio que realizan en su estilo de vida (por ejemplo, caminar) y es apropiado para pacientes con una capacidad física muy baja en la situación inicial (por ejemplo, < 3 MET) (tabla 2). El ECM puede resultarles también más fácil de realizar a los pacientes en situaciones sociales (por ejemplo, caminar, ir en bicicleta con un familiar). En los pacientes que presentan una capacidad física muy baja, fragilidad y/o sarcopenia, el ECM puede ser percibido de hecho como un EIAI (tabla 2). El ECM resulta más fácil de aplicar al personal de salud, ya que puede requerir menos cálculos y una menor supervisión de los pacientes individuales. Dada la función fisiológica y del sistema autónomo y la histéresis circulatoria, es probable también que el ECM sea más apropiado para los pacientes portadores de dispositivos de asistencia VI y para aquellos a

TABLA 3. Programa de entrenamiento de ejercicio utilizado en el ensayo HF-ACTION

Fase de entrenamiento	Ubicación	Semana	Sesiones semanales	Duración aerobia (min)	Intensidad (% de la RFC)	Modo de ejercicio
Inicial, supervisada	Consultorio	1-2	3	15-30	60	Caminar o ir en bicicleta
Supervisada	Consultorio	3-6	3	30-35	70	Caminar o ir en bicicleta
	Consultorio/domicilio	7-12	3/2	30-35	70	Caminar o ir en bicicleta
Mantenimiento	Domicilio	13 hasta el final del tratamiento	5	40	60-70	Caminar o ir en bicicleta

Adaptado con permiso de Whellan et al. (92).

HF-ACTION = *Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*; RFC = reserva de frecuencia cardiaca.

los que se ha practicado recientemente un trasplante. Comparativamente, el EIAI puede producir un nivel superior de forma física y una mejora igual o mayor en diversos parámetros fisiológicos musculares o metabólicos, y puede proporcionar un mayor rendimiento del tiempo que se le dedica (77-79). Sin embargo, para el EIAI puede ser necesaria una selección cuidadosa de los pacientes y un esfuerzo adicional del personal sanitario. El conjunto de datos de seguridad existentes parece ser más amplio para el ECM que para el EIAI (1,54), y serán necesarias nuevas investigaciones para caracterizar mejor la eficacia y la seguridad del EIAI en comparación con las del ECM en los pacientes con IC.

ENTRENAMIENTO DE LA MUSCULATURA INSPIRATORIA. La debilidad de la musculatura inspiratoria es generalizada en los pacientes con IC (39). Su etiología es multifactorial e incluye factores mecánicos y metabólicos o el estrés oxidativo. El entrenamiento de la musculatura inspiratoria es beneficioso para mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y reducir la disnea en los pacientes con una IC estable y debilidad de los músculos respiratorios (81). Múltiples estudios han puesto de manifiesto su seguridad y sus efectos favorables adicionales tanto en pacientes con ICFEr como en pacientes con ICFEp (82-84). En los pacientes con un desacondicionamiento grave, el ejercicio de los músculos inspiratorios puede facilitar la transición a una rehabilitación convencional al tiempo que mejora la capacidad cardiorrespiratoria y la CdV (85). Se ha observado también que la adición de un entrenamiento de la musculatura inspiratoria reduce la disnea, aumenta la Vo_2 máxima y el tiempo de ejercicio y mejora la CdV (85-87). En un metanálisis en el que se comparó el entrenamiento de la musculatura inspiratoria con una intervención simulada o con individuos de control, se observaron mejoras de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos, la Vo_2 máxima y la ventilación-minuto, en pacientes con IC (88). El entrenamiento de la musculatura inspiratoria está empezando a incluirse en los programas de rehabilitación individuales de pacientes con IC.

ENTRENAMIENTO MUSCULAR LOCALIZADO. Aunque la RC tradicional utiliza un ejercicio de todo el cuerpo, se ha observado un beneficio significativo en la capacidad

de ejercicio incluso con ejercicios musculares pequeños (89). Pueden observarse mejoras significativas en la estructura muscular, el transporte de oxígeno por difusión y el uso de oxígeno en los músculos, sin que haya un aumento del gasto cardiaco. El entrenamiento muscular localizado puede ser un tipo de entrenamiento importante para mejorar la capacidad de ejercicio en los pacientes con IC y podría resultar especialmente útil en los pacientes con una discapacidad grave y una capacidad de reserva mínima (90).

CÓMO ELABORAR UNA PRESCRIPCIÓN Y RECOMENDACIONES DE EE

Debe elaborarse una prescripción de ejercicio individualizada teniendo en cuenta la evaluación inicial e incorporando los objetivos del paciente y del equipo de tratamiento. Generalmente, los profesionales del programa de RC elaboran la pauta de EE del paciente, pero el clínico que remite al paciente debe conocer los tipos, frecuencia y duración del ejercicio indicados al paciente (es decir, la prescripción de ejercicio). De los ensayos controlados y aleatorizados de la RC basada en el ejercicio, tan solo un 8% a 15% han descrito suficientemente el protocolo de ejercicio (91), lo cual pone de manifiesto la brecha de conocimiento existente en los médicos que remiten a los pacientes. La prescripción de ejercicio puede ser elaborada por el especialista en RC en colaboración con el profesional que trata la IC, y debe especificar la frecuencia, intensidad, duración y modalidades de ejercicio. En los párrafos que siguen resumimos un enfoque práctico para elaborar una prescripción de ejercicio como parte de la RC, que pensamos que puede ser útil a los médicos generales o los especialistas que remiten a pacientes con IC a una RC.

Pueden usarse pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio en la situación inicial para determinar si los pacientes pueden realizar ejercicio de forma segura, incluida una verificación de posibles respuestas anormales de la presión arterial, signos isquémicos tempranos y arritmias significativas. El método habitual utilizado para las pruebas de esfuerzo es un protocolo de Naughton ampliado y modificado, con el empleo de una cinta sin fin motorizada (92). En los pacientes que no pueden realizar una

TABLA 4. Frecuencia, intensidad, tiempo y tipo en las pautas de ejercicio comúnmente utilizadas para los pacientes con insuficiencia cardiaca en la rehabilitación cardiaca

	Ejercicio aerobio	Ejercicio de resistencia
Frecuencia	5 días/semana, intensidad moderada* 3 días/semana, intensidad alta†	2 o 3 días no consecutivos/semana
Intensidad	Ejercicio en la frecuencia cardiaca pretendida Centrado en una variedad de intensidades	Determinado por la cantidad de peso levantado y las repeticiones y series Objetivo de 8-10 ejercicios, alrededor de 1-3 series de 8-16 repeticiones de cada ejercicio
Tiempo	30-60 min/sesión; más breve si el ejercicio es de alta intensidad	Depende de la intensidad de la rutina y la programación: hasta 1 hora para una rutina corporal total, menos para una rutina en partes
Tipo	Cualquier actividad que aumente la frecuencia cardiaca, como correr, caminar, ir en bicicleta o bailar	Actividades de resistencia: bandas, mancuernas, aparatos, ejercicio de peso corporal

Modificado con permiso de Josephson y Mehanna (93). *Intensidad moderada: 50% a 69% del objetivo de frecuencia cardiaca. † Intensidad alta: 70% a < 90% del objetivo de frecuencia cardiaca.

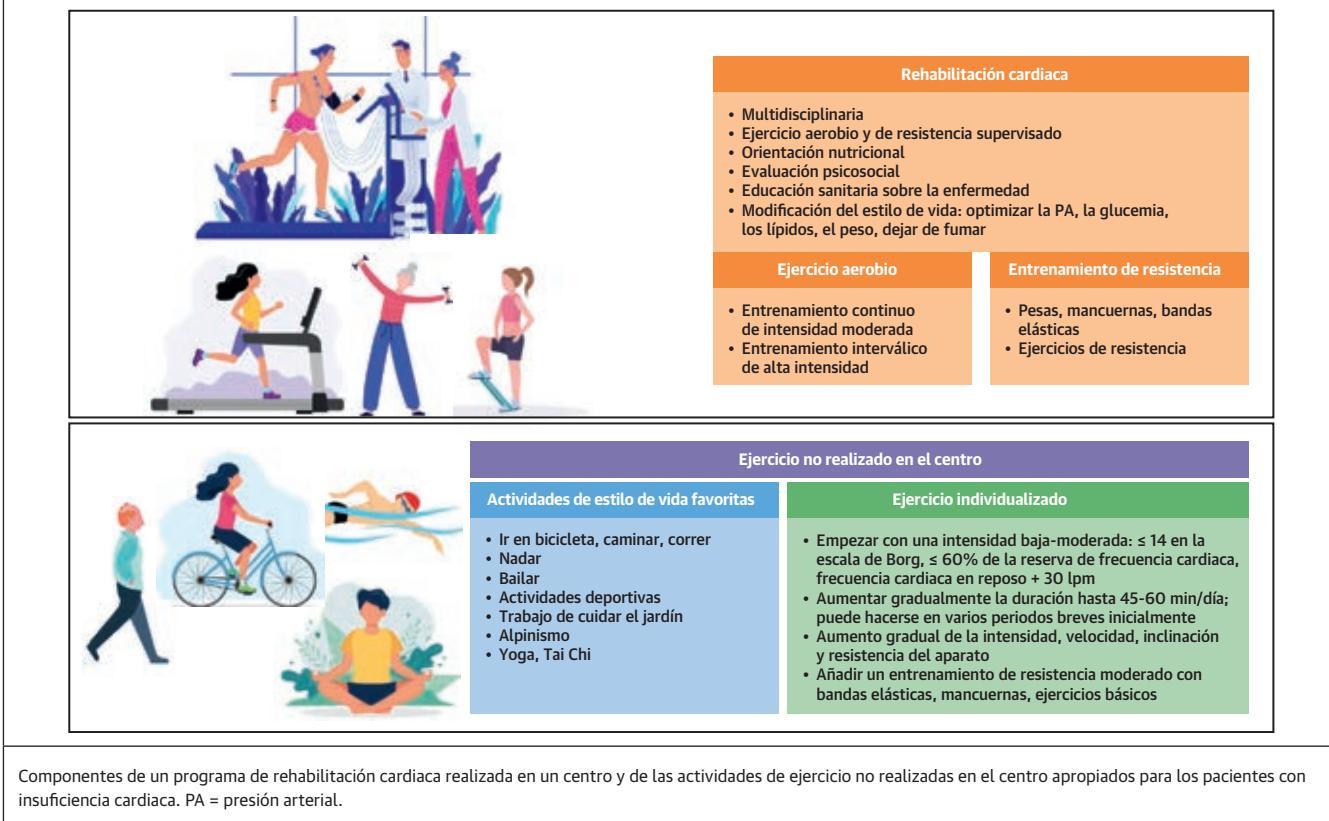
prueba de esfuerzo en cinta sin fin, puede usarse un ergómetro de bicicleta o un ejercicio de caminar. Durante la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria, se alienta decididamente a los pacientes a que alcancen una puntuación de Borg de ejercicio percibido > 16 (en una escala que va de 6 a 20, en la que 16 equivale a un esfuerzo del 85%) y un cociente de intercambio respiratorio (la respuesta de ventilación al ejercicio como medida del esfuerzo empleado: producción de dióxido de carbono/ VO_2 $> 1,05$ o 1,10). En los centros en los que no se tiene acceso a pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio pueden usarse pruebas de ejercicio graduadas sin intercambio de gases u otras modalidades como la prueba de la marcha de 6 minutos para evaluar la capacidad de ejercicio.

En el ensayo HF-ACTION, se utilizó también el método de reserva de frecuencia cardíaca para orientar la intensidad del ejercicio. La frecuencia cardiaca máxima se obtuvo de la prueba de esfuerzo más reciente del paciente, y la frecuencia cardiaca en reposo se determinó después de permanecer 5 minutos en reposo sentado y en silencio (92). El protocolo de EE del ensayo HF-ACTION se diseñó de tal manera que los pacientes iniciaran el ejercicio a una intensidad baja y luego lo aumentaran a una intensidad moderada cuando podían hacerlo. En las 6 primeras sesiones de entrenamiento supervisado, el rango de frecuencia cardiaca de entrenamiento se calculó como un 60% de la reserva de frecuencia cardiaca (frecuencia cardiaca en reposo + 0,6 [frecuencia cardiaca máxima - frecuencia cardiaca en reposo]) (92). En los pacientes con síntomas de IC significativos o avanzados que no podían realizar un ejercicio continuado, el entrenamiento se inició con períodos de reposo, con un objetivo del 50% de la reserva de frecuencia cardiaca y de 15 a 30 min de tiempo total de ejercicio. La intensidad del entrenamiento se aumentó hasta un rango del 60% a 70% de la reserva de frecuencia cardíaca en el resto de las sesiones de EE supervisadas y en la fase de EE realizado domiciliarialmente (**tabla 3**). La fase de entrenamiento supervisado del ensayo constó de 36 sesiones de entrenamiento supervisado,

con un objetivo de 3 sesiones por semana, y se continuó luego con ejercicios domiciliarios realizados 5 veces por semana (92). Para la fase de mantenimiento, se indicó a los pacientes que realizaran 40 min de ejercicio aerobio. Antes e inmediatamente después de cada periodo de ejercicio aerobio, los pacientes completaban un periodo de calentamiento de 10 minutos y un período de enfriamiento de 10 minutos. Este protocolo permitía a los pacientes realizar un ejercicio de bicicleta (utilizando una bicicleta estática) o de caminar (utilizando una cinta sin fin o caminando de manera independiente) (**tabla 3**) (92). En los pacientes que presentaban una fibrilación auricular persistente o que tenían extrasístoles ventriculares frecuentes que hacían que la prescripción del ejercicio según la reserva de frecuencia cardiaca y los registros de frecuencia cardiaca no fueran válidos, se utilizó la puntuación de ejercicio percibido como guía para la intensidad del ejercicio. Los pacientes utilizaron estas técnicas al realizar ejercicio en su domicilio, para asegurarse de que la intensidad del ejercicio estuviera dentro de los rangos establecidos para ellos después de cada prueba de esfuerzo y durante las visitas de seguimiento a lo largo de todo el ensayo HF-ACTION (92).

Algunos pacientes pueden no ser capaces de realizar ejercicio hasta la frecuencia cardiaca prescrita, como ocurre en los que están tomando betabloqueantes. En esos pacientes puede usarse una puntuación del ejercicio percibido de entre 12 y 14 como guía para la intensidad del ejercicio (92). En los pacientes que presentan angina o isquemia inducida por el ejercicio, la intensidad del ejercicio puede fijarse en una frecuencia cardiaca de 10 latidos/min menos que la frecuencia cardiaca a la que se produce el inicio de la angina o la isquemia (92).

Un modelo complementario en el que el EE aerobio “tradicional” se combina con un entrenamiento de resistencia intermitente posterior puede ser apropiado para algunos pacientes que no toleran el entrenamiento de resistencia. Un ejemplo concreto de protocolo que incorpora el entrenamiento de resistencia puede ser el que empieza

FIGURA 2. Componentes de la rehabilitación cardiaca realizada en un centro y de las actividades de ejercicio no realizadas en el centro

con intervalos más cortos de baja intensidad, como los períodos de 10 s caminando. A medida que aumenta la tolerancia, se puede incrementar tanto la duración como la intensidad, a lo largo de 10 a 12 semanas. En los pacientes gravemente debilitados, el empleo de períodos ultracortos de 5 a 20 s de ejercicio de intensidad baja o moderada, intercalados con períodos de reposo, puede ser beneficioso para mejorar la capacidad funcional. Igual que en el caso del entrenamiento aerobio, el entrenamiento de resistencia puede iniciarse con un peso bajo para luego aumentarlo y hacer más repeticiones de manera gradual. Puede proponerse un ejercicio de resistencia con el empleo de pesos o bandas terapéuticas, que puede ser más fácil de incorporar a las actividades de la vida diaria en las personas de edad avanzada con IC. El objetivo de cualquiera de estas actividades debe ser aumentar la actividad aerobia del músculo esquelético, así como incrementar la masa de músculo esquelético. En los pacientes con IC que presentan una obesidad patológica, el empleo de apoyos externos, como caminar con ayuda externa utilizando arneses o cintas sin fin antigravatorias puede ser útil para superar las dificultades y puede ayudar a reducir el peso.

Un marco de referencia útil para la prescripción de ejercicio es el del acrónimo FITT: frecuencia, intensidad,

tiempo y tipo. Por ejemplo, a un paciente se le puede prescribir una pauta de ejercicio a días alternos (frecuencia), de intensidad moderada (la intensidad suele evaluarse mediante la puntuación de la intensidad percibida, que puede medirse con el empleo de la escala de Borg), de 20 minutos (tiempo) caminando (tipo). De igual modo, a un paciente se le puede prescribir un entrenamiento de resistencia dos veces por semana (frecuencia), con mancuernas de 5 libras (2,2 kg) (intensidad), con 12 repeticiones (tiempo) de contracción del bíceps (tipo) (93). En la **tabla 4** se presentan algunos ejemplos simplificados de FITT.

El seguimiento de los efectos de la prescripción de ejercicio en la capacidad funcional puede realizarse a través del cambio de los síntomas, la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), la CdV, la capacidad funcional medida por el cambio de la Vo_2 durante el ejercicio máximo en la prueba de ejercicio cardiorrespiratorio (94), o con la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos.

En los pacientes que no participan en un programa de RC formal, el “ejercicio de estilo de vida” (caminar, subir escaleras cuando sea viable, aparcar a cierta distancia de una tienda, actividad ligera de cuidado del jardín, baile) y

la actividad y ejercicio estructurados pueden resultar útiles. Esto último consiste habitualmente en un ECM con actividades adecuadas para cada individuo (caminar, nadar, ejercicio de bicicleta), cuya intensidad puede basarse en la escala de Borg, la reserva de frecuencia cardiaca o la frecuencia cardiaca en reposo. La actividad puede iniciarse a una intensidad baja o moderada, como la de < 14 en la escala de Borg, a un < 60% de la reserva de frecuencia cardíaca o a la frecuencia cardiaca en reposo más 30 latidos/min. La duración del ejercicio puede aumentarse cada 2 a 4 semanas hasta llegar a 45 minutos de duración total (por ejemplo, 3 sesiones de 15 minutos cada una), y luego puede aumentarse gradualmente la intensidad, la velocidad y la inclinación, bajo la guía de la escala de Borg, la reserva de frecuencia cardiaca o un objetivo del 85% de la frecuencia cardiaca máxima predicha para la edad. Puede añadirse también un entrenamiento de resistencia moderado con bandas elásticas, mancuernas y ejercicios básicos (**figura 2**).

Las *Physical Activity Guidelines for Americans*, que han sido adoptadas por muchas sociedades, recomiendan que las personas adultas de la población general de los Estados Unidos tengan como objetivo un mínimo de 150 minutos por semana de ejercicio aerobio de intensidad moderada o bien 75 minutos por semana de un ejercicio de intensidad enérgica, junto con como mínimo 2 días de actividad de resistencia muscular (95).

ELABORACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA RC NO CONSISTENTES EN EJERCICIO

Aunque la terapia de ejercicio desempeña un papel central en el proceso de la RC y en sus beneficios, hay también otros componentes que son esenciales. Estos componentes pueden ser clave para la etiología de la enfermedad y el tratamiento necesario para la prevención secundaria (por ejemplo, nutrición, dejar de fumar) y/o pueden estar relacionados con comorbilidades o secuelas frecuentes (por ejemplo, la depresión) (**tabla 1**). Es necesaria su evaluación y tratamiento para que el paciente obtenga un beneficio óptimo.

La dieta y la nutrición son factores clave que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. Aunque el examen de las características específicas de diversas dietas (por ejemplo, las dietas vegetarianas, mediterránea o de *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), el consumo de sodio en la dieta y las dietas de reducción de peso quedan fuera del ámbito de este artículo, es importante que esto se aborde de manera individualizada para cada paciente que participa en un programa de RC. También es importante evaluar la idoneidad del consumo de calorías y de las proteínas de la dieta, en especial en los pacientes con emaciación muscular, que puede quedar encubierta cuando hay obesidad. Es importante hacer hin-

capié en un asesoramiento alimentario personalizado que tenga en cuenta los síntomas, la congestión y las comorbilidades, incluida la presencia o ausencia de diabetes y cardiopatía ateroesclerótica. Habitualmente se emplean cuestionarios de alimentación estandarizados y validados para evaluar la dieta previa a la RC, establecer objetivos individualizados para cada paciente y estrategias para alcanzarlos, y para volver a evaluar la dieta al finalizar la RC o aproximarse a su finalización. Aunque estas evaluaciones pueden realizarlas otros profesionales de la salud distintos de los dietistas, y las sesiones de educación sanitaria en grupo pueden ser dirigidas por cualquier persona cualificada (**tabla 5**), los nutricionistas dietistas titulados son el personal ideal para realizar la evaluación y el asesoramiento nutricionales, si se dispone de ellos. Muchos programas incluyen sesiones sobre el buen criterio a la hora de elegir en el menú de los restaurantes y pueden incluir también una visita a un supermercado para proporcionar un aprendizaje por la experiencia. En algunos pacientes puede ser necesario un asesoramiento nutricional más intensivo o prolongado y la remisión a un dietista.

La modificación del estilo de vida con actividad física, la evitación de la obesidad, no fumar, el mantenimiento de una dieta saludable, la reducción del colesterol y el mantenimiento de valores normales de presión arterial y de glucosa se asocian a un menor riesgo de IC a lo largo de la vida y a una mayor preservación de la estructura y la función del corazón (96). El asesoramiento para la modificación del estilo de vida suele incluirse en la RC.

La depresión, la ansiedad y la disfunción cognitiva leve son frecuentes en los pacientes con IC. Es de prever que la evaluación de detección de estos trastornos forme parte de la evaluación inicial y se realice también cuando proceda a intervalos regulares durante la realización del programa. Para ello se utilizan habitualmente instrumentos estandarizados y validados (por ejemplo, el *Beck Depression Inventory*, el *Patient Health Questionnaire*). Los pacientes con depresión grave y/o riesgo de suicidio deben ser remitidos de inmediato a expertos cualificados y se debe iniciar el tratamiento apropiado. En los pacientes con síntomas leves de depresión y/o ansiedad, el apoyo que caracteriza a la mayoría de los programas de RC se asocia a una mejora longitudinal. La educación sanitaria en grupo incluye habitualmente sesiones sobre los componentes afectivos de la IC y la enfermedad cardiovascular (estrés, ansiedad, depresión, enfado), que son útiles para validar las inquietudes de los pacientes y les proporcionan estrategias para su tratamiento y mejora (**tabla 5**). Muchos programas incluyen la participación de profesionales clínicos expertos en salud conductual (por ejemplo, psicólogos, asistentes sociales), mientras que en otros se recurre a ellos remitiendo a los pacientes.

La RC es también un entorno ideal para proporcionar a los pacientes una educación sanitaria muy necesaria y

TABLA 5. Temas frecuentes en las sesiones de educación sanitaria en grupo en la rehabilitación cardiaca

Nutrición: lípidos, sal, dieta prudente, reducción de peso, lectura de las etiquetas, cena
Identificación y seguimiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca
Estrategias de autocuidado en la insuficiencia cardiaca, incluida la supervisión del peso y los diuréticos
¿Qué es la insuficiencia cardiaca? Anatomía y fisiología del corazón
Términos y diagnósticos cardíacos
Intervenciones y dispositivos cardíacos utilizados con frecuencia en la insuficiencia cardiaca
Medicaciones para la insuficiencia cardiaca y otros fármacos empleados con frecuencia en pacientes con insuficiencia cardiaca
Estrategias de autocuidado para el tratamiento de las comorbilidades en la insuficiencia cardiaca
Dejar de fumar
Identificación y control del estrés psicosocial
Trabajo, aficiones, actividad física más allá de la rehabilitación
Programa de estilo de vida saludable de por vida
Objetivos de la asistencia, final de la vida, comunicación con la familia y los profesionales de la salud

de gran valor. Esto se hace habitualmente mediante sesiones de educación sanitaria en grupo y acciones de educación sanitaria individualizadas para cada paciente. Entre los temas abordados con frecuencia se encuentran la identificación de la IC, las estrategias de autocuidado como las de vigilancia del peso y la retención de líquidos y los fármacos diuréticos, la adherencia a la medicación, la anatomía y función del corazón, las intervenciones cardíacas, los dispositivos cardíacos, la farmacoterapia y la optimización de los tratamientos mediante las guías (**tabla 5**).

RECOMENDACIONES PARA LA RC EN LAS GUÍAS ACTUALES SOBRE LA IC

La RC es reconocida actualmente como una parte integrante de la asistencia de los pacientes con IC crónica estable. En la guía actual de *American College of Cardiology* y *American Heart Association* para el tratamiento de la IC (97,98), a la RC se le asigna una clase de recomendación 1 (nivel de la evidencia: A). En los pacientes sintomáticos ambulatorios (estadio C) con síntomas de IC de clase funcional II o III de la NYHA estables, y que están siendo tratados con el tratamiento médico indicado en las guías, debe considerarse la posible conveniencia de una RC supervisada (53,97,98). Esta recomendación está respaldada por la evidencia que indica una mejora de la capacidad de ejercicio, la CdV y el bienestar psicológico, así como una reducción de los ingresos hospitalarios por EE en los pacientes con IC (1,10-17,99).

En los Estados Unidos, los *Centers for Medicare and Medicaid Services* y la mayoría de los seguros autorizan una cobertura de los servicios de RC durante un mínimo de 6 semanas (generalmente 36 sesiones) en los pacientes con una IC crónica estable con una FEVI $\leq 35\%$ y síntomas de una clase funcional II a IV de la NYHA a pesar de 6 semanas de tratamiento con una terapia óptima para la IC. Estos criterios de autorización reflejan los criterios de inclusión utilizados en el ensayo HF-ACTION (1). Por lo que respecta a los criterios de cobertura, la estabilidad se define como la ausencia de intervenciones u hospitalizaciones cardiovasculares de carácter mayor recientes (≤ 6 semanas) o programadas (≤ 6 meses). En la actualidad no hay cobertura de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* para la RC en los pacientes con ICFEP, a pesar de las nuevas evidencias que están apareciendo al respecto (10,15,16,49,100-104).

En los pacientes con IC que están clínicamente estables, el objetivo es realizar un EE continuo aerobio de intensidad media (es decir, un 50% a 80% de la capacidad máxima) durante un periodo de hasta 45 minutos la mayor parte de los días de la semana. La modalidad de ejercicio puede elegirse en función de la capacidad funcional y de ejercicio del paciente en la situación inicial y puede ajustarse al alza en cuanto a duración e intensidad según lo que el paciente tolere para llegar a ese objetivo.

EVIDENCIA INDICATIVA DE UN BENEFICIO DEL EE EN PACIENTES CON ICFER

El EE produce una mejora del estado hemodinámico central y de la función vascular periférica endotelial y del músculo esquelético (105), una atenuación de la activación simpática y neurohormonal (39,43-45), una reducción de las concentraciones circulantes de propéptido natriurético tipo B aminoterminal (41) y aumentos del tono vagal (38,106) (**ilustración central**).

En los ensayos clínicos no se ha medido la FEVI ni el remodelado inverso como criterios de valoración principales, y cuando se han determinado estos parámetros las mejoras han sido generalmente moderadas (50) o no han alcanzado significación estadística a pesar de las tendencias favorables (40). En un metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados del EE en pacientes con IC crónica se indicó que el entrenamiento aerobio se asoció a mejoras pequeñas pero significativas de la FEVI y de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (65). En otro metanálisis de pacientes con ICFER que estaban clínicamente estables, el EE se asoció a un incremento moderado de la FEVI, y el beneficio máximo se produjo con el entrenamiento a largo plazo (≥ 6 meses). El EIAI realizado durante 2 a 3 meses se asoció también a aumentos de la FEVI, pero el entrenamiento de resistencia realizado solo o en combinación con un entrenamiento aerobio no modificó la FEVI de manera significativa (42). Globalmente, el EE no se asocia a efectos adversos en el remodelado y la función del ventrículo izquierdo y, en algunos pacientes puede producirse una mejora. Sin embargo, teniendo en cuenta los cambios tan solo moderados observados en los meta-

nálisis, no debe hacerse excesivo hincapié en la FEVI o el remodelado inverso como objetivo o marcador del efecto beneficioso. Y lo que es más importante, la mayor parte de los pacientes con ICFer presentan una mejora de su capacidad funcional sin que mejore la FEVI, y la mejora de la FEVI no es necesaria para obtener los beneficios fisiológicos y clínicos que proporciona el EE.

Los efectos beneficiosos del EE en la estructura y la función del músculo esquelético están también bien caracterizados, con un aumento significativo de la capacidad oxidativa del músculo esquelético (107), que está correlacionado con los cambios de la capacidad funcional y de la Vo_2 máxima.

Los estudios y los metanálisis realizados han indicado de manera repetida que el EE da lugar a mejoras de la CdV relacionada con la salud tanto en los pacientes con ICFer como en los que presentan una ICFEp (11,14,17,108-111). En el estudio HF-ACTION, el estado de salud mejoró durante el periodo de 3 meses inicial (60) y el efecto persistió a lo largo de todo el seguimiento, y lo mismo ocurrió en las subescalas clave, incluidas las de limitaciones físicas, limitaciones sociales y CdV.

El EE da lugar también a una mejora de la capacidad de ejercicio (11,108,110), con una mejora de aproximadamente un 15% a un 17% en la Vo_2 máxima (10). Las revisiones sistemáticas realizadas han mostrado también una mejora en la duración del ejercicio, la carga de trabajo y la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos, junto con mejoras de la CdV (11,14,17,108-110).

En metanálisis recientes, el EE se ha asociado a reducciones de la hospitalización por IC y, en algunos casos, de la hospitalización por cualquier causa (11,12,17,109). La mayor parte de los estudios y metanálisis no han mostrado cambios significativos de la mortalidad (1,11,12,14,17), hasta los análisis recientes que sugieren que el EE puede asociarse a reducciones de la mortalidad, en especial con un seguimiento más prolongado (109,112). En el ensayo HF-ACTION, estas reducciones de la mortalidad y de las hospitalizaciones se observaron en los pacientes que alcanzaron los objetivos establecidos en la prescripción del EE (7).

EVIDENCIA INDICATIVA DE UN BENEFICIO DEL EE EN PACIENTES CON ICFEp

Están apareciendo datos sobre los beneficios aportados por el EE en pacientes con ICFEp (10,15,16,49,100-104).

Varios estudios y metanálisis han puesto de manifiesto mejoras significativas de la capacidad de ejercicio máxima y submáxima, la capacidad cardiorrespiratoria y la CdV en pacientes con ICFEp (13,49,100,101,104,111). Aunque algunos estudios evidenciaron un remodelado inverso auricular y una mejora de la función diastólica VI (101), en otros estudios y metanálisis no se identificaron diferencias en la función ventricular izquierda, la disten-

TABLA 6. Estrategias para aumentar la remisión y la adherencia a la rehabilitación cardiaca

Remisión y adherencia
Remisiones automáticas
Prescripción al alta y documentos
Toma de decisiones compartida
Incorporación de la rehabilitación a las medidas de resultados notificables
Tratamiento de la enfermedad crónica
Modelos alternativos de prestación de servicios
Supervisión en el centro o a distancia en el domicilio
Rehabilitación cardiaca en el domicilio potenciada con tecnología
Uso de materiales comerciales o programas de ordenador
Modificaciones en la frecuencia y duración del programa
Asistencia del paciente coordinada a través de la gestión de casos de enfermería
Alternativas al ejercicio tradicional
Ejercicio de estilo de vida (por ejemplo, caminar, subir escaleras, cuidar el jardín, bailar, nadar, ir en bicicleta)
Asesoramiento sobre la actividad física
Fomento del gasto calórico para la reducción del peso y el control del peso
Flexibilidad, yoga, tai chi
Entrenamiento de la musculatura inspiratoria
Educación sanitaria y tecnología
Supervisión a distancia de los pacientes para ampliar los servicios a poblaciones poco atendidas
Tecnología de Internet para supervisar los avances y proporcionar intervenciones como asesoramiento conductual para la reducción de peso y el ejercicio
Uso de dispositivos para supervisar la actividad física, como acelerómetros, podómetros, comunicaciones con telefonía móvil y dispositivos de geolocalización

Adaptado con permiso de Clark et al. (126).

sibilidad, los volúmenes o la rigidez arterial en los pacientes con ICFEp (13,103,104,111). Globalmente, la evidencia existente coincide en señalar que el EE aporta beneficios por lo que respecta a mejoras de la capacidad de ejercicio y de la CdV relacionada con la salud y parece ser seguro en los pacientes con ICFEp.

EVIDENCIA INDICATIVA DE UN BENEFICIO DEL EE TRAS LA HOSPITALIZACIÓN POR IC AGUDA

La reciente publicación del estudio aleatorizado y multicéntrico EJECTION-HF (*Exercise Joins Education: Combined Therapy to Improve Outcomes in Newly-Discharged HF*) ha puesto de manifiesto que un EE realizado en el centro y supervisado constituyó una adición segura y viable a los programas de tratamiento de la enfermedad, con el apoyo del ejercicio realizado en el domicilio en pacientes con una hospitalización reciente por IC aguda, pero no redujo la variable de valoración combinada formada por la muerte o el reingreso hospitalario (113). El estudio en curso REHAB-HF (*Rehabilitation Therapy in Older Acute HF Patients*) es un ensayo aleatorizado de una intervención de función física en pacientes de edad avanzada hospitalizados por una IC, que tiene como objetivo demostrar si el EE de equilibrio, movilidad, resistencia y ejercicio de fondo mejora la función física y reduce las hospitalizaciones (114,115). En la actualidad, los datos limitados exis-

tentes sugieren que la actividad física y el EE son adiciones seguras y viables a los programas de tratamiento de la enfermedad en los pacientes que están estables después de hospitalizaciones recientes por IC aguda.

EVIDENCIA INDICATIVA DE UN BENEFICIO DEL EE EN LA IC AVANZADA O EN ESTADIO D

No hay datos suficientes para poder evaluar la eficacia o la seguridad de la RC en pacientes con una IC activa con síntomas de la clase funcional IV de la NYHA o IC en estadio D (116,117). En los pacientes con una IC avanzada en la clase funcional III de la NYHA, el EE a largo plazo se asoció a una mejora del volumen sistólico y a una reducción de la cardiomegalia (50). También hay estudios que demuestran el beneficio del EE en los pacientes con un apoyo circulatorio mecánico prolongado (118-120) y/o de forma temprana después de un trasplante cardíaco (121-123). El ensayo Rehab-VAD (*Cardiac Rehabilitation in Patients with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices*) puso de manifiesto que el entrenamiento aerobio de intensidad moderada era seguro en los pacientes portadores de dispositivos de asistencia VI de flujo continuo y produjo una mejora significativa del estado de salud, el tiempo de ejercicio en cinta sin fin y la fuerza de las piernas, sin que se produjeran mejoras significativas de la Vo_2 máxima (124). Si un paciente con una IC avanzada tolera la actividad física, el EE puede mejorar su CdV (69,116,117,125). Es importante reconocer que los pacientes con una IC avanzada, incluidos los que son tratados con apoyo circulatorio mecánico, están sujetos por desgracia a las directrices de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* para la RC en pacientes con ICFer. También es importante reconocer que los pacientes que requieren un apoyo circulatorio mecánico como terapia de destino son de mayor edad, tienen más fragilidad y presentan más comorbilidades que los pacientes que requieren un apoyo circulatorio mecánico como puente para un trasplante, lo cual influye en el tipo de programa de RC que podrían necesitar.

PERSPECTIVAS FUTURAS: NUEVOS MODELOS DE ASISTENCIA Y CAMBIOS PROPUESTOS EN LA COBERTURA DE LA RC

Existen nuevas estrategias para superar algunos de los obstáculos existentes (**tabla 6**) (26,126). Aunque el modelo de RC tradicional se basó en un entrenamiento aerobio prolongado, a menudo resulta difícil mantener la adherencia en pacientes que tienen otras obligaciones que compiten con ello, opciones de desplazamiento limitadas y una pérdida de ingresos durante las sesiones de tratamiento. En los últimos años han surgido otros varios modelos de asistencia, como la rehabilitación realizada en el domicilio,

la RC potenciada por medios tecnológicos en el domicilio mediante comunicaciones por telefonía móvil o por internet, plataformas de redes sociales, dispositivos de autovigilancia de salud con visitas presenciales regulares de enfermeras u otros profesionales, programas comunitarios o telemonitorización (126-133). Se están expandiendo rápidamente los programas híbridos aplicados en un centro y combinados con modelos de aplicación domiciliaria y modelos a través de telefonía, telemedicina e Internet (134) y la RC mediante telemedicina, en especial en zonas rurales a las que no hay acceso físico o durante la reciente pandemia de enfermedad por coronavirus-2019. El uso de la tecnología puede mejorar la concienciación, involucración y retención de los pacientes, así como la experiencia del paciente y del prestador de la asistencia, y puede permitir un seguimiento estrecho de pacientes que puedan tener dificultades geográficas u otros obstáculos (135). Estos esfuerzos, combinados con el uso de podómetros, comunicaciones de telefonía móvil, dispositivos que pueden llevarse encima, dispositivos de geolocalización y supervisión de la actividad con dispositivos implantables, pueden facilitar la supervisión de la actividad física y los avances realizados, reducir las recaídas en la inactividad y ayudar a mantener los beneficios alcanzados. Los modelos de ejercicio más recientes pueden incluir un entrenamiento de resistencia o períodos más cortos de EIAI (75,76) y un entrenamiento de la musculatura inspiratoria, así como otras modalidades para mantener la forma física, como el yoga y el tai chi que pueden ser complementarias del EE tradicional (81).

SUPERACIÓN DE OBSTÁCULOS PARA LA REMISIÓN DE LOS PACIENTES

Existen desigualdades en las posibilidades de remisión y acceso a la RC (136). En los pacientes de edad avanzada, las mujeres y las minorías raciales, la remisión a la RC es desproporcionadamente baja (61-64). Serán necesarios modelos alternativos de RC, estrategias de cobertura por parte de los pagadores y cambios en la política sanitaria para adaptarlos a los pacientes individuales, al sistema de asistencia sanitaria y a las necesidades geográficas, y ello podrá ayudar a superar algunas de las desigualdades actualmente existentes para grupos de población desfavorecidos. Proponemos también un cambio en las normas de cobertura de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* de los Estados Unidos, de tal manera que no se retrase durante 6 semanas la remisión de los pacientes (51). Reconocemos los beneficios que obtienen los pacientes a los que se aplica una terapia médica óptima pero creemos que este enfoque constituye un impedimento importante para la remisión automática de los pacientes. La optimización del tratamiento médico puede realizarse al mismo tiempo que la RC, y los pacientes en

una situación estable deben poder ser remitidos a la RC sin un periodo de espera de 6 semanas. La adopción de una remisión automática con el empleo de la historia clínica electrónica puede llevar a que se doble el número de participantes en los programas de RC (137). Deben usarse instrumentos de ayuda a la toma de decisiones compartida para que los pacientes dispongan de una mejor educación sanitaria para la toma de decisiones informadas. Las políticas destinadas a incluir la remisión a rehabilitación como medida de calidad y de rendimiento hecha pública pueden aumentar el número de remisiones y conducir a los sistemas de asistencia sanitaria a invertir en la rehabilitación y la educación sanitaria. Los pagadores de la asistencia sanitaria deben considerar la posible conveniencia de reducir o eliminar el copago o reducir las primas aplicadas a los participantes activos y deben incluir los nuevos modelos de RC en los modelos de reembolso de servicios. A medida que se amplían los programas de Medicaid, la RC tendrá que ser incluida en los servicios esenciales para que llegue a más pacientes con IC y se considere su posible empleo en pacientes con ICFEP y/o una hospitalización reciente. Son necesarios cambios de las políticas para abordar la aplicación de opciones con una relación coste-efectividad favorable y para capacitar a los sistemas de asistencia sanitaria para invertir en terapias preventivas (20). Además, en los centros que atienden a pacientes de un área geográficamente diversa que se extiende más allá de un solo centro de rehabilitación o que no disponen de rehabilitación en el propio centro, sería útil disponer de una lista actualizada de los programas de RC activos existentes en el área atendida, para poder realizar la remisión en el momento oportuno.

CONCLUSIONES

La RC es beneficiosa en los pacientes con IC y se recomienda su empleo como indicación de clase 1A en las guías de práctica clínica en la IC. Los clínicos, los gestores de la asistencia sanitaria y los sistemas de salud deben

prestar atención a la incorporación de la RC como parte de la asistencia estándar que se presta a los pacientes con IC. La orientación práctica, junto con los datos ya existentes y que están apareciendo, y las estrategias destinadas a mejorar la remisión, la adherencia y la cobertura para la RC que se presentan en este documento deberían ser útiles para facilitar la aplicación de la RC en la asistencia de los pacientes con IC.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Bozkurt ha recibido pagos por consultoría de Bristol Myers Squibb, scPharmaceuticals, Baxter Healthcare Corporation, Sanofi y Relypsia; forma parte del Comité de Eventos Clínicos del ensayo GUIDE-HF, patrocinado por Abbott Vascular; y forma parte del Comité de Vigilancia de Datos y Seguridad del ensayo ANTHEM, patrocinado por LivaNova. El Dr. O'Connor ha recibido subvenciones o apoyo para investigación de Roche Diagnostics, Merck y Bayer; y ha recibido pagos por consultoría de Merck, Bayer, Bristol Myers Squibb, Windtree Therapeutics y Arena. El Dr. Forman ha recibido financiación de National Institute on Aging y el National Institutes of Health Common Fund a través de las subvenciones R01AG060499, R01AG058883, P30AG024827 y U01AR071130. El Dr. Fonarow ha recibido financiación para investigación de los National Institutes of Health; y ha recibido pagos por consultoría de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, CHF Solutions, Edwards Lifesciences, Janssen, Medtronic, Merck y Novartis. El Dr. Panjrathe ha recibido pagos por conferencias de Pfizer. La Dra. Piña ha recibido pagos por formar parte de un consejo asesor de Relypsia. La Dra. Lindenfeld ha recibido pagos por consultoría de Abbott, AstraZeneca, CVRx, Boehringer Ingelheim, Edwards Lifesciences, Impulse Dynamics y VWave; y ha recibido apoyo de subvenciones de AstraZeneca, Volumetric y Sensible Medical. El Dr. Goldberg ha recibido pagos por consultoría de Respicardia y Abbott; ha formado parte del comité directivo del Remede Pivotal Trial, patrocinado por Respicardia; y es el investigador principal actual del ensayo REST, patrocinado por Respicardia. 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. Biykem Bozkurt, Baylor College of Medicine, 2002 Holcombe Boulevard, Houston, Texas 77030, Estados Unidos. Correo electrónico: bbozkurt@bcm.edu. Twitter: @BiykemB.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.
2. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts FL, Vrints CJ, Conraads VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2008; 29:1858-66.
3. Mandic S, Tymchak W, Kim D, et al. Effects of aerobic or aerobic and resistance training on cardiopulmonary and skeletal muscle function in heart failure: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2009;23:207-16.
4. Tyni-Lenne R, Gordon A, Europe E, Jansson E, Sylven C. Exercise-based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. *J Card Fail* 1998;4:9-17.
5. Convertino V, Hung J, Goldwater D, DeBusk RF. Cardiovascular responses to exercise in middle-aged men after 10 days of bedrest. *Circulation* 1982;65:134-40.
6. Doulky R, Mangla A, Ibrahim Z, et al. Impact of physical inactivity on mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2016;117:1135-43.
7. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1899-905.
8. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63-71.
9. Mentz RJ, Bittner V, Schulte PJ, et al. Race, exercise training, and outcomes in chronic heart failure: findings from Heart Failure—A Controlled Trial Investigating Outcomes in Exercise Training (HF-ACTION). *Am Heart J* 2013;166:488-95.
10. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of

factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693-706.

11. Davies EJ, Moxham T, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD003331.

12. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD003331.

13. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8: 33-40.

14. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019; 23:1-98.

15. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2019;24:535-47.

16. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 119:726-33.

17. Davies EJ, Moxham T, Rees K, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:706-15.

18. Sanderson BK, Phillips MM, Gerald L, DiLillo V, Bittner V. Factors associated with the failure of patients to complete cardiac rehabilitation for medical and nonmedical reasons. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;23:281-9.

19. Grace SL, Gravely-Witte S, Brual J, et al. Contribution of patient and physician factors to cardiac rehabilitation enrollment: a prospective multilevel study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:548-56.

20. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124: 2951-60.

21. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2209-25.

22. Bol E, de Vries WR, Mosterd WL, Wielenga RP, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise parameters in relation to all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000;72: 255-63.

23. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al., for the SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993;270: 1702-7.

24. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:286-94.

25. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van HC, et al. Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction and are related to exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:636-45.

26. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:353-8.

27. Harrington D, Anker SD, Chua TP, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1758-64.

28. Piepoli MF, Guazzi M, Borriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:637-42.

29. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769-81.

30. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6: 665-75.

31. Abudab MM, Redfield MM, Melenovsky V, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:776-85.

32. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988;78:320-6.

33. Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:1435-50.

34. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1945-54.

35. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87: 470-5.

36. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-9.

37. Vescovo G, Volterrani M, Zennaro R, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart* 2000;84:431-7.

38. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-31.

39. Kilaavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-5.

40. Klecha A, Kwecka-Jaszcz K, Baciork B, et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:85-91.

41. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, et al. Combined endurance/resistance training reduces NTproBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1797-805.

42. Tucker WJ, Beaudry RL, Liang Y, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:163-71.

43. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98: 2709-15.

44. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:706-13.

45. Linke A, Schoene N, Gielen S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:392-7.

46. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.

47. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1521-8.

48. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation* 2003;108:554-9.

49. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36-46.

50. Erbs S, Linke A, Gielen S, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:336-44.

51. 410.49 Cardiac rehabilitation program and intensive cardiac rehabilitation program: Conditions of coverage. Medicare program; payment policies under the physician fee schedule and other revisions to Part B for CY 2010. Final rule with comment period. *Fed Regist* 2009;74: 62004-5.

52. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000;102:1069-73.

53. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.

54. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675-82.

55. King M, Bittner V, Josephson R, Lui K, Thomas RJ, Williams MA. Medical director responsibilities for outpatient cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2012 update: a statement for health care professionals from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2535-43.

56. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1-12.

57. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13: 369-74.

58. Buckley JP, Furze G, Doherty P, et al. BACPR scientific statement: British standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Heart* 2013;99:1069-71.

59. Davidson PM, Cockburn J, Newton PJ, et al. Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve outcomes in high-risk patients? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:393-402.

60. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451-9.

61. Ades PA, Waldmann ML, McCann WJ, Weaver SO. Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1033-5.

62. Curnier DY, Savage PD, Ades PA. Geographic distribution of cardiac rehabilitation programs in the United States. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:80-4.

63. Valencia HE, Savage PD, Ades PA. Cardiac rehabilitation participation in underserved populations. Minorities, low socioeconomic, and rural residents. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:203-10.

64. Coletta TJ, Gravely S, Marzolini S, et al. Sex bias in referral of women to outpatient cardiac rehabilitation? A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:423-41.

65. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2329-36.

66. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116:572-84.

67. Savage PA, Shaw AO, Miller MS, et al. Effect of resistance training on physical disability in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43: 1379-86.

68. Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER, Baum K, Hambrecht R, Gielen S. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:352-61.

69. Dean AS, Libonati JR, Madonna D, Ratcliffe SJ, Margulies KB. Resistance training improves vaso-reactivity in end-stage heart failure patients on inotropic support. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26: 218-23.

70. Toth MJ, Miller MS, VanBuren P, et al. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels. *J Physiol* 2012;590:1243-59.

71. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:1854-60.

72. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086-94.

73. Chrysohou C, Tsitsinakis G, Vogiatzis I, et al. High intensity, interval exercise improves quality of life of patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *QJM* 2014;107:25-32.

74. Chrysohou C, Angelis A, Tsitsinakis G, et al. Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol* 2015;179: 269-74.

75. Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benach P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1359-64.

76. Fu TC, Wang CH, Lin PS, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:41-50.

77. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013;111: 1466-9.

78. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:514-22.

79. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2017;135:839-49.

80. Pinkstaff SO. Much potential but many unanswered questions for high-intensity intermittent exercise training for patients with heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:133-48.

81. Lin SJ, McElfresh J, Hall B, Bloom R, Farrell K. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012;23:29-36.

82. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:757-63.

83. Stein R, Chiappa GR, Guths H, Dall'Ago P, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29:392-5.

84. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1502-7.

85. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Viecili PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiopulmonary responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J* 2009;158:768-77.

86. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol* 2013;167:1967-72.

87. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: the Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:574-82.

88. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, Britto RR, Reid WD. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:1398-407.

89. Esposito F, Reese V, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1353-62.

90. Fleg JL, Cooper LS, Borlaug BA, et al. Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions. *Circ Heart Fail* 2015;8: 209-20.

91. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. Reporting and replicating trials of exercise-based cardiac rehabil-

itation: do we know what the researchers actually did? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8:187-94.

92. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, et al. Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J* 2007;153:201-11.

93. Josephson RA, Mehanna E. Exercise prescription: the devil is in the details. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/02/11/08/15/exercise-prescription>. Accessed January 27, 2021.

94. Guazzi M. Assessment for exercise prescription in heart failure. *Card Fail Rev* 2015;1:46-9.

95. Singh R, Pattisapu A, Emery MS. US Physical Activity Guidelines: current state, impact and future directions. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30:407-12.

96. Folsom AR, Shah AM, Lutsey PL, et al. American Heart Association's Life's Simple 7: avoiding heart failure and preserving cardiac structure and function. *Am J Med* 2015;128:970-6.

97. 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.

98. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315-81.

99. Austin J, Williams WR, Ross L, Hutchison S. Five-year follow-up findings from a randomized controlled trial of cardiac rehabilitation for heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15: 162-7.

100. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:659-67.

101. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise Training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780-91.

102. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhamer E, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44:776-85.

103. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164:869-77.

104. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584-92.

105. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 561-9.

106. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:854-60.

107. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1239-49.

108. van Tol BA, Huijmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:841-50.

109. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000163.

110. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3: CD000331.

111. Taylor RS, Davies EJ, Dala HM, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and metaanalysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 2012;162:6-13.

112. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients With Chronic Heart Failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.

113. Mudge AM, Denaro CP, Scott AC, et al. Addition of supervised exercise training to a posthospital disease management program for patients recently hospitalized with acute heart failure: the EJECTION-HF randomized phase 4 trial. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:143-52.

114. Reeves GR, Whellan DJ, O'Connor CM, et al. A novel rehabilitation intervention for older patients with acute decompensated heart failure: the REHAB-HF pilot study. *J Am Coll Cardiol HF* 2017; 5:359-66.

115. Reeves GR, Whellan DJ, Duncan P, et al. Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients (REHAB-HF) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2017;185:130-9.

116. Freimark D, Shechter M, Schwamthal E, et al. Improved exercise tolerance and cardiac function in severe chronic heart failure patients undergoing a supervised exercise program. *Int J Cardiol* 2007;116:309-14.

117. Tenenbaum A, Freimark D, Ahron E, et al. Long-term versus intermediate-term supervised exercise training in advanced heart failure: effects on exercise tolerance and mortality. *Int J Cardiol* 2006;113:364-70.

118. Adamopoulos S, Corra U, Laoutaris ID, et al. Exercise training in patients with ventricular assist devices: a review of the evidence and practical advice. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training and the Committee of Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:3-13.

119. Pistono M, Corra U, Gnemmi M, et al. Cardiovascular prevention and rehabilitation for patients with ventricular assist device from exercise therapy to long-term therapy. Part II: long-term therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 76:136-45.

120. Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Cardiovascular prevention and rehabilitation for patients with ventricular assist device from exercise therapy to long-term therapy. Part I: Exercise therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011;76:27-32.

121. Yardley M, Gullestad L, Bendz B, et al. Long-term effects of high-intensity interval training in heart transplant recipients: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Clin Transplant* 2017;31.

122. Nytroen K, Rolid K, Andreassen AK, et al. Effect of high-intensity interval training in de novo heart transplant recipients in Scandinavia. *Circulation* 2019;139:2198-211.

123. Nytroen K, Rustad LA, Aukrust P, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12: 3134-42.

124. Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, et al. Cardiac rehabilitation improves functional capacity and patient-reported health status in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: the Rehab-VAD randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:653-9.

125. Tanne D, Freimark D, Poreh A, et al. Cognitive functions in severe congestive heart failure before and after an exercise training program. *Int J Cardiol* 2005;103:145-9.

126. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:35-74.

127. Piotrowicz E, Baranowski R, Bilinska M, et al. A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: effectiveness, quality of life, and adherence. *Eur J Heart Fail* 2010;12:164-71.

128. Carlson JJ, Johnson JA, Franklin BA, VanderLaan RL. Program participation, exercise adherence, cardiovascular outcomes, and program cost of traditional versus modified cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 2000;86:17-23.

129. Dala HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5631.

130. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. Effects of home versus hospital-based exercise training in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 158:296-8.

131. Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT, et al. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. *Clin Res Cardiol* 2009;98:635-42.

132. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific

statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:133-53.

133. Franklin NC. Technology to promote and increase physical activity in heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:173-82.

134. Vandelanotte C, Dwyer T, Van IA, Hanley C, Mummary WK. The development of an internet-based outpatient cardiac rehabilitation

intervention: a Delphi study. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:27.

135. Forman DE, LaFond K, Panch T, Allsup K, Manning K, Sattelmair J. Utility and efficacy of a smartphone application to enhance the learning and behavior goals of traditional cardiac rehabilitation: a feasibility study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014;34:327-34.

136. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, Ades PA, Prottas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarc-

tion or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007;116:1653-62.

137. Grace SL, Russell KL, Reid RD, et al. Effect of cardiac rehabilitation referral strategies on utilization rates: a prospective, controlled study. *Arch Intern Med* 2011;171:235-41.

PALABRAS CLAVE actividad, rehabilitación cardiaca, ejercicio, entrenamiento de ejercicio, estado funcional, insuficiencia cardiaca

COMENTARIO EDITORIAL

Rehabilitación cardiovascular en insuficiencia cardíaca

Desafíos y oportunidades para una implementación efectiva

María Inés Sosa Liprandi, MTSAC-FACC



María Inés Sosa Liprandi

En este artículo del JACC, un panel de expertos de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del ACC realiza una notable y extensa revisión de la evidencia existente y las guías, y proporciona una orientación para la implementación de la rehabilitación cardiovascular (RHCV) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). (1)

Numerosos estudios han demostrado la seguridad y los beneficios del ejercicio y la actividad física en esta población y los efectos deletéreos que surgen de la inmovilidad y el reposo prolongado. (2-4)

Fundamentan sus recomendaciones en la reversión de la intolerancia al ejercicio en pacientes con IC que se traduce en menores tasas de mortalidad y hospitalización, y mejoría en la calidad de vida independientemente de la función ventricular preservada o reducida. Definen las características multicomponentes de un programa de RHCV que incluye un conjunto de estrategias a largo plazo basado en la educación de un estilo de vida saludable, alimentación, manejo de los factores de riesgo cardiovasculares, asesoramiento psicosocial, y ejercicio físico prescrito acorde con el estado clínico de los pacientes. (5,6)

Implica la conformación de un equipo amplio y multidisciplinario incluyendo un director médico, enfermeras, practicantes avanzados, especialistas en fisiología del ejercicio y nutricionistas que trabajan en colaboración con los médicos referentes, pacientes y familiares. (7) A pesar de los resultados alentadores, beneficios demostrados y costo-efectividad, la RHCV sigue siendo infrautilizada, con tasas de participación que oscilan entre un 10 y un 30% en Estados Unidos y Canadá. (8-10)

En Latinoamérica existe escasa información de algunos países. En Brasil, los datos disponibles muestran

grandes asimetrías de distribución de los centros, falta de referencia de los pacientes candidatos y numerosas barreras para la adherencia a los programas. (11) En Uruguay, los datos reflejan muy pocos centros de RHCV con una pobre tasa de derivación (4%). (12) En Colombia, la RHCV se halla mayoritariamente en centros privados (88,6%), con un uso heterogéneo de los componentes de un programa integral de RHCV. (13) En general, se describe para Latinoamérica una escasa cantidad de centros y una gran variabilidad en sus intervenciones o componentes (14,15). Una de las principales limitaciones para el uso de los servicios RHCV reportados fue la distribución geográfica dentro de cada país y el limitado número de programas disponibles a nivel público.

Datos de una reciente encuesta en Argentina sobre 72 centros de RHCV mostraron gran concentración de centros en áreas urbanas (69,23% en el área metropolitana de la Ciudad de Buenos Aires), predominancia de centros privados (66,67%) inclusión preponderante de pacientes con patologías cardiovasculares clásicas como enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, y mayor prevalencia de centros con estrategias centradas en el ejercicio. La principal dificultad a la hora de la inclusión de pacientes fue la escasa referencia, por parte de los médicos de cabecera, de los candidatos elegibles. (16)

Algunas otras razones podrían explicar la baja participación de pacientes en los programas de RHCV en Argentina. Dentro de ellas se pueden considerar: el costo elevado de las sesiones en términos de recursos humanos y equipo (la mayor parte de la sesión en todas las fases es realizada por cardiólogos), la incompatibilidad entre los horarios del programa y horarios de trabajo, y la falta de reconocimiento del beneficio que genera la RHCV por parte de pacientes y médicos.

En cuanto a los otros componentes de un programa de RHCV, en relación con las sesiones, esta encuesta refleja una baja tasa de uso de otros componentes del modelo integral de rehabilitación cardíaca: soporte psicológico, evaluación de depresión, evaluación de apnea del sueño, asesoramiento familiar, actividades recreativas como tai-chí, yoga o cocina, asesoramiento en abandono del tabaquismo y cuestionarios de calidad de vida (16).

El trabajo de Bozkurt y cols. también hace referencia al beneficio de distintos tipos de ejercicio en pacientes con IC: el entrenamiento aeróbico o de resistencia con diferentes modalidades ha demostrado impacto positivo sobre el remodelado ventricular, capacidad aeróbica, consumo de oxígeno pico y modificación de factores de riesgo.(1) Si bien el entrenamiento moderado continuo es la modalidad más evaluada por su seguridad y tolerancia en pacientes con IC (2), algunos estudios también sugieren que los ejercicios con intervalos de alta intensidad pueden ofrecer similares beneficios, aunque se requiere mayor evidencia sobre su seguridad y eficacia. (17-22)

Por otra parte, en el caso de la danza como el tango (música popular argentina) o el vals, en este grupo de pacientes también podrían mejorar la mortalidad y la tasa de rehospitalizaciones. (23,24) La danza demostró ser segura y mejorar la capacidad funcional de manera similar al entrenamiento de ejercicio aeróbico tradicional e incrementar la adherencia a un protocolo de ejercicio en pacientes con IC (Clase de recomendación IIa, Nivel de evidencia C, Consenso Argentino de Rehabilitación Cardiovascular) (25).

En otro apartado, el artículo describe minuciosamente como desarrollar y prescribir los ejercicios, basados en la evaluación individual del paciente con metas de un programa de entrenamiento destinadas al paciente y al equipo médico. Brinda herramientas prácticas para la indicación de la actividad física en el marco del acrónimo FITT: frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de ejercicio. (26)

Como conclusión, se puede observar que existe una amplia variedad de protocolos de entrenamiento, los cuales se diferencian en intensidad, tipo y método. No existe un acuerdo universal sobre cuál es la mejor modalidad de entrenamiento en la IC, y todos los métodos demuestran eficacia en incrementar la capacidad aeróbica y mejorar la calidad de vida. Lo más adecuado es utilizar un abordaje individualizado, basado en la evaluación clínica del paciente, las preferencias personales y la experiencia y posibilidades del centro de RHCV.

En referencia al beneficio del ejercicio en los pacientes hospitalizados por IC, previo al alta, o en el periodo inmediato al egreso hospitalario, reconocido como período vulnerable o de transición, el estudio REHAB-HF recientemente publicado, arroja resultados alentadores. (27) La implementación de un programa de rehabilitación progresivo, ajustado en pacientes frágiles y mayores

de 60 años, focalizado en 4 dominios (fuerza, equilibrio, movilidad y resistencia) demostró que la función física global, evaluada mediante un score mejoró significativamente a los 3 meses en el grupo intervención 8.3 ± 0.2 , comparada con el grupo control 6.9 ± 0.2 (media de diferencia entre grupos, 1.5; 95% IC, 0.9- 2.0; $P<0.001$). No se hallaron diferencias en la tasa de hospitalización de toda causa y mortalidad a 6 meses.

Las Sociedades Científicas de diversos países coinciden en reconocer a la RHCV como parte integral del tratamiento de los pacientes con IC crónica estable: la Guía del American College of Cardiology/American Heart Association para el manejo de la IC (28), el Consenso Argentino de Rehabilitación Cardiovascular (25), la Guía Europea 2020 sobre Deportes y Ejercicio en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular entre otros (29), para mejorar la clase funcional y los síntomas y reducir el riesgo de internación por IC, (Grado de recomendación I, Nivel de evidencia A). Es importante considerar que los estudios y meta-análisis han demostrado beneficio del entrenamiento físico tanto en la población de pacientes con fracción de eyección reducida como preservada (30,31). El impacto sobre la mortalidad y hospitalizaciones se observa particularmente en aquellos que han logrado los objetivos del ejercicio prescrito y con seguimiento más prolongado (32).

Entre las estrategias para mejorar el acceso y la adherencia a la RHCV en países con economías emergentes, se podría considerar disponer de una legislación específica que promueva la prevención secundaria y los programas de RHCV. De esta manera se lograría reducir o eliminar la responsabilidad de los pacientes en los costos del tratamiento, subsidiar los gastos de viaje o programar sesiones que se adapten a las horas de trabajo, además de incrementar el número de centros públicos de acuerdo con áreas de densidad poblacional elevada donde es predecible un alto número de pacientes con esta indicación.

La formación en RHCV también adquiere un rol trascendente, tanto para los pacientes como para los profesionales. La inclusión de fundamentos de RHCV en el programa de formación de los médicos internistas y cardiólogos podría disipar el escepticismo y las inquietudes que aún existen y permitiría incluirla como una herramienta fundamental en el espectro del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Generar un proceso de acreditación o de certificación de los centros de RHCV, permitiría homogeneizar los estándares de calidad de los multicomponentes de la RHCV a partir de la cual sea posible unificar criterios sobre su implementación.

Los decisores en salud deberían ser conscientes de la importancia de los programas de RHCV como piedra fundamental de la prevención cardiovascular secundaria y promover su cobertura, ya que han demostrado ser costo-efectivos. (33-35).

La era digital permite acortar distancias y acercar la práctica médica al paciente, ofrece oportunidades de mejora en la calidad de atención y facilita el acceso verificando proyecciones escalables. Sin lugar a dudas, la telemedicina emerge como una alternativa innovadora, necesaria y trascendente en los pacientes con patología crónica prevalente como la insuficiencia cardíaca.

En nuestra experiencia, la implementación de un programa de telemedicina al alta en pacientes con una hospitalización reciente por IC fue segura y presentó un elevado grado de aceptabilidad por parte de los usuarios, facilitando el seguimiento durante la pandemia COVID-19. Observamos un 94% de adherencia a fármacos y nula tasa de hospitalizaciones o mortalidad a 3 y 6 meses de seguimiento en una cohorte consecutiva de 55 pacientes. La incorporación de una plataforma digital interactiva remota mediante telemedicina no invasiva (aplicación disponible en un teléfono inteligente) demostró ser tan efectiva como un seguimiento ambulatorio estructurado. (36,37)

El advenimiento y acelerado desarrollo de la tecnología surge como una alternativa prometedora en el desa-

rrollo de nuevos programas de RHCV.(7) Modelos híbridos como el reportado en el estudio TELEREH-HF prueban que, en comparación con el tratamiento habitual un programa amplio de tele rehabilitación durante 9 semanas (programa de entrenamiento físico individualizado con monitoreo a distancia) condujo a una mejora significativa en la calidad de vida global y dominios de funcionamiento físico (ejercicios aeróbicos, resistencia y entrenamiento de músculos respiratorios). (38)

La implementación de programas de RHCV en los pacientes con IC constituye un desafío insoslayable para las sociedades científicas, proveedores de salud, autoridades sanitarias y pacientes. Resulta esencial unificar esfuerzos con el fin de identificar los obstáculos y oportunidades de mejora que permitan incorporar esta práctica como un estándar de tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca, acorde a las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:
misosaliprandi@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1454-69.
2. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1439-50.
3. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2: e000163.
4. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD003331
5. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure Cochrane Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis. *J Am Coll Cardiol: Heart Failure* 2019;7:691-705. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
6. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:1430-43
7. Vallea A, Arrarte A, García Pinilla JM, et al. Consenso de expertos en la asistencia multidisciplinaria y el abordaje integral de la insuficiencia cardíaca. Desde el alta hospitalaria hasta la continuidad asistencial con primaria. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(C):3-12
8. Golwala R, Pandey A, Ju C, et al. Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 917-26
9. Pandey A, Keshvani N, Zhong L, et al. Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Participation Among Medicare Beneficiaries With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.02.006>
10. Grace SL, Gravely-Witte S, Brual J. Contribution of Patient and Physician Factors to Cardiac Rehabilitation Enrollment: A Prospective Multi-Level Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15: 548-556. doi:10.1097/HJR.0b013e328305df05
11. Borghi-Silva A, Goncalves Mendes R, Trimer R, Cipriano Jr G. Current trends in reducing cardiovascular disease risk factors from around the world: Focus on Cardiac Rehabilitation in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:536-42. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.008>
12. Burdiat G, Pérez-Terzic C, López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M, Santibáñez C. Situación actual de la rehabilitación cardíaca en Uruguay. *Rev Urug Cardiol* 2011; 26:8-15.
13. Anchique CV, Pérez-Terzic C, López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi. Estado actual de la rehabilitación cardiovascular en Colombia (2010). *Rev Colomb Cardiol* 2011; 18:305-15. [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(11\)70204-2](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(11)70204-2)
14. Anchique Santos CV, López-Jiménez F, Benain B, Burdiat G, Fernández Coronado R, González G, Zeballos C, et al. Cardiac Rehabilitation in Latin America. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57:268-75. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.09.006>
15. López-Jiménez F, Pérez-Terzic C, Zeballos PC. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol* 2013; 28: 189-224.
16. Zeballos C, Iglesias D, Paz I, y col. Estado actual de la rehabilitación cardiovascular en Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2021; 89:37-41. <http://dx.doi.org/10.775/rac.es.v89.i19695>.
17. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:347-57.
18. Wisloff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115:3086-94.
19. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013; 111(10):1466-9.
20. Spee RF, Niemeijer VM, Wijn PF, Doevedans PA, Kempf HM. Effects of high-intensity interval training on central haemodynamics and skeletal muscle oxygenation during exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1943-52.
21. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA. Long-term effects of a group-based high intensity aerobic interval-training program in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102:1220-4.
22. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-intensity

interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2017; 135:839-49.

23. Peidro R, Osses J, Caneva J, Brion G, Angelino A, Kerbage S y cols. Tango: modificaciones cardiorrespiratorias durante el baile. *Rev Arg Cardiol* 2002; 70:358-63.

24. Bellardinelli R, Lacalaprice F, Ventrella C, Volpe L, Faccenda E. Waltz Dancing in patients with chronic heart failure: New form of exercise training. *Circ Heart Fail* 2008; 1:107-14.

25. Iglesias D, Zeballos C, Castiello G.y col. Consenso Argentino de Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2019; 87: 1-65.

26. Josephson RA, Mehanna E. Exercise prescription: the devil is in the details. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/02/11/08/15/exercise-prescription>.

27. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. May 16, 2021 at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2026141.

28. 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.

29. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal* (2020) 00, 1-80. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605

30. Davies EJ, Moxham T, Rees K, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD003331.

31. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019; 23:1-98.

32. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2: e000163.

33. Wong W, Feng J, Pwee KH, Lim J. A systematic review of economic evaluations of cardiac rehabilitation. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:243. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-243>.

34. Papadakis S, Oldridge NB, Coyle D, Mayhew A, Reid RD, Beaton L, et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2005; 12:513-20. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000186624.60486.e8>.

35. Oldridge N, Taylor RS. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with coronary heart disease, chronic heart failure and associated risk factors: A systematic review of economic evaluations of randomized clinical trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 27:1045-55. <https://doi.org/10.1177/2047487319881839>

36. Elfman M, Sosa Liprandi MI, Zaidel E J, y col. Evaluación de la efectividad de una plataforma digital interactiva remota comparada con un programa de seguimiento estructurado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Poster presentado en: 46° Congreso Argentino de Cardiología; 2020 nov 19-21; Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/sac20/temas/>

37. Elfman M, Zaidel EJ, Sosa Liprandi MI y col. Implementación de un programa de telemedicina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Resultados de la fase piloto. Poster presentado en: 46° Congreso Argentino de Cardiología; 2020 nov 19-21; Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/sac20/temas/>

38. Piotrowicz E, Mierzyńska A, Banach M, et al. Quality of life in heart failure patients undergoing hybrid comprehensive telerehabilitation versus usual care - results of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *Arch Med Sci* August 2020. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98350>

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Alimentos ultraprocesados e incidencia de enfermedad cardiovascular en el *Framingham Offspring Study*



Filippa Juul, MS, PhD,^a Georgeta Vaidean, MD, MPH, PhD,^{b,c} Yong Lin, PhD,^{d,e} Andrea L. Deierlein, MS, MPH, PhD,^{f,g} Niyati Parekh, MS, PhD, RD^{f,g,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Los alimentos ultraprocesados aportan un 58% de la energía total en la dieta de los Estados Unidos, pero su asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV) continúa sin haber sido suficientemente estudiada.

OBJETIVOS Los autores investigaron la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la incidencia de ECV y la mortalidad en la cohorte prospectiva del *Framingham Offspring Study*.

MÉTODOS La muestra analizada la formaron 3003 adultos sin ECV en los que se dispuso de datos de alimentación válidos en la situación inicial. Se obtuvieron datos sobre la dieta medida con el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, así como parámetros antropométricos, sociodemográficos y de estilo de vida cada cuatro años entre 1991 y 2008. Se dispuso de datos relativos a la incidencia de ECV y la mortalidad hasta 2014 y 2017, respectivamente. Los alimentos ultraprocesados se definieron según lo establecido en el marco NOVA. Los autores utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar la asociación multivariable entre el consumo de alimentos ultraprocesados (raciones diarias ajustadas respecto al contenido de energía) y la incidencia de las variables de valoración duras de ECV y de enfermedad coronaria (EC), el total de ECV y la mortalidad por ECV. Los modelos multivariados se ajustaron según la edad, el sexo, el nivel de estudios, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la actividad física.

RESULTADOS Durante el seguimiento (1991 a 2014/2017), los autores identificaron 251, 163 y 648 casos incidentes de las variables de valoración de ECV dura, EC dura y ECV total, respectivamente. En promedio, los participantes consumían 7,5 raciones al día de alimentos ultraprocesados en la situación inicial. Cada ración diaria adicional de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del 7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,03 a 1,12), el 9% (IC del 95%: 1,04 a 1,15), el 5% (IC del 95%: 1,02 a 1,08) y el 9% (IC del 95%: 1,02 a 1,16) en el riesgo de la ECV dura, la EC dura, la ECV total y la mortalidad por ECV, respectivamente.

CONCLUSIONES Los resultados presentados respaldan la conclusión de que un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asocia a un aumento del riesgo de incidencia y mortalidad por ECV. Aunque será necesaria una investigación adicional en poblaciones étnicamente diversas, estos resultados sugieren un beneficio cardiovascular con la limitación del consumo de alimentos ultraprocesados. (J Am Coll Cardiol 2021;77:1520-31) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



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

^aDepartment of Public Health Policy and Management, School of Global Public Health, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^bSchool of Pharmacy and Health Sciences, Fairleigh Dickinson University, Florham Park, New Jersey, Estados Unidos; ^cDivision of Cardiology, Lenox Hill Hospital, Northwell Health, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos;

^dDepartment of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos; ^eBiometrics Division, Rutgers Cancer Institute of New Jersey, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos; ^fPublic Health Nutrition Program, School of Global Public Health, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^gDepartment of Population Health, Grossman School of Medicine, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; y el ^hRory Meyers College of Nursing, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo una de las primeras causas de discapacidad crónica y muerte en todo el mundo (1). Una mala dieta es un factor de riesgo de ECV importante y modificable, y constituye un objetivo crucial de las medidas de prevención cardiovascular (2). Los alimentos ultraprocesados (es decir, formulaciones industriales muy procesadas elaboradas con pocos o ningún alimento sin modificar) proporcionan un 58% de las calorías de la alimentación en la dieta media de los Estados Unidos y su consumo está aumentando en todo el mundo (3,4). La producción de alimentos ultraprocesados utiliza diversas nuevas técnicas de procesado (por ejemplo, extrusión), ingredientes (por ejemplo, almidones modificados, aislados de proteína) y aditivos (por ejemplo, emulsificantes, aromatizantes artificiales) de uso exclusivamente industrial (5). El procesado puede modificar el potencial saludable de un alimento al eliminar nutrientes beneficiosos y componentes bioactivos que están presentes de forma natural; introducir nutrientes no beneficiosos y aditivos alimentarios; y modificar la estructura física (6,7). El consumo de alimentos ultraprocesados se ha relacionado con el sobre peso/obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 en estudios observacionales (8).

Son pocos los estudios que han investigado el papel que desempeñan los alimentos ultraprocesados en relación con el riesgo de ECV (9,10). En una cohorte grande de personas adultas de Francia, un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un mayor riesgo de ECV, enfermedad coronaria (EC) y eventos cerebrovasculares a lo largo de un período medio de seguimiento de 5,2 años (10). En cambio, el consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un riesgo superior de mortalidad por cualquier causa, pero no de mortalidad causada por ECV, en un análisis prospectivo realizado en el marco de la *Third National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES III) (9). Dada la elevada carga que suponen las ECV y la tendencia al aumento de los alimentos ultraprocesados en el suministro mundial de alimentos, es esencial esclarecer mejor la relación existente entre el grado de procesado y el riesgo de ECV. En el presente estudio se examina la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la incidencia de ECV y la mortalidad en la cohorte del *Framingham Offspring Study* (FOS).

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO. El *Framingham Heart Study* es un estudio de cohorte prospectivo actualmente en curso en Framingham, Massachusetts (Estados Unidos) (11). En el presente estudio se usaron datos de la segunda generación, la incluida en el FOS, que fue incluida en el estudio en los años 1971 a 1975 (12). Se realizó un examen clínico de los participantes cada 4 años. Se dispuso de datos de seguimiento hasta la exploración número 9 (2011-2014) y de datos de mortalidad hasta el 2017. Se ha publicado anteriormente una información detallada acerca del FOS (13). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El presente estudio fue autorizado por el comité de ética de investigación interno de la Nueva York University.

BASE DE DATOS ANALIZADA. Para los análisis presentados se tomaron como datos iniciales los del examen 5 (1991-1995) ($n = 3712$). Excluimos a los participantes con una ECV preexistente ($n = 363$) y a aquellos en los que faltaban datos de seguimiento respecto a la ECV ($n = 17$). Siguiendo lo establecido en los criterios del *Framingham Heart Study* (14), se excluyó también a los participantes con datos de alimentación no válidos o con un consumo de energía que no fuera plausible ($n = 329$). La base de datos final para el análisis incluyó a un total de 3003 adultos (**figura 1**).

EVALUACIÓN DEL CONSUMO ALIMENTARIO. La dieta en la situación inicial se evaluó por correo con el empleo del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFA) semicuantitativo de Harvard, de 131 elementos, validado (15). Los participantes notificaron la frecuencia de consumo de alimentos específicos en el año anterior, con opciones que iban de < 1 ración al mes a ≥ 6 raciones al día. Durante el examen realizado presencialmente, personal formado para ello revisó el CFA. Se utilizó la base de datos de nutrientes del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para calcular los consumos de nutrientes a partir del consumo descrito en la dieta (15).

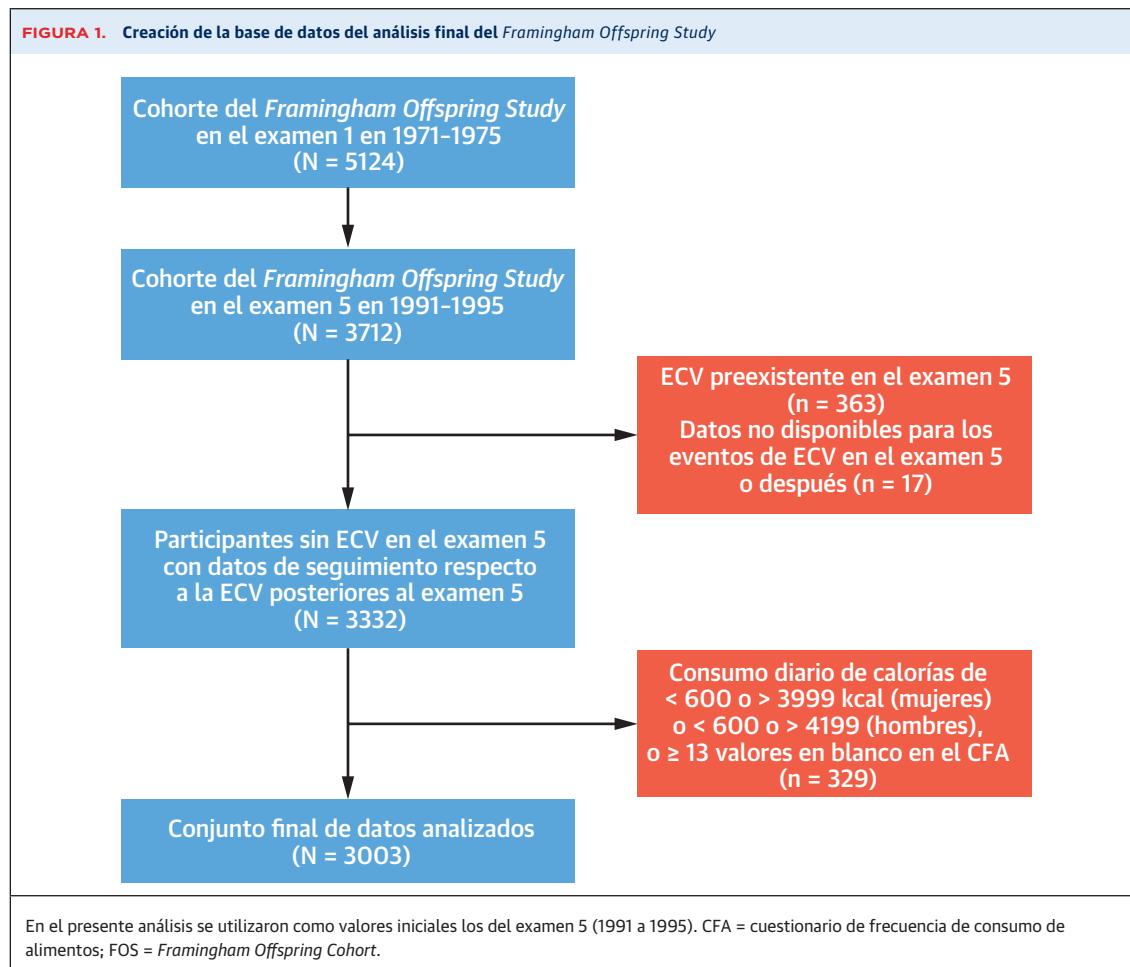
DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN. El marco de referencia NOVA clasifica los alimentos según el grado y fi-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CFA	= cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
DGAI	= <i>Dietary Guidelines for Americans Adherence Index</i>
EC	= enfermedad coronaria
ECV	= enfermedad cardiovascular
FOS	= <i>Framingham Offspring Study</i>
IMC	= índice de masa corporal
NHANES	= <i>National Health and Nutrition Examination Study</i>

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 el *Author Center*.

Original recibido el 25 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 26 de enero de 2021, aceptado el 28 de enero de 2021.



nalidad del procesado industrial que se les aplica (5). Con el empleo del NOVA, se clasificaron los alimentos del CFA en 5 categorías mutuamente excluyentes: 1) “alimentos no procesados o mínimamente procesados”, como los alimentos de origen animal o vegetal frescos, secos o congelados; 2) “ingredientes culinarios procesados”, como azúcar de mesa, aceites, grasas, sal y otros componentes utilizados en las cocinas para la preparación culinaria; 3) “alimentos procesados”, como los pescados y verduras enlatados, el pan simple y los quesos artesanales; y 4) “alimentos ultraprocesados”: formulaciones industriales hechas con pocos o ningún alimento entero sin modificar y producidas con aditivos como aromatizantes y conservantes. Se creó una categoría adicional, 5) “preparados culinarios” como ampliación de la clasificación NOVA para englobar los platos combinados que se indicaban que eran de comida casera o se daba por supuesto que eran caseros debido a la falta de información detallada. Para los alimentos que podían tener diferentes niveles de procesado, se hicieron supuestos basados en el nivel de procesado consumido con más frecuencia en la NHANES de 2001 a 2002 y en la literatura (4,16,17). Para cada par-

ticipante, calculamos el consumo diario (raciones al día) ajustado según la energía de los alimentos de cada nivel de procesado del NOVA, así como el consumo semanal (raciones por semana) ajustado según la energía de grupos específicos de alimentos ultraprocesados (por ejemplo, bebidas azucaradas), utilizando el método de residuos (18). Una ración corresponde, por ejemplo, a 1 lata de bebida gaseosa, 1 taza de cereales de desayuno o 1 onza (28,35 g) de patatas chips. Los valores de consumo de alimentos ultraprocesados ajustados según la energía se clasificaron en quintiles.

DETERMINACIÓN DE LOS CASOS DE ECV. Los datos de resultados clínicos se obtuvieron de los archivos de supervivencia y secuencia de eventos del FOS, que aportan información sobre la incidencia confirmada de eventos de ECV, muertes relacionadas con la ECV y mortalidad total. La información relativa a los eventos de ECV en el seguimiento se obtuvo de las historias clínicas, las exploraciones físicas realizadas en la consulta del estudio, los registros de hospitalización y la comunicación con los médicos de los participantes (19). Los criterios de valo-

ración principales fueron los casos incidentes de ECV dura (muerte coronaria súbita o no súbita, infarto de miocardio y/o ictus mortal/no mortal) y EC dura (muerte coronaria súbita/no súbita e infarto de miocardio). Los criterios de valoración secundarios fueron la ECV total (EC, ictus mortal isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio, embolia cerebral, otras enfermedades cardiovasculares o cerebrales, enfermedad arterial periférica [definida como la claudicación intermitente] e insuficiencia cardíaca congestiva [con o sin hospitalización, diagnosticada mediante la exploración o las anotaciones de los médicos]), la mortalidad por ECV y la mortalidad total. Se identificó un total de 648 casos de ECV incidente, que incluían 251 casos de ECV dura y 163 casos de EC dura. Durante el periodo de seguimiento hubo 713 muertes, entre ellas 108 muertes por ECV.

EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES. **Características demográficas y de estilo de vida.** La edad, la actividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol se basaron en lo indicado por los propios participantes en cada examen, y el nivel de estudios en lo indicado en el examen 2. Se calculó un índice de la actividad física multiplicando el promedio del número de horas diarias de actividad física ligera, moderada o intensa, por los costes metabólicos específicos de la actividad y sumando luego las horas ponderadas (20). Sobre la base de este índice, se clasificó el nivel de actividad física como bajo (< 30), moderado (30 a 33) o alto (> 33) (21). El consumo de alcohol (g/d) se calculó a partir de la frecuencia de consumo descrita por los propios participantes de las raciones estándares de cerveza, vino y cócteles. Se clasificó a los participantes como fumadores actuales, exfumadores (≥ 1 año de abstinencia) o no fumadores.

Medidas antropométricas y clínicas. Personal con la formación adecuada determinó el peso, la altura y el perímetro de cintura en cada examen realizado, utilizando métodos estandarizados (22). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) a partir de la altura y el peso. Los valores de IMC de 25 a 29,9 kg/m² y de ≥ 30 kg/m² se clasificaron como sobrepeso y obesidad, respectivamente (23). La diabetes se definió por una glucemia en ayunas de ≥ 126 mg/dl o por el empleo de insulina o fármacos hipoglucemiantes orales. Se obtuvieron lecturas de la presión arterial realizadas por 2 médicos con el empleo de un esfigmomanómetro, y se tomó para los cálculos el promedio de las dos (24).

Calidad de la dieta. Se evaluó la calidad de la dieta con el empleo del *Dietary Guidelines for Americans Adherence Index* (DGAI) 2010 (25). El DGAI-2010 evalúa el consumo de 14 grupos de alimentos (frutas; verduras de color verde oscuro, hortalizas de color naranja o rojo; otras hortalizas; verduras; otras verduras; cereales; leche;

carne, proteínas y huevos; marisco; frutos secos; legumbres; azúcar; variedad de proteínas; y variedad de frutas y verduras) y 11 opciones saludables o recomendaciones de consumo de nutrientes (cantidad de grasas totales, grasas saturadas, grasas trans, colesterol, sodio, fibra, alcohol; y porcentaje de proteínas magras; leche baja en grasas; cereales integrales; y frutas consumidas como frutas enteras) (26). La puntuación máxima es de 100 y una puntuación alta indica una mayor adherencia a las directrices alimentarias y una dieta de mayor calidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa Stata/SE 15.1 (Stata-Corp, College Station, Texas, Estados Unidos). Evaluamos las características demográficas, alimentarias y clínicas en la situación inicial en el conjunto de la muestra y en los diversos quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados ajustado según la energía (raciones al día). Se analizaron las diferencias entre los distintos quintiles de consumo mediante una regresión lineal sin ajustar para las variables continuas y mediante el estadígrafo de Cochran-Mantel-Haenszel para las variables cualitativas.

Utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox con covariables dependientes del tiempo para determinar la asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados en la situación inicial (raciones al día ajustadas según la energía; variable continua) y el riesgo de eventos incidentes de ECV y/o EC y la mortalidad por ECV durante el seguimiento. Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) (intervalos de confianza [IC] del 95%) con ajuste según la edad y ajuste multivariable, por separado para los eventos de ECV dura, los eventos de EC dura, los eventos de ECV total y la mortalidad por ECV. Definimos como período de seguimiento el intervalo comprendido entre la fecha de la evaluación inicial y la fecha del primer evento de ECV conocido en los casos y entre la situación inicial y la fecha de muerte o de último contacto en los no casos. Se consideró que los participantes quedaban censurados para el análisis si fallecían por causas distintas de la ECV, se perdía su seguimiento o si el evento no se había producido aún en el último examen en el que habían participado.

En todos los análisis multivariados incluimos los posibles factores de confusión por separado en los modelos ajustados para la edad. Las variables se mantenían en el modelo final si la estimación del riesgo cambiaba en > 10% o si teóricamente eran importantes en función de lo indicado en la literatura. Los modelos multivariados se ajustaron respecto a la edad (variable continua), el sexo, el nivel de estudios (≤ 12 años; 13 a 15 años; ≥ 16 años), el tabaquismo, el consumo de alcohol (g/d) y el nivel de actividad física (variable continua). En los casos en los que faltaban datos de covariables, se aplicó una extrapolación de la última observación realizada.

TABLA 1. Distribución de las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte del FOS en la situación inicial (examen 5) (N = 3003); datos totales y estratificados por quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados (r/d)

	Muestra total (n = 3003)	Q1 (n = 601) < 5,3 r/d	Q2 (n = 601) 5,3-6,4 r/d	Q3 (n = 600) 6,5-7,6 r/d	Q4 (n = 601) 7,6-9,5 r/d	Q5 (n = 600) > 9,5 r/d	Valor de p*
Edad, años	53,9 ± 9,6	52,6 ± 9,6	53,7 ± 9,7	53,8 ± 9,6	54,5 ± 9,9	55,1 ± 9,3	< 0,001
Mujeres	55,1	51,9	58,2	56,5	55,6	53,2	0,178
Media de nivel de estudios, años							0,028
≤ 12	39,0	36,3	38,0	37,8	39,5	43,3	
13-15	27,9	29,1	25,9	30,2	29,9	24,6	
≥ 16	33,1	34,5	36,1	32,0	30,6	32,1	
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,3 ± 5,0	26,6 ± 4,5	27,0 ± 4,8	27,1 ± 5,1	27,7 ± 5,3	28,1 ± 5,0	< 0,001
Perímetro de cintura, pulgadas	36,3 ± 5,6	35,7 ± 5,2	35,8 ± 5,5	36,1 ± 5,9	36,7 ± 5,9	37,1 ± 5,5	< 0,001
Tabaquismo							0,262
No han fumado nunca	33,7	34,9	35,4	35,8	33,3	29,2	
Fumadores actuales	19,0	17,8	18,5	19,5	17,8	21,3	
Exfumadores	47,3	47,3	46,1	44,7	48,8	49,5	
Índice de actividad física	34,9 ± 6,2	35,8 ± 6,9	35,2 ± 6,6	34,3 ± 5,5	34,8 ± 6,1	34,2 ± 5,8	< 0,001
Nivel de actividad física							< 0,001
Bajo	16,3	14,8	15,2	17,9	16,2	17,6	
Medio	30,8	26,8	28,9	31,7	30,6	36,0	
Alto	52,9	58,5	55,9	50,3	53,1	46,4	
Diabetes	5,8	4,0	4,0	5,2	9,1	6,7	< 0,001
Hipertensión	19,0	17,1	14,7	17,9	21,8	23,3	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE o a %, salvo que se indique lo contrario. *Los valores de p se calcularon mediante una regresión lineal sin ajustar, utilizando el quintil de consumo de alimentos ultraprocesados como variable ordinal para las variables continuas, y mediante el estadígrafo de Cochran-Mantel-Haenszel para las variables cualitativas.

FOS = Framingham Offspring Study; r/d = raciones al día.

Evaluamos las posibles interacciones multiplicativas entre el consumo de alimentos ultraprocesados y el sexo, la edad, el tabaquismo y el IMC, respectivamente, con un nivel de alfa de 0,10.

Repetimos los modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariados con un ajuste adicional para las siguientes variables: 1) consumo total de energía; 2) calidad de la dieta definida por el DGAI-2010; 3) perímetro de cintura (variable a lo largo del tiempo); 4) IMC (variable a lo largo del tiempo); 5) presión arterial sistólica media (variable a lo largo del tiempo); 6) tratamiento para la hipertensión (variable a lo largo del tiempo); 7) medicación hipolipemiante (variable a lo largo del tiempo); y 8) consumo inicial de los niveles de procesado NOVA restantes (raciones al día). También evaluamos la asociación multivariada entre el consumo en la situación inicial (raciones por semana) de alimentos ultraprocesados específicos (pan; dulces y postres; carnes ultraprocesadas; tentempiés salados; bebidas azucaradas; bebidas sin alcohol bajas en calorías; comida rápida (*fast food*); cereales de desayuno; yogures y otros alimentos ultraprocesados [productos no lácteos para blanquear el café, margarina, licores y salsa de chili]) y el riesgo de ECV y de EC.

En los análisis secundarios exploramos la asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados y la mortalidad total, así como la asociación entre el consumo inicial de alimentos mínimamente procesados, ingredientes culinarios procesados, alimentos procesados y prepara-

ciones culinarias, respectivamente, y cada una de las variables de valoración de los resultados de ECV. El supuesto de riesgos proporcionales de Cox se puso a prueba mediante: 1) la interacción del tiempo con las covariables; y 2) una prueba de Grambsch-Therneau de los residuos de Schoenfeld escalados.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

En la situación inicial, los participantes eran de mediana edad (media de edad: 53,5 años) y tenían sobrepeso (media de IMC: 27,3 kg/m²); un 55,1% eran mujeres y la mayoría indicaban un nivel elevado de actividad física (52,9%) (tabla 1). Una tercera parte tenían 16 años o más de estudios (33,1%) y dos terceras partes eran exfumadoras (47,3%) o fumadores actuales (19,0%). Los valores medios de edad, IMC y perímetro de cintura aumentaron en los diversos quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados (p para la tendencia <0,001). En cambio, un mayor consumo de alimentos ultraprocesados mostró una asociación inversa con la actividad física (p para la tendencia < 0,001) y con el nivel de estudios (p = 0,028). En total, un 5,8% y un 19,0% de los participantes tenían diabetes e hipertensión, respectivamente, y la prevalencia fue mayor en los participantes con un consumo de alimentos ultraprocesados elevado en comparación con los que tenían un consumo bajo (quintil 5 frente a quintil 1; p < 0,001).

TABLA 2. Características de la dieta en la cohorte del FOS en la situación inicial (examen 5) (N = 3003); datos totales y estratificados por quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados (r/d)

	Muestra total (n = 3003)	Q1 (n = 601) < 5,3 r/d	Q2 (n = 601) 5,3-6,4 r/d	Q3 (n = 600) 6,5-7,6 r/d	Q4 (n = 601) 7,6-9,5 r/d	Q5 (n = 600) > 9,5 r/d	p para la tendencia*
Energía total, kcal	1875,9 ± 625,0	2116,8 ± 585,0	1766,1 ± 583,6	1714,3 ± 608,1	1776,5 ± 610,9	2005,7 ± 638,1	0,008
Consumo/nivel de procesado, r/d†							
Alimentos mínimamente procesados ‡	11,3 ± 3,6	12,9 ± 4,3	11,3 ± 3,2	11,1 ± 3,2	10,7 ± 3,3	10,3 ± 3,5	< 0,001
Ingredientes culinarios procesados§	1,6 ± 1,4	1,9 ± 1,7	1,7 ± 1,5	1,6 ± 1,3	1,4 ± 1,2	1,3 ± 1,3	< 0,001
Preparaciones culinarias¶	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	< 0,001
Alimentos procesados	2,0 ± 1,3	2,3 ± 1,7	2,0 ± 1,2	1,9 ± 1,2	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,1	< 0,001
Alimentos ultraprocesados#	7,5 ± 2,9	4,0 ± 1,2	5,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3	8,5 ± 0,5	11,9 ± 2,3	< 0,001
% de energía procedente de							
Hidratos de carbono	50,9 ± 8,4	50,6 ± 8,8	51,1 ± 7,8	51,3 ± 7,8	51,2 ± 8,8	50,4 ± 8,6	0,861
Sacarosa	9,8 ± 4,1	9,1 ± 3,3	9,8 ± 3,5	10,0 ± 4,0	10,1 ± 4,8	10,0 ± 4,4	< 0,001
Fructosa	5,4 ± 2,8	5,6 ± 2,7	5,6 ± 2,7	5,6 ± 2,6	5,4 ± 2,9	4,9 ± 2,9	< 0,001
Proteína	16,8 ± 3,3	17,5 ± 3,6	17,3 ± 3,3	16,9 ± 3,2	16,5 ± 3,3	15,8 ± 3,1	< 0,001
Grasas totales	30,1 ± 6,3	28,7 ± 6,6	29,5 ± 5,9	29,9 ± 5,8	30,2 ± 6,4	32,0 ± 6,5	< 0,001
Grasas saturadas	10,5 ± 2,9	10,2 ± 3,1	10,4 ± 2,9	10,4 ± 2,6	10,4 ± 2,8	11,0 ± 2,9	< 0,001
Grasas monoinsaturadas	11,1 ± 2,6	10,5 ± 2,7	10,8 ± 2,4	11,0 ± 2,4	11,2 ± 2,6	12,0 ± 2,7	< 0,001
Grasas poliinsaturadas	5,8 ± 1,6	5,4 ± 1,6	5,6 ± 1,4	5,8 ± 1,6	6,0 ± 1,8	6,3 ± 1,7	< 0,001
Grasas trans	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,9	< 0,001
Fibra, g/1000 kcal	10,3 ± 3,3	10,7 ± 4,0	10,5 ± 3,4	10,3 ± 3,0	10,0 ± 3,1	9,9 ± 3,0	< 0,001
Sodio, min/1000 kcal	1153,2 ± 232,4	1095,9 ± 231,1	1124,4 ± 220,8	1143,5 ± 212,2	1182,0 ± 236,3	1220,2 ± 240,5	< 0,001
Alcohol, g/d	10,2 ± 15,2	12,8 ± 17,0	10,1 ± 14,3	9,4 ± 13,8	9,9 ± 15,3	8,9 ± 15,0	< 0,001
DGAI-2010**	59,8 ± 11,5	63,2 ± 11,8	61,3 ± 11,1	59,5 ± 10,9	58,4 ± 11,0	56,8 ± 11,4	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE. *Valor de p para la tendencia calculado mediante una regresión lineal sin ajustar, utilizando los quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados como variable ordinal.† Las raciones/día están ajustadas respecto a la energía con el empleo del método de los residuos. Una ración corresponde, por ejemplo, a 1 lata de bebida gaseosa, 1 taza de cereales de desayuno o 1 onza (28,35 g) de patatas chips.‡ Frutas, zumo de fruta (suponiendo un 100% de zumo), verduras, raíces y tubérculos, leche descremada y entera, huevos, pescado y marisco (excluido el envasado), carne no procesada, aves de corral, arroz blanco e integral, pasta, avena, germen de trigo, otros cereales, cereales de desayuno sin azúcares sal, ni otros aditivos añadidos, frutos secos (suponiendo un procesado mínimo), legumbres, café, té.§ Nata, crema de leche, mantequilla, aceite y vinagre, azúcar (añadido a las bebidas por el participante), sal de mesa.¶ Pasteles, galletas, tartas y panecillos dulces caseros; sopas (suponiendo que sean caseras); alimentos fritos en casa; salsas (suponiendo que sean caseras); platos mixtos suponiendo que sean caseros.|| Queso (incluido el requesón, el queso fresco y otros quesos), atún en lata, tofu, beicon, mermeladas/jaleas, mantequilla de cacahuete, mayonesa, mostaza, cerveza, vino tinto y blanco, cereales para el desayuno sin más aditivos que el azúcar y la sal.# Productos no lácteos para blanquear el café, helados, sorbetes/leche helada, margarina, salsa de chile rojo, perritos calientes, hamburguesas, carnes procesadas, cereales fríos para el desayuno, galletas, pasteles y panecillos dulces horneados comercialmente, donuts, brownies, panes, magdalenas inglesas/bollos, magdalenas/galletas, crepes/gofres, patatas fritas, patatas chips, galletas saladas, pizza, bebidas con gas azucaradas y bajas en calorías, ponche/limonada, licor, chocolate, barras de caramelo, caramelos sin chocolate, palomitas de maíz, comida frita fuera de casa, bocadillos de carne, yogur. ** 2010 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index (variable continua, rango de 0 a 100); las puntuaciones más altas indican una mayor calidad de la dieta.

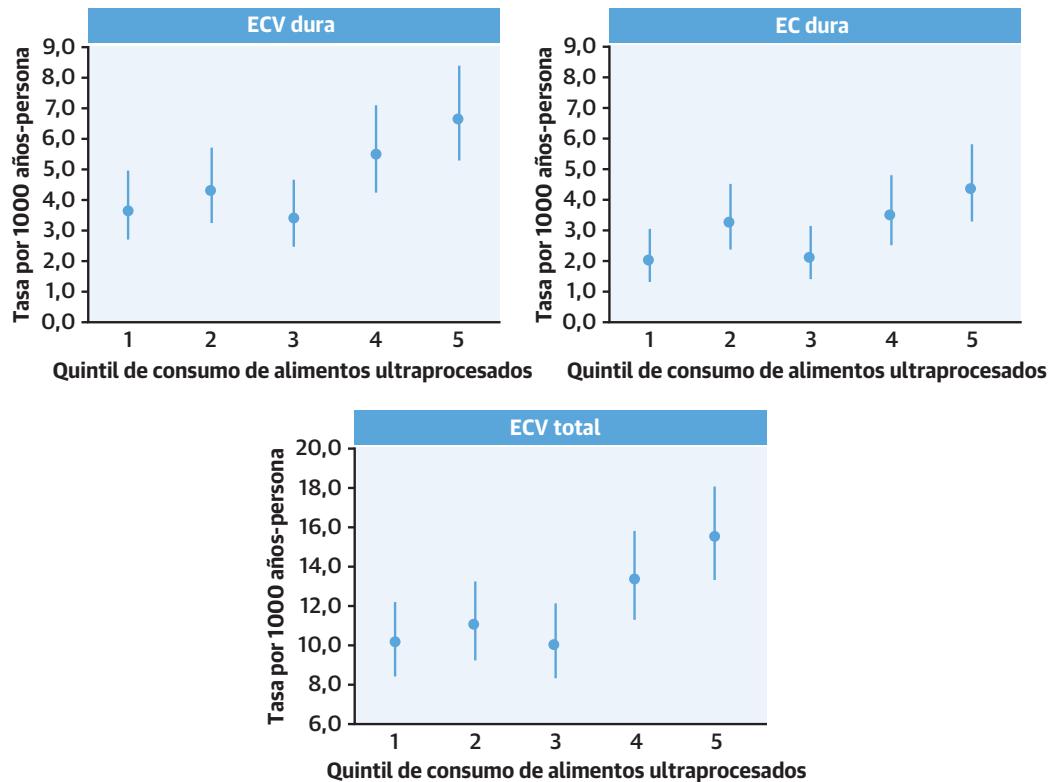
DGAI-2010 = Dietary Guidelines Adherence Score 2010; otras abreviaturas como en la tabla 1.

En la **tabla 2** se muestran las características de alimentación de la muestra analizada, en la situación inicial. El consumo medio de alimentos ultraprocesados fue de entre 4,0 raciones al día en el quintil inferior y 11,9 raciones al día en el quintil superior. Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un consumo superior de grasas (totales, monoinsaturadas, poliinsaturadas y trans; p para la tendencia < 0,001), un mayor consumo de sodio (p para la tendencia < 0,001), un menor consumo de proteínas, fibra y alcohol (p para la tendencia < 0,001) y una menor calidad de la dieta según lo indicado por la puntuación del DGAI-2010 (p para la tendencia < 0,001). El consumo de hidratos de carbono fue similar en los diversos quintiles (p para la tendencia = 0,861); sin embargo, el consumo de sacarosa aumentó con el mayor consumo de alimentos ultraprocesados (p para la tendencia < 0,001).

ASOCIACIONES ENTRE EL CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. Durante una media de seguimiento de 18,0 años (53.933,3 años-persona), hubo un total de 648 eventos incidentes de ECV, incluidos 251 casos de ECV dura y 163 casos de EC dura. En comparación con los participantes que consumían la cantidad más baja de alimentos ultraprocesados, los que tenían un consumo máximo presentaron unas tasas de incidencia por 1000 años-persona superiores de eventos de ECV dura (3,36 frente a 6,64) y de EC dura (2,00 frente a 4,36) (**figura 2**).

Tras introducir un control respecto a edad, sexo, nivel de estudios, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física, un aumento de 1 desviación estándar en el consumo de alimentos ultraprocesados (2,9 raciones) se asociaba a un aumento del 22% y el 30% en el riesgo de ECV dura y de EC dura, respectivamente (**ilustración central**).

FIGURA 2. Tasas de eventos incidentes de las variables de ECV dura, EC dura y ECV total, según el quintil de consumo de alimentos ultraprocesados, en la cohorte del estudio FOS



Tasas de incidencia de las variables de valoración de enfermedad cardiovascular dura (ECV, n = 251), enfermedad coronaria dura (EC, n = 163) y ECV total (n = 648) según el quintil de consumo de alimentos ultraprocesados en la cohorte del *Framingham Offspring Study* (FOS) (N = 3003). Los gráficos muestran las tasas por 1000 años-persona y los intervalos de confianza del 95%. Media de consumo de alimentos ultraprocesados: quintil 1 = 4,0 raciones al día, quintil 2 = 5,9 raciones al día, quintil 3 = 7,0 raciones al día, quintil 4 = 8,5 raciones al día, quintil 5 = 11,9 raciones al día.

Cada ración adicional de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento de un 7% en el riesgo de eventos de ECV dura (HR: 1,07; IC del 95%: 1,03 a 1,12) y a un aumento del 9% en el riesgo de eventos de EC dura (HR: 1,09; IC del 95%: 1,10 a 3,28) en los modelos con ajuste multivariable (tabla 3). La aplicación de un ajuste adicional respecto al consumo total de energía, la calidad de la dieta, el perímetro de cintura, el IMC, la presión arterial sistólica y el tratamiento actual para la hipertensión o el uso de medicación hipolipemiante no modificó de manera relevante las asociaciones entre el consumo de alimentos ultraprocesados y los resultados clínicos de ECV. De igual modo, un ajuste adicional respecto al consumo de todos los niveles de procesado de NOVA no modificó los resultados presentados. No se identificaron interacciones estadísticamente significativas.

ANÁLISIS SECUNDARIOS. Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del riesgo de ECV totales (HR con ajuste multivariable: 1,05; IC del 95%: 1,02 a 1,08) y del riesgo de mortalidad por ECV (HR con ajuste multivariable: 1,09; IC del 95%: 1,02

a 1,16), pero no del de mortalidad total (HR con ajuste multivariable: 1,01; IC del 95%: 0,99 a 1,04). La media de seguimiento en los análisis de la mortalidad fue de 20,2 años (60.598,7 años-persona).

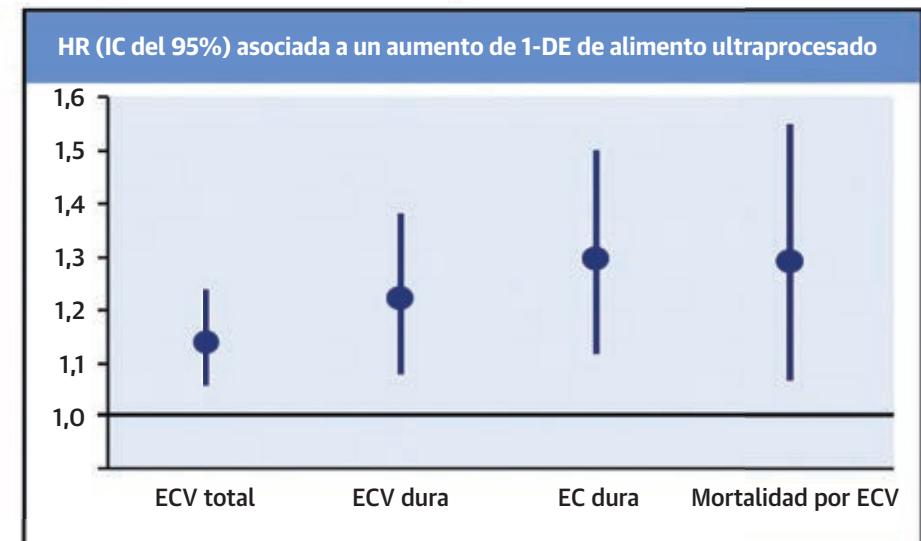
El consumo de pan se asoció a un aumento del riesgo de eventos incidentes de ECV dura, EC dura y ECV total, mientras que el consumo de carne ultraprocesada se asoció a un aumento del riesgo de la ECV dura y la ECV total pero no de la EC dura (tabla 4). Los tentempiés salados se asociaron a un aumento del riesgo de eventos incidentes de ECV dura y de EC dura, pero no de la ECV total, mientras que el consumo de bebidas gaseosas bajas en calorías se asoció a un aumento del riesgo de las ECV totales. En cambio, el consumo de cereales de desayuno se asoció a una disminución del riesgo de ECV total. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas por lo que respecta a las bebidas azucaradas, los yogures, los dulces y postes, la comida rápida y otros alimentos ultraprocesados en los modelos con ajuste multivariable.

Cada ración diaria adicional de alimentos mínimamente procesados se asoció a un riesgo un 3% inferior de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consumo de alimentos ultraprocesados e incidencia de enfermedad cardiovascular y de mortalidad en la cohorte del *Framingham Offspring Study*

Alimentos ultraprocesados

Formulaciones industriales elaboradas con una cantidad mínima o nula de alimentos integrales y preparados a base de substancias extraídas de alimentos o sintetizadas en laboratorios, como colorantes, aromatizantes y conservantes



Juul, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1520-31.

Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados mostró una asociación significativa con una mayor incidencia de ECV y con la mortalidad en el *Framingham Offspring Study* (N = 3003; media de período de seguimiento: 18,0/20,2 años). El gráfico muestra el aumento de la incidencia de ECV y de la mortalidad que se asocia a un incremento de 1 DE en el consumo de alimentos ultraprocesados (2,9 raciones). EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio.

eventos incidentes de ECV total en los modelos ajustados respecto a la edad (HR: 0,97; IC del 95%: 0,95 a 0,99) pero la asociación no fue estadísticamente significativa en los modelos de ajuste multivariante (HR: 0,98; IC del 95%: 0,96 a 1,01) (datos no presentados). Los demás niveles de procesado de los alimentos no se asociaron a los resultados de ECV en los modelos con ajuste respecto a la edad o ajuste multivariante.

DISCUSIÓN

En esta amplia cohorte prospectiva de individuos adultos caucásicos, cada ración diaria adicional de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del 7%, 9% y 5% del riesgo de eventos incidentes de ECV dura, EC dura y ECV total, respectivamente, y a un aumento del 9% en la mortalidad por ECV.

TABLA 3. Asociaciones entre el consumo de alimentos ultraprocesados y los eventos incidentes de ECV dura (n = 251), EC dura (n = 163), ECV total (n = 648) y mortalidad por ECV (n = 108), cohorte del FOS

	Alimentos ultraprocesados (r/d)*				
	Ajustado para la edad	Con ajuste multivariable†	Multivariable + E total ‡	Multivariable + DGAI-2010§	Multivariable + PC¶
ECV dura	1,08 (1,04-1,12)	1,07 (1,03-1,12)	1,07 (1,03-1,12)	1,06 (1,02-1,11)	1,06 (1,02-1,11)
EC dura	1,09 (1,04-1,14)	1,09 (1,04-1,15)	1,10 (1,04-1,15)	1,09 (1,03-1,15)	1,09 (1,03-1,14)
ECV total	1,04 (1,02-1,07)	1,05 (1,02-1,08)	1,05 (1,02-1,08)	1,04 (1,01-1,07)	1,04 (1,01-1,07)
Mortalidad por ECV	1,07 (1,01-1,14)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza del 95%). Todos los valores son estadísticamente significativos con un valor de $p \leq 0,05$. Extrapolación de la última observación realizada en caso de falta de datos de covariables. *Las raciones/día se han ajustado respecto a la energía con el método de los residuos. Los alimentos ultraprocesados incluyen lo siguiente: productos no lácteos para blanquear el café, helados, sorbetes/leche helada, margarina, salsa de chile rojo, perritos calientes, hamburguesas, carnes procesadas, cereales fríos para el desayuno, galletas, pasteles y panecillos dulces horneados comercialmente, donuts, brownies, panes, magdalenas inglesas/bollos, magdalenas/galletas, crepes/gofres, patatas fritas, patatas chips, galletas saladas, pizza, bebidas sin gas azucaradas y bajas en calorías, ponche/limonada, licor, chocolate, barras de caramelo, caramelos sin chocolate, palomitas de maíz, comida frita fuera de casa, bocadillos de carne, yogur.† Ajustado respecto a la edad (variable continua), el sexo, el nivel de estudios (clasificado como de 12 años o menos, 13 a 15 años y 16 años o más), el tabaquismo (no ha fumado nunca, fumador actual, exfumador), el consumo de alcohol (g/d) y la actividad física (variable continua) como covariables dependientes del tiempo.‡ Ajustado respecto a las covariables del modelo A + consumo total de energía en la situación inicial.§ Ajustado respecto a las covariables del modelo A + calidad de la dieta definida según el DGAI-2010.¶ Ajustado respecto a las covariables del modelo A + perímetro de cintura.

ECV = enfermedad cardiovascular; EC = enfermedad coronaria; PC = perímetro de cintura; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

Nuestros resultados son coherentes con los de la cohorte del estudio NutriNet-Santé francés (N = 105.159), en la que se observó que cada 10% de incremento el peso de alimentos ultraprocesados en la dieta se asociaba a un aumento del 12%, 13% y 11% en las tasas de ECV total, EC y enfermedad cerebrovascular, respectivamente (10). Nuestros resultados concuerdan también con los de estudios previos que han indicado que los patrones de alimentación saludable con menos alimentos ultraprocesados se

asocian a un riesgo cardiovascular inferior (27,28), y con la evidencia epidemiológica que relaciona los alimentos ultraprocesados con la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (8). A diferencia de lo señalado en estudios previos (9,29-31), no observamos una asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados y la mortalidad total. El consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a una mayor mortalidad total, pero no a la mortalidad por ECV en la encuesta NHANES III (9), y se observó también una asociación con una mayor mortalidad total en 3 cohortes de Europa (29-31). La discrepancia en los resultados de los estudios puede deberse a diferencias en factores metodológicos, como la exactitud de la determinación de la mortalidad de causas específicas (32); la evaluación del consumo de alimentos ultraprocesados, así como de las cantidades y tipos de alimentos ultraprocesados consumidos en las poblaciones de los estudios; las características sociodemográficas, culturales y de estilo de vida de las poblaciones de los estudios; y la duración del seguimiento.

Hay varios mecanismos biológicos que pueden explicar las asociaciones observadas entre los alimentos ultraprocesados y la ECV (**figura 3**). La evidencia experimental existente sugiere que los alimentos ultraprocesados pueden contribuir a producir un mayor consumo de energía y un aumento de peso (33), lo cual podría deberse a su alta densidad energética y su bajo poder saciante (34). Sin embargo, las asociaciones entre el consumo de alimentos ultraprocesados y el riesgo de ECV continuaron siendo robustas cuando se introdujo un ajuste respecto al consumo total de energía, el perímetro de cintura y el IMC, lo cual sugiere la existencia de otras vías biológicas adicionales. En general, los alimentos ultraprocesados tienen un alto contenido de grasas trans y de sodio, y un bajo contenido de potasio y fibra en la dieta (35), características estas que se asocian a la ECV y a la EC (36). El consumo excesivo de azú-

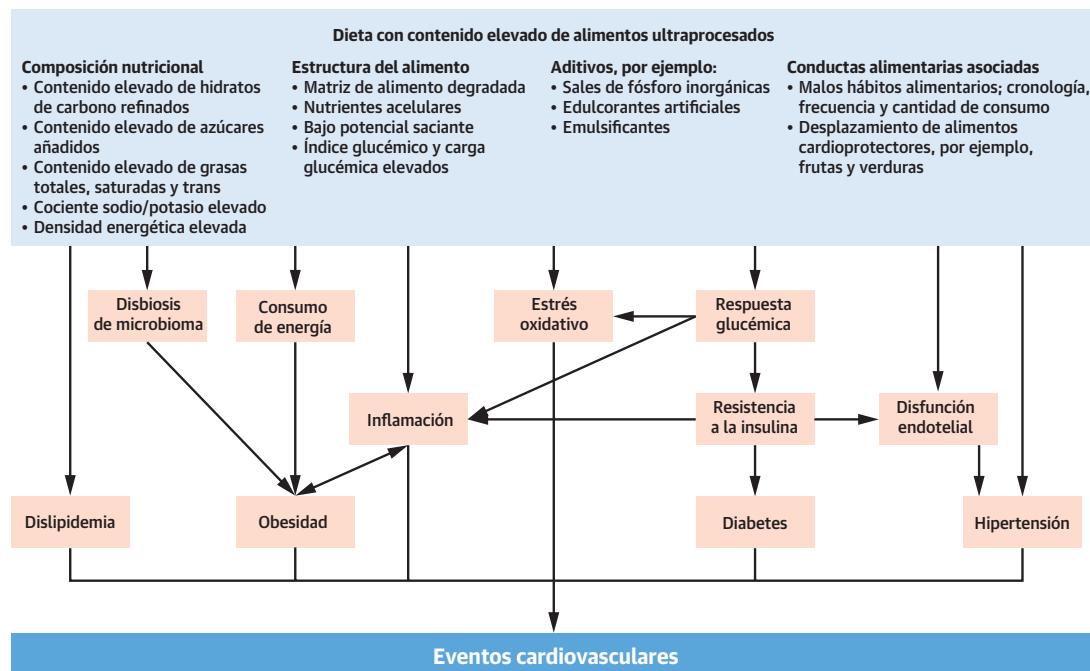
TABLA 4. Asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados específicos (raciones/semana) en relación con los eventos incidentes de ECV dura (n = 251), la EC dura (n = 163) y la ECV total (n = 648)

	ECV dura (n = 251)	EC dura (n = 163)	ECV total (n = 648)
Pan*	1,02 (1,01-1,04)	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (1,01-1,02)
Dulces y postres†	1,00 (0,98-1,01)	0,99 (0,97-1,01)	1,00 (0,99-1,01)
Carnes ultraprocesadas‡	1,05 (1,01-1,09)	1,04 (0,99-1,10)	1,05 (1,02-1,08)
Tentempiés salados§	1,02 (1,00-1,03)	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (1,00-1,02)
Bebidas azucaradas¶	1,01 (0,98-1,03)	1,01 (0,99-1,04)	1,00 (0,98-1,02)
Bebidas sin alcohol bajas en calorías	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (1,00-1,02)
Comida rápida#	0,98 (0,92-1,05)	1,00 (0,93-1,08)	1,03 (0,99-1,07)
Cereales de desayuno**	0,95 (0,90-1,01)	0,98 (0,92-1,05)	0,96 (0,93-1,00)
Yogur	1,02 (0,95-1,09)	1,06 (0,98-1,14)	0,98 (0,93-1,03)
Otros alimentos ultraprocesados††	1,00 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza del 95%). Los modelos se han ajustado respecto a la edad (variable continua), el sexo, el nivel de estudios (clasificado como de 12 años o menos, 13 a 15 años y 16 años o más), el tabaquismo (no ha fumado nunca, fumador actual, exfumador), el consumo de alcohol (g/d) y la actividad física (variable continua) como covariables dependientes del tiempo. En los casos en los que faltaban datos, se aplicó una extrapolación de la última observación realizada. Se indica en negrita la significación estadística con un valor de $p \leq 0,05$. *Incluye el pan blanco y el integral, así como las magdalenas inglesas/bollos.† Incluye los panecillos dulces ya preparados, tartas, galletas, donuts, brownies, crepes/gofres, magdalenas/galletas, helados, sorbetes/helados, barras de caramelo, chocolate y caramelos sin chocolate.‡ Incluye las carnes procesadas (por ejemplo, salchichas, mortadela, salami), perritos calientes y bocadillos de carne.§ Incluye las patatas chips, galletas saladas y palomitas de maíz.¶ Incluye las bebidas con gas de cola o sin cola con azúcar, los refrescos, la limonada y otras bebidas fruta sin gas.|| Incluye las bebidas con gas de cola o sin cola bajas en calorías (con/sin cafeína). # Incluye la pizza, hamburguesas, patatas fritas y comida frita fuera de casa. **Incluye los cereales para el desayuno que contienen aditivos como aromatizantes, colorantes y conservantes no utilizados en la cocina doméstica. †† Incluye los productos para blanquear el café no lácteos, la margarina, el licor y la salsa de chile.

Abreviaturas como en la **tabla 3**.

FIGURA 3. Posibles mecanismos biológicos que subyacen en la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la ECV



Los mecanismos fundamentales son la modificación de las concentraciones de lípidos en suero y de la respuesta glucémica, la resistencia a la insulina, la modificación de la microbiota intestinal y de las interacciones entre huésped y microbiota, la obesidad, la inflamación, el estrés oxidativo y la hipertensión. Las flechas indican la estimulación de una vía. ECV = enfermedad cardiovascular.

car procedente de alimentos ultraprocesados, en especial las bebidas azucaradas, se asocia a factores de riesgo para la ECV, como la obesidad, la hipertensión y la diabetes tipo 2 (37). Es posible que el riesgo de ECV asociado a los alimentos ultraprocesados sea atribuible en parte a un menor consumo de alimentos mínimamente procesados cardio-protectores, como frutas, verduras, frutos secos, pescado, cereales integrales y legumbres (36). No obstante, un ajuste respecto a la calidad de la dieta no modificó las asociaciones observadas entre los alimentos ultraprocesados y los resultados de ECV en el presente estudio.

A parte de la composición de nutrientes, el procesado modifica la estructura física de la matriz de los alimentos y ello puede alterar la biodisponibilidad de los nutrientes, la cinética de su absorción y el perfil de la microbiota del intestino (7,38,39). La elevada proporción de nutrientes acelulares presente en los alimentos ultraprocesados y la consiguiente alta disponibilidad de nutrientes en el intestino delgado pueden fomentar una microbiota intestinal inflamatoria que se asocia a trastornos cardio-metabólicos (38,39). Los aditivos presentes en los alimentos ultraprocesados, incluidos los edulcorantes artificiales (40) y los emulsificantes (41), pueden alterar la integridad de la microbiota intestinal, fomentando con ello un estado proinflamatorio y una disregulación meta-

bólica. El edulcorante bajo en calorías sucralosa puede reducir también la sensibilidad a la insulina al deteriorar las vías de regulación que conectan el intestino con el cerebro (42). Otros aditivos de los alimentos ultraprocesados, como las sales de fosfato inorgánicas, pueden fomentar la calcificación arterial, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (43).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El presente estudio tiene algunas limitaciones que es preciso señalar. Aunque el CFA de Harvard se utiliza ampliamente y ha sido validado en poblaciones de los Estados Unidos (15), la evaluación de la dieta comporta de manera inherente un error de medición (44). Habitualmente el error en la medición de la dieta atenúa las asociaciones reales (44,45). No obstante, el consumo de alimentos ajustado respecto a la energía, tal como se usó en el presente análisis, se ve menos afectado por el error de medición como consecuencia de la cancelación de los errores correlacionados que se dan en los datos de consumo de energía y de alimentos (45). Además, nuestra estrategia de análisis aprovecha la capacidad del CFA de establecer un orden de los individuos en función de su consumo de alimentos relativo (45).

No puede descartarse una sobre o infraestimación del consumo de alimentos ultraprocesados como conse-

cuencia de una clasificación errónea de los componentes del CFA, que caso de darse podrían haber atenuado o acentuado las asociaciones observadas. Sin embargo, los errores de clasificación serían probablemente aleatorios, y ello haría que las asociaciones tuvieran un sesgo tendente a una relación nula. Con objeto de reducir al mínimo los errores de clasificación, basamos nuestros supuestos respecto al nivel de procesado de los elementos del CFA en la literatura actual y en los datos relativos al consumo actual en individuos adultos en la encuesta NHANES 2001-2002 que tuvo unas características demográficas similares a las de la cohorte del FOS. Dado el diseño observacional del estudio, no es posible establecer una causalidad y no puede descartarse la existencia de factores de confusión no controlados debidos a factores de estilo de vida no evaluados. No obstante, los amplios datos relativos a variables de estilo de vida, clínicas y demográficas que se obtuvieron en el estudio FOS permitieron aplicar un ajuste para múltiples posibles factores de confusión. Dado el número limitado de eventos de EC y el consiguiente bajo poder estadístico de esos análisis, las estimaciones del riesgo de EC y de mortalidad por ECV tuvieron unos intervalos de confianza amplios y deben interpretarse con precaución. Puesto que carecemos de datos respecto a la mortalidad por causas específicas, aparte de la ECV y el cáncer, no pudimos examinar con mayor profundidad la ausencia de asociación entre los alimentos ultraprocesados y la mortalidad total en el estudio FOS. Por último, los participantes del estudio FOS son principalmente caucásicos y tienen unos niveles de estudios y unos ingresos económicos superiores a los de la población general de los Estados Unidos, lo cual limita la posibilidad de generalización de nuestros resultados.

PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO. Los puntos fuertes importantes del presente estudio son su diseño de estudio prospectivo y su seguimiento prolongado de casi 2 décadas. Los participantes en el estudio no tenían ECV en la situación inicial, y ello reduce el riesgo de modificación de la dieta en respuesta a la enfermedad. Los datos relativos a los factores alimentarios, antropométricos y de otro tipo fueron obtenidos por personal adecuadamente formado, con el empleo de cuestionarios y protocolos validados. Los resultados de ECV fueron extraídos de las historias clínicas y los informes anatopatológicos por un panel de expertos, lo cual reduce el riesgo de errores de clasificación. Otro punto fuerte clave de nuestro estudio es la determinación del nivel de procesado de los alimentos con el empleo de unos criterios estandarizados y objetivos. La clasificación NOVA es un nuevo indicador de la calidad de la dieta y de los patrones de alimentación saludables. A diferencia de los parámetros de medida tradicionales centrados en los nutrientes, el

marco NOVA tiene en cuenta la calidad global de los alimentos. Desde una perspectiva de salud pública, la clasificación NOVA tiene ciertas ventajas, por cuanto la evidencia procede de estudios que determinan el consumo de alimentos y no de nutrientes. Por consiguiente, esa evidencia puede trasladarse directamente a la política alimentaria y la orientación sobre la dieta. Las recomendaciones de limitar el consumo de alimentos ultraprocesados pueden ser más fáciles de aplicar para el público que las recomendaciones sobre nutrientes específicos.

CONSECUENCIAS. Aunque las asociaciones observadas tendrán que ser estudiadas en poblaciones étnicamente diversas y en otros contextos, nuestro estudio tiene posibles consecuencias para la prevención cardiovascular. Desde una perspectiva de salud pública, nuestro estudio sugiere la necesidad de aumentar los esfuerzos por aplicar estrategias de ámbito poblacional. Estas estrategias pueden incluir medidas fiscales, como los impuestos sobre las bebidas azucaradas y otros alimentos ultraprocesados, y recomendaciones respecto al nivel de procesado en las directrices nacionales sobre la alimentación. Otra estrategia prometedora es la de exigir un etiquetado frontal de advertencia en los envoltorios de los alimentos ultraprocesados (46). Es importante señalar que deben diseñarse políticas que aumenten simultáneamente la disponibilidad, accesibilidad y precio asequible de alimentos nutritivos mínimamente procesados, en especial en las poblaciones más desfavorecidas.

Desde una perspectiva de práctica clínica, nuestros resultados respaldan lo indicado en la guía del *American College of Cardiology* y *American Heart Association* sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que recomienda reducir al mínimo el consumo de carnes rojas procesadas y de hidratos de carbono refinados (2). Nuestro estudio amplía la base de evidencia existente, al identificar la importancia clínica de una gama más amplia de alimentos ultraprocesados. Los médicos clínicos desempeñan un papel clave para aportar a los pacientes una guía de nutrición basada en la evidencia (47). Dada la comodidad, omnipresencia y precio asequible de los alimentos ultraprocesados, es necesario un asesoramiento nutricional cuidadoso para diseñar dietas individualizadas, cardiosaludables y centradas en el paciente.

CONCLUSIONES

En este amplio estudio prospectivo de base poblacional, realizado en hombres y mujeres, el consumo de una amplia variedad de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Esta relación fue uniforme en ambos

sexos y en los distintos grupos de edad. Nuestro estudio respalda el empleo de un asesoramiento nutricional y una promoción de salud pública de patrones de alimentación cardiosaludables que reduzcan al mínimo el consumo de alimentos ultraprocesados.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a la Dra. Euridice Martinez Steele por su orientación en la clasificación de los datos de alimentación según el marco NOVA.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los análisis presentados no contaron con financiación. El *Framingham Heart Study* es realizado y financiado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) en colaboración con la Boston University (contrato número N01-HC-25195). La financiación para las bases de datos del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de Framingham fue proporcionada por el contrato de ARS número 53-3k06-5-10, y los acuerdos de ARS números 58-1950-9-001, 58-1950-4-401 y 58-1950-7-707. Este manuscrito no se preparó en colaboración con los investigadores del *Framingham Heart Study* y no refleja necesariamente las opiniones o puntos de vista del *Framingham Heart Study*, la *Boston University* o el *NHLBI*. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Niyati Parekh, School of Global Public Health, New York University, 715-719 Broadway, Room 1220, New York, New York 10012, Estados Unidos. Correo electrónico: niyati.parekh@nyu.edu. Twitter: @JuulFilippa, @georgeta, @Niyatiparekh5.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asocia a un mayor riesgo de eventos cardíacos, de manera independiente del consumo de energía y de la adiposidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: En futuros estudios deberá evaluarse la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la enfermedad cardiovascular en poblaciones étnicamente diversas, con objeto de elaborar intervenciones culturalmente apropiadas para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-232.
3. Monteiro CA, Moura JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev* 2013;14 Suppl 2:21-8.
4. Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML, Moura JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultraprocessed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e009892.
5. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultraprocessed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* 2019;22:936-41.
6. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
7. Fardet A, Rock E, Bassama J, et al. Current food classifications in epidemiological studies do not enable solid nutritional recommendations for preventing diet-related chronic diseases: the impact of food processing. *Adv Nutr* 2015;6:629-38.
8. Chen X, Zhang Z, Yang H, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J* 2020;19:86.
9. Kim H, Hu EA, Rebholz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). *Public Health Nutr* 2019;22:1777-85.
10. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultraprocessed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Sante). *BMJ* 2019;365:i1451.
11. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951;41:279-81.
12. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 1979;110: 281-90.
13. Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, McNamara PM, Castelli WP. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Prev Med* 1975;4:518-25.
14. McKeown NM, Troy LM, Jacques PF, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Fox CS. Whole-and refined-grain intakes are differentially associated with abdominal visceral and subcutaneous adiposity in healthy adults: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1165-71.
15. 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; discussion 27-36.
16. Zipf G, Chiappa M, Porter K. National health and nutrition examination survey: plan of operations, 1999-2010. *Vital Health Stat* 2013;56:1-37.
17. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370-8.
18. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
19. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
20. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1979;139:857-61.
21. Jonker JT, De Laet C, Franco OH, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder WJ. Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2006;29:38-43.
22. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Press, 1988.
23. WHO. Obesity and overweight: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed August 4, 2020.

24. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.

25. Troy LM, Jacques PF. Diets that follow the 2010 Dietary Guidelines for Americans (DGA) are associated with higher intakes of nutrients of concern. *FASEB J* 2012;26(S1):267.1.

26. Sauder KA, Proctor DN, Chow M, et al. Endothelial function, arterial stiffness and adherence to the 2010 Dietary Guidelines for Americans: a cross-sectional analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1773-81.

27. Shan Z, Li Y, Baden MY, et al. Association between healthy eating patterns and risk of cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2020;180:1090-100.

28. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:411-22.

29. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Alles B, et al. Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern Med* 2019;179:490-8.

30. Rico-Campa A, Martinez-Gonzalez MA, Alvarez-Alvarez I, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ* 2019;365:l949.

31. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, Lopez-Garcia E, et al. Consumption of ultra-processed foods and mortality: a national prospective cohort in Spain. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2178-88.

32. Olubowale OT, Safford MM, Brown TM, et al. Comparison of expert adjudicated coronary heart disease and cardiovascular disease mortality with the National Death Index: results from the REa-

sons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004966.

33. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultraprocessed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019;30:226.

34. Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultraprocessed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct* 2016;7:2338-46.

35. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008-12) 2014). *Nutrients* 2018;10:587.

36. Micha R, Shulkin ML, Penalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One* 2017;12:e0175149.

37. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1011-20.

38. Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:175-89.

39. Zincker MK, Lindseth IA. The Western diet-microbiome- host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients* 2018;10:365.

40. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164 Pt B:488-93.

41. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414-27.

42. Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-term consumption of sucralose with, but not without, carbohydrate impairs neural and metabolic sensitivity to sugar in humans. *Cell Metab* 2020;31:493-502.e7.

43. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr* 2014;5:104-13.

44. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, et al. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol* 2003;32:1054-62.

45. Subar AF, Freedman LS, Tooze JA, et al. Addressing current criticism regarding the value of self-report dietary data. *J Nutr* 2015;145:2639-45.

46. Hall MG, Grummon AH. Nutrient warnings on unhealthy foods. *JAMA* 2020 Oct 1 [E-pub ahead of print].

47. Freeman AM, Morris PB, Aspry K, et al. A clinician's guide for trending cardiovascular nutrition controversies: part II. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:553-68.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, *Framingham Heart Study*, *Framingham Offspring Study*, NOVA, alimentos ultraprocesados

COMENTARIO EDITORIAL

Alimentos ultraprocesados y enfermedad cardiovascular Otra agresión más

Osiris Valdez Tiburcio, MD, FACC, FSIAC,^a Laura G. Valdez,^a Pablo A. Iomini^b



Osiris Valdez
Tiburcio

En las últimas décadas, la oferta comercial de alimentos ultraprocesados como su consumo por parte de la población ha aumentado exponencialmente, lo cual ha llevado a la adopción de dietas poco saludables y a un incremento de los casos de enfermedades no transmisibles en muchos países (1). Este aumento del consumo puede explicarse por la mayor accesibilidad y asequibilidad de los alimentos ultraprocesados, así como por su vida útil más prolongada, frente a los alimentos no procesados. La importancia de estos alimentos en la dieta promedio de la población puede evi- denciarse fácilmente si se observan qué porcentajes de las calorías diarias proporcionan. En efecto, constituyen el 58% de las mismas en EE. UU. (2), el 42% en Australia (3), y el 29.1% en Francia (4).

Los alimentos ultraprocesados se caracterizan por presentar una baja calidad nutricional, junto con un enorme aporte calórico, incluyendo elevadas concentraciones de carbohidratos y ácidos grasos saturados o insaturados de tipo *trans*. Así mismo, contienen diversos conservantes, colorantes, saborizantes y otras sustancias químicas que se les adiciona durante el proceso de producción, que han demostrado inducir y favorecer el desarrollo de alteraciones metabólicas, endocrinológicas y cardiovasculares. Entre éstas, puede mencionarse la obesidad (5), el síndrome metabólico (6), la diabetes (7), las dislipide- mias (8), la hipertensión arterial (9), y las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular, siendo estas dos últimas las principales causas de muerte en el mundo (10).

Se ha observado que el consumo incrementado de este tipo de alimentos se relaciona con un mayor índice de riesgo de mortalidad por cualquier causa (12), pero el

vínculo entre el consumo de estos alimentos y el incre- miento de mortalidad por enfermedad cardiovascular permanecía siendo poco clara.

Juul y cols. (2) estudiaron una cohorte prospectiva inte- grada por la segunda generación de los descendientes del estudio Framingham. Su objetivo fue examinar la relación entre los alimentos ultraprocesados y las enfermedades cardiovasculares, y su impacto sobre la mortalidad cardio- vascular. Se incluyeron 3003 adultos (edad promedio 53,5 años), sin enfermedad cardiovascular de base y con un re- gistro dietario válido. Más de la mitad eran mujeres. El 33,1% había recibido 16 años o más de educación, y dos tercios eran fumadores o habían dejado de serlo. Los parti- cipantes del estudio eran principalmente caucásicos. El 5,8% padecía diabetes, y el 19% presión arterial eleva- da. La prevalencia fue mayor entre los participantes que eran grandes consumidores de alimentos ultraprocesados en comparación con los que consumían poco.

La dieta se evaluó por correo mediante un cuestiona- río de alimentos donde los participantes informaron la frecuencia de consumo de ciertos alimentos, con opciones que iban desde <1 porción/mes hasta ≥ 6 porciones/día. Utilizando una versión modificada del sistema NOVA, los investigadores clasificaron los alimentos en cinco catego- rías: las cuatro ya conocidas de dicho sistema, más una quinta de su propio cuño: *Preparaciones culinarias que abarcaron platos mixtos que se indicaron como caseros o se asumieron caseros por falta de información detalladas* (2).

Durante el seguimiento (1991 – 2014/2017), 648 participantes desarrollaron enfermedad cardiovascular, de los cuales 251 casos fueron enfermedad cardiovascu- lar severa, y 163 de enfermedad coronaria severa. Falle- cieron 713 participantes, de los cuales 108 lo hicieron a causa de enfermedad cardiovascular. Los participantes que mostraron mayor ingesta de alimentos ultraprocesa- dos tuvieron tasas de incidencia más altas en compara- ción con aquellos que consumieron la menor cantidad de alimentos ultraprocesados (2).

^aCentro Médico Central Romana-CEMER, República Dominicana. ^bFacultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), UDH Hospital Dr. Prof. Alejandro Posadas, Bs. As., Argentina.

En promedio, los participantes consumieron 7,5 porciones al día de este tipo de alimento. Un consumo por encima se asoció con un aumento del 7%, 9%, 5% y 9% del riesgo de enfermedad cardiovascular severa, enfermedad coronaria severa, enfermedad cardiovascular general y mortalidad por causa cardiovascular, respectivamente. La ingesta de pan se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular severa, cardiopatía coronaria severa y mortalidad general, mientras que la ingesta de carnes ultraprocesadas se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular severa y enfermedad cardiovascular en general. Los bocadillos salados se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular severa y cardiopatía coronaria, mientras que el consumo de refrescos bajos en calorías se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular general (2). Otro detalle importante que recalcaron es que la prevalencia e incidencia de obesidad y diabetes en aquellos que consumían alimentos procesados fue mayor que en quienes no. De hecho, la mayor incidencia y prevalencia de obesidad se manifestó a través del aumento del índice de masa corporal y el índice de cintura/cadera (2).

Este estudio, sin embargo, tuvo ciertas debilidades que podrían superarse en investigaciones futuras. Entre ellas pueden mencionarse: 1) errores de medición durante la evaluación dietética, 2) infraestimación y sobreestimación de la ingesta de alimentos ultraprocesados debido a clasificaciones erróneas y discordantes en la bibliografía, 3) dificultad para determinar causas por su diseño observacional, 4) la muestra del estudio estuvo constituida por un único segmento poblacional de reducidas dimensiones, lo cual puede volver a los resultados menos representativos frente a los que podrían haberse obtenidos con una población más numerosa y diversa (2).

Estos resultados constituyen un reflejo de lo que está pasando en occidente, y particularmente en América Latina. Actualmente, puede verse un sostenido incremento de los casos de enfermedades crónicas no transmisibles, atribuible al reemplazo de alimentos no procesados o mínimamente procesados, por alimentos procesados y ultraprocesados.

En este contexto, como profesionales y ciudadanos latinoamericanos, es menester abordar el problema de los alimentos altamente procesados con toda la seriedad social y médica que amerita. El consumo de estos alimentos constituye un riesgo emergente para la salud mundial. Deben trazarse políticas claras y eficaces, dirigidas por las autoridades de salud pública de cada país, que incluyan directrices dietéticas para promover la reducción en el consumo de este tipo de alimentos. Es imperiosamente necesario orientar a la población mediante campañas de educación sobre los aspectos básicos que constituyen una adecuada dieta basada en la ingesta de alimentos nutritivos y que haya demostrado impactar beneficiosamente en la calidad de vida, así como reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular (como la dieta mediterránea o la DASH). Así, se contribuiría con el cumplimiento de las metas establecidas por la OMS y otras instituciones que pautan objetivos para reducir el riesgo cardiovascular en un 25% en los próximos años. Además, es fundamental establecer un sistema de vigilancia estricta sobre los responsables de su producción, estableciendo restricciones de comercialización del producto y si es factible aumentando la carga impositiva sobre su comercialización, y combatiendo, de este modo, el descontrolado y deliberado procesamiento de los alimentos, lo que constituye *una agresión más* contra nuestro sistema cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr* 2018; 21(1):5-17. DOI: 10.1017/S1368980017000234
2. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(12): 1520-31. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.047
3. Machado PP, Steele EM, Levy RB et al. Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*, 2019; 9(8): e029544. DOI: 10.1136/bmjjopen-2019-029544
4. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med*. 2019; 179(4):490-498. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.7289
5. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R et.al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab*. 2019; 30(1): 67.e3-77. e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.008
6. Martínez Steele E, Juul F, Neri D, Rauber F, Monteiro CA. Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Prev Med*. 2019; 125:40-48. DOI: 10.1016/j.ypmed.2019.05.004.
7. Levy RB, Rauber F, Chang K et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021; 40(5):3608-3614. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.018.
8. Donat-Vargas C, Sandoval-Insaurt H, Rey-García J et al. High Consumption of Ultra-Processed Food is Associated with Incident Dyslipidemia: A Prospective Study of Older Adults. *J Nutr*. 2021; nxab118. DOI: 10.1093/jn/nxab118.
9. Mendonça RD, Lopes AC, Pimenta AM, Gea A, Martínez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens*. 2017; 30(4):358-366. DOI: 10.1093/ajh/hpw137.
10. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100):1345-1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
11. Matos RA, Adams M, Sabaté J. Review: The Consumption of Ultra-Processed Foods and Non-communicable Diseases in Latin America. *Front Nutr*. 2021; 8: 622714. DOI: 10.3389/fnut.2021.622714.
12. Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*, 2019; 365: 1949. DOI: 10.1136/bmj.l1949

INVESTIGACIÓN ORIGINAL



Resultados a largo plazo en la presentación tardía de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Kyung Hoon Cho, MD, PhD,^a Xiongyi Han, MD,^a Joon Ho Ahn, MD,^a Dae Young Hyun, MD,^a Min Chul Kim, MD, PhD,^{a,b} Doo Sun Sim, MD, PhD,^{a,b} Young Joon Hong, MD, PhD,^{a,b} Ju Han Kim, MD, PhD,^{a,b} Youngkeun Ahn, MD, PhD,^{a,b} Jin Yong Hwang, MD, PhD,^c Seok Kyu Oh, MD, PhD,^d Kwang Soo Cha, MD, PhD,^e Cheol Ung Choi, MD, PhD,^f Kyung-Kuk Hwang, MD, PhD,^g Hyeon Cheol Gwon, MD, PhD,^h Myung Ho Jeong, MD, PhD,^{a,b} en nombre de los investigadores del KAMIR-NIH

RESUMEN

ANTECEDENTES Los datos de la práctica clínica real existentes sobre las características iniciales, la práctica clínica y los resultados obtenidos en casos de presentación tardía (de 12 a 48 h después del inicio de los síntomas) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) son limitados.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar, en la práctica clínica real, las características de los pacientes con un IAMCEST que acuden de forma tardía en la era actual de la intervención coronaria percutánea (ICP).

MÉTODOS De los 13.707 pacientes de la base de datos del *Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health*, un total de 5826 pacientes consecutivos con un IAMCEST diagnosticado en las primeras 48 h tras el inicio de los síntomas durante los años 2011 a 2015 fueron clasificados como casos de presentación tardía (12 a 48 h; n = 624) o temprana (< 12 h; n = 5202). Las variables de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa a los 180 días y a los 3 años.

RESULTADOS Los pacientes con una presentación tardía tuvieron unos resultados clínicos notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana (mortalidad a 180 días: 10,7% frente a 6,8%; mortalidad a 3 años: 16,2% frente a 10,6%; en ambos casos $p < 0,001$ con la prueba de orden logarítmico [*log-rank*]), mientras que la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con un aumento de la mortalidad después del IAMCEST. El uso de técnicas de intervención invasivas mostró una reducción brusca entre el primer intervalo de 12 horas del tiempo de síntomas a puerta (< 12 h) y el segundo intervalo de 12 horas (12 a 24 h) (la "estrategia de no utilización de ICP primaria" aumentó del 4,9% al 12,4%, y la "no utilización de ICP" pasó del 2,3% al 6,6%; $p < 0,001$ en ambos casos). Las tasas de mortalidad mostraron un aumento brusco entre el primero y el segundo intervalo de 12 horas del tiempo de síntomas a puerta (pasando del 6,8% al 11,2% en el caso de la mortalidad a 180 días; y del 10,6% al 17,3% en el caso de la mortalidad a 3 años; $p < 0,05$ en ambos casos).



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

CONCLUSIONES Los datos de un registro prospectivo de ámbito nacional de Corea revelan que hubo diferencias pronunciadas e inversas en el uso de técnicas de intervención invasivas y en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IAMCEST con una presentación temprana y los pacientes con una presentación tardía. Mientras no se disponga de nuevos estudios, es necesario un abordaje multidisciplinario para identificar a los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía en los que pueda aportar un beneficio el empleo de técnicas de intervención invasivas.

(*J Am Coll Cardiol* 2021;77:1859-70) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST

ICP = intervención coronaria percutánea

MACCE = eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores

TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

TSP = tiempo de síntomas a puerta

Aunque el porcentaje de casos de presentación tardía en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) parece haber disminuido a lo largo de las décadas, aproximadamente un 10% a 12% de los pacientes con IAMCEST acuden más de 12 h después del inicio de los síntomas (1-4). Las guías estadounidenses de 2013 recomiendan una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para los pacientes con IAMCEST que acuden entre 12 y 24 h después del inicio de los síntomas y presentan signos de isquemia persistente (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (5). Además, las guías europeas de 2017 recomiendan llevar a cabo una ICP primaria en los pacientes inestables que presentan signos de isquemia persistente (clase de la recomendación: I; nivel de la evidencia: C) y sugieren el empleo de una ICP primaria de forma sistemática en los pacientes con un IAMCEST estable que acuden entre 12 y 48 h después del inicio de los síntomas (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (6). No obstante, la evidencia que respalda estas recomendaciones continúa siendo insuficiente, y el límite de 12 h se estableció porque en los pacientes con un IAMCEST que acudían > 12 h después del inicio de los síntomas la fibrinólisis no aportaba ningún beneficio (7,8). Además, los datos de la práctica clínica real existentes sobre las características iniciales, la práctica clínica y los resultados obtenidos en casos de presentación tardía (de 12 a 48 h después del inicio de los síntomas) en pacientes con un IAMCEST son limitados. La evidencia obtenida en la práctica clínica real no solo permite abordar cuestiones que no se han examinado claramente en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sino que también facilita la identificación de las lagunas existentes en la asistencia basada en evidencias de la máxima calidad (9). Así pues, el objetivo del presente estudio fue investigar en la práctica clínica real las características de los pacientes con un IAMCEST y una presentación tardía, en la era actual de la ICP, con el empleo de los datos de un amplio registro prospectivo de ámbito nacional de Corea.

MÉTODOS

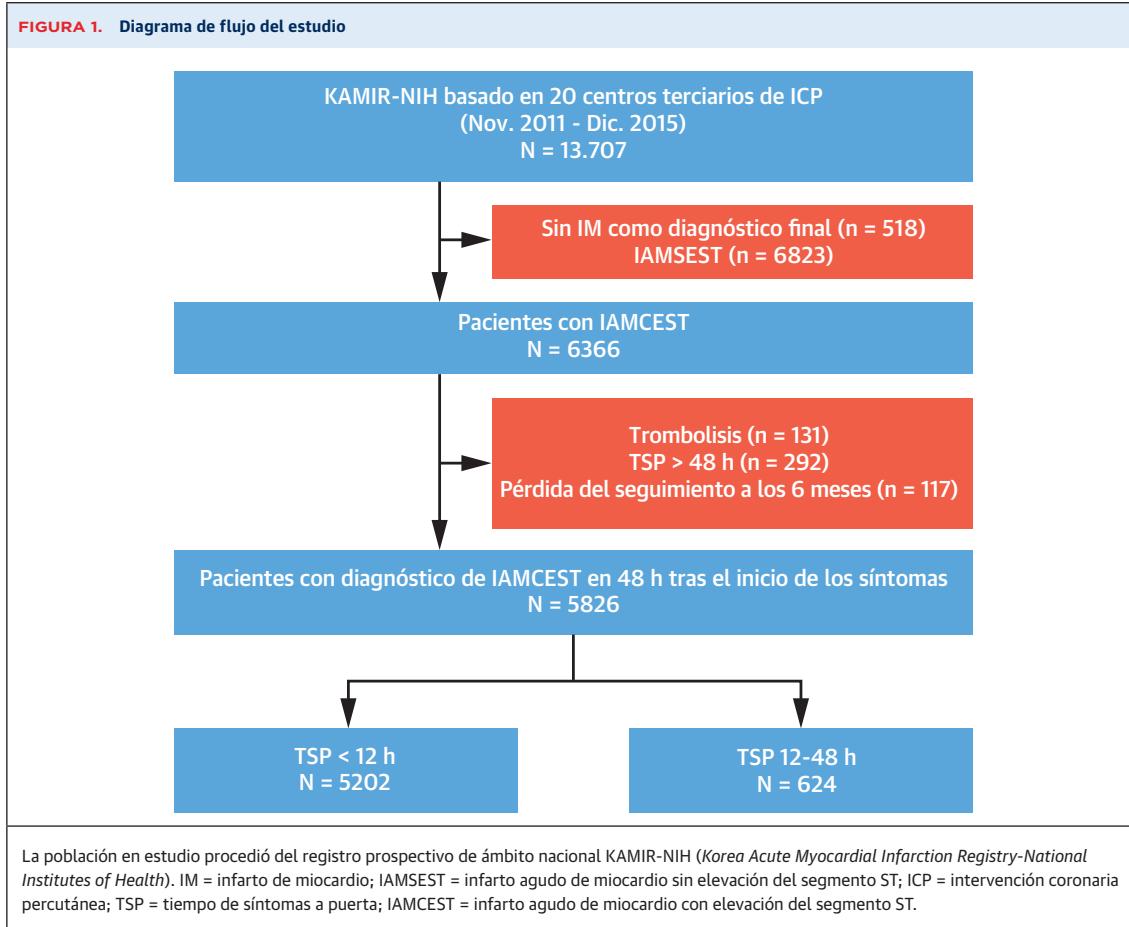
POBLACIÓN EN ESTUDIO. El KAMIR-NIH (*Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health*) es un registro de cohorte multicéntrico y prospectivo, de ámbito nacional, en el que se incluyó a pacientes consecutivos de 20 hospitales terciarios universitarios de Corea entre noviembre de 2011 y diciembre de 2015, y se diseñó para registrar los tratamientos utilizados y los resultados obtenidos en la práctica clínica real en pacientes con infarto agudo de miocardio (10). Los centros participantes disponen de instalaciones para la realización de ICP y de cirugía cardiaca en el propio centro (**Suplemento métodos**). Los datos correspondientes a las características clínicas, resultados analíticos y evolución clínica fueron extraídos *online* por un coordinador de investigación clínica adecuadamente formado. De entre los 13.707 pacientes incluidos en el registro KAMIR-NIH, se identificó a 6366 pacientes consecutivos diagnosticados de IAMCEST en las 48 h siguientes al inicio de los síntomas. Se excluyó a los pacientes que habían sido tratados con trombólisis, a los que tenían un tiempo de síntomas a puerta (TSP) > 48 h y a aquellos en los que se perdió el seguimiento a los 6 meses (**figura 1**). Por consiguiente, se analizó a un total de 5826 pacientes con IAMCEST (edad $62,6 \pm 12,7$ años; hombres, 78,2%) y se les clasificó en los grupos de presentación temprana (TSP < 12 h; n = 5202) o presentación tardía (TSP 12 a 48 h; n = 624). El porcentaje de pacientes en los que se dispuso del seguimiento a los 180 días (≥ 150 días) y a los 3 años (≥ 1005 días) fue del 98,0% (5826 de 5943) y del 90,6% (5386 de 5943), respectivamente. El presente estudio se llevó a cabo cumpliendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, y el protocolo de estudio del KAMIR-NIH fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA. La ICP se llevó a cabo según lo indicado en las guías estándares. Antes de la ICP, todos los pacientes recibieron dosis de

^aDepartment of Cardiology, Chonnam National University Hospital, Gwangju, República de Corea; ^bDepartment of Cardiology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, República de Corea; ^cDepartment of Cardiology, Gyeongsang National University, School of Medicine, Jinju, República de Corea; ^dDepartment of Cardiology, Wonkwang University Hospital, Iksan, República de Corea; ^eDepartment of Cardiology, Pusan National University Hospital, Busan, República de Corea; ^fDepartment of Cardiology, Korea University Guro Hospital, Seúl, República de Corea; ^gDepartment of Cardiology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, República de Corea; y el ^hDepartment of Cardiology, Seoul Samsung Medical Center, Seúl, República de Corea.

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 el *Author Center*.

Original recibido el 23 de noviembre de 2020; original revisado recibido el 26 de enero de 2021, aceptado el 18 de febrero de 2021.



carga de ácido acetilsalicílico (300 mg) y de un inhibidor de P2Y₁₂ (ticagrelor 180 mg; prasugrel 60 mg; o clopidogrel 300 a 600 mg). La elección de la vía de acceso para el cateterismo, los fármacos adyuvantes para respaldar la ICP y el uso de aspiración del trombo o de técnicas de imagen intravascular se dejaron al criterio del operador. Despues de la ICP, los pacientes recibieron un tratamiento de por vida con ácido acetilsalicílico así como un inhibidor de P2Y₁₂ durante > 1 año, a menos que hubiera una razón inevitable para suspender la medicación antiagregante plaquetaria. La prescripción de medicaciones como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los betabloqueantes y las estatinas se realizó según lo indicado en las guías.

VARIABLES DE VALORACIÓN Y DEFINICIONES. Las variables de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa a los 180 días y a los 3 años, mientras que las variables de valoración secundarias fueron la mortalidad intrahospitalaria, los eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores (MACCE) (es decir, la combinación de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, revascularización coronaria mediante ICP o cirugía de revascularización coronaria e

ictus no mortal), y cada uno de sus componentes a los 180 días y a los 3 años. La muerte por causas cardíacas se definió como cualquier muerte ocurrida en la que no hubiera una causa no cardíaca clara. Todos los eventos fueron identificados por un médico y confirmados por el investigador principal de cada hospital. La obtención de todos los datos corrió a cargo de coordinadores de investigación clínica adecuadamente formados, mediante el empleo de un formulario de recogida de datos *online* a través del sistema de gestión de investigación clínica y ensayos por Internet (iCReaT), un sistema de gestión de datos creado por los *Centers for Disease Control and Prevention* del Ministerio de Salud y Bienestar de la República de Corea (iCReaT estudio número C110016). El IAMCEST se diagnosticó por la presencia de una elevación de nueva aparición del segmento ST de $\geq 0,1$ mV en ≥ 2 derivaciones contiguas ($\geq 0,2$ mV en las derivaciones V₂ a V₃) o un bloqueo de rama izquierda del haz de nueva aparición con un aumento concomitante de las concentraciones de enzimas cardíacas (troponina I/T o fracción de marcadores bioquímicos como la creatincinasa). El ingreso fuera del horario laboral se definió como la llegada del paciente al hospital durante fines de semana, vaca-

TABLA 1. Signos clínicos y analíticos en la situación inicial según el tiempo de síntomas a puerta en los pacientes con IAMCEST

	Total (n = 5826)	TSP < 12 h (n = 5202)	TSP 12-48 h (n = 624)	Valor de p*
Parámetros demográficos				
Edad, años	62,6 ± 12,7	62,2 ± 12,7	65,5 ± 13,1	< 0,001
Sexo masculino	4555 (78,2)	4126 (79,3)	429 (68,8)	< 0,001
Presentación inicial				
Ingreso fuera de horario laboral	3455 (59,3)	3169 (60,9)	286 (45,8)	< 0,001
Medio de llegada				
Visita directa	1633 (28,0)	1466 (28,2)	167 (26,8)	0,485
Servicio de emergencias médicas	1181 (20,3)	1136 (21,8)	45 (7,2)	< 0,001
Traslado de otro hospital	3012 (51,7)	2600 (50,0)	412 (66,0)	< 0,001
Peso corporal, kg	66,4 ± 12,0	66,7 ± 11,9	64,1 ± 12,6	< 0,001
Tiempo de síntomas a puerta, min	131 (60-293)	120 (60-220)	1268 (927-1585)	< 0,001
Presión arterial sistólica, mm Hg	125,4 ± 31,8	125,4 ± 32,2	125,6 ± 28,0	0,901
Frecuencia cardíaca, latidos/min	76,8 ± 20,5	76,1 ± 20,4	82,7 ± 20,4	< 0,001
Clase de Killip al ingreso				
I	4464 (76,6)	4006 (77,0)	458 (73,4)	0,050
II	459 (7,9)	392 (7,5)	67 (10,7)	0,006
III	336 (5,8)	279 (5,4)	57 (9,1)	< 0,001
IV	567 (9,7)	525 (10,1)	42 (6,7)	0,009
Elevación del segmento ST anterior o BRI en la electrocardiografía	2902 (49,8)	2569 (49,4)	333 (53,4)	0,066
Fracción de eyeción ventricular izquierda, %	50,3 ± 10,4	50,7 ± 10,3	47,1 ± 11,0	< 0,001
Antecedentes patológicos				
Hipertensión	2717 (46,6)	2401 (46,2)	316 (50,6)	0,038
Diabetes mellitus	1441 (24,7)	1255 (24,1)	186 (29,8)	0,002
Infarto de miocardio previo o revascularización	533 (9,1)	472 (9,1)	61 (9,8)	0,616
Angina de pecho	381 (6,5)	340 (6,5)	41 (6,6)	1,00
Dislipidemia	625 (10,7)	560 (10,8)	65 (10,4)	0,844
Insuficiencia cardíaca	48 (0,8)	39 (0,7)	9 (1,4)	0,115
Enfermedad cerebrovascular	309 (5,3)	269 (5,2)	40 (6,4)	0,226
Fumador actual	2584 (44,4)	2341 (45,0)	243 (38,9)	0,005
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura	359 (6,2)	329 (6,3)	30 (4,8)	0,161
Perfiles analíticos				
Recuento leucocitario, × 10 ³ /ul	11,5 ± 4,1	11,5 ± 4,1	11,7 ± 4,1	0,205
Concentración de hemoglobina, g/dl	14,2 ± 2,0	14,2 ± 2,0	13,8 ± 2,1	< 0,001
Glucosa, mg/dl	179,0 ± 81,6	180,0 ± 81,5	170,9 ± 82,3	0,01
Creatinina, mg/dl	1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,8	0,108
FGe (MDRD), mL/min/1,73 m ²	88,1 ± 41,5	88,3 ± 40,8	86,7 ± 46,4	0,413
Troponina I máxima (ng/ml)	76,5 ± 140,5	76,1 ± 125,3	79,1 ± 228,5	0,767
Colesterol total, mg/dl	181,2 ± 45,6	181,7 ± 45,6	177,0 ± 44,8	0,017
Triglicéridos, mg/dl	140,8 ± 124,6	143,6 ± 128,7	116,1 ± 77,5	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	42,5 ± 11,6	42,4 ± 11,6	43,4 ± 12,1	0,072
Colesterol LDL, mg/dl	114,2 ± 38,7	114,7 ± 38,7	110,3 ± 37,9	0,013

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). No se dispuso de los valores de peso corporal en 211 casos, de la presión arterial sistólica en 21, de la frecuencia cardíaca en 21, de la fracción de eyeción ventricular izquierda en 338, del recuento leucocitario en 7, de la hemoglobina en 7, de la glucosa en 224, de la creatinina en 7, de la troponina I máxima en 876, del colesterol total en 235, de los triglicéridos en 430, del colesterol HDL en 375 y del colesterol LDL en 741. *Los valores de p se basan en la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, según proceda, y en un análisis de la varianza unidireccional de prueba de F o una prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas en las comparaciones de los grupos.

FGe = filtración glomerular estimada; HDL = lipoproteínas de alta densidad; BRI = bloqueo de rama izquierda; LDL = lipoproteínas de baja densidad; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease*; TSP = tiempo de síntomas a puerta; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

ciones y turnos de noche (6 de la tarde a 8 de la mañana) en los días laborables. La estrategia de ICP primaria se definió como la realización de la intervención lo antes posible tras el diagnóstico de IAMCEST en la hospitalización índice. La intensidad de las estatinas se definió según indicado en la guía estadounidense para el control del colesterol (11). Los inhibidores de P2Y₁₂ potentes

utilizados fueron el ticagrelor y el prasugrel. Se consideró que la ICP había tenido éxito cuando la estenosis residual era < 30% y había un flujo final de grado II o III de *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se presentan mediante el número de casos y el porcentaje y

TABLA 2. Características angiográficas y de la intervención y tratamientos médicos según el tiempo de síntomas a puerta en pacientes con IAMCEST

	Total (n = 5826)	TSP < 12 h (n = 5202)	TSP 12-48 h (n = 624)	Valor de p*
Estrategia de ICP primaria	5496 (94,3)	4947 (95,1)	549 (88,0)	< 0,001
Coronariografía	5801 (99,6)	5185 (99,7)	616 (98,7)	0,002
Perfiles angiográficos y de la intervención	5801	5185	616	
Abordaje transradial†	1401 (24,7)	1271 (25,0)	130 (22,1)	0,140
Perfiles angiográficos de la lesión culpable‡				
Tronco coronario izquierdo	96 (1,7)	85 (1,7)	11 (1,9)	0,855
Arteria descendente anterior izquierda	2877 (50,7)	2553 (50,2)	324 (55,1)	0,029
Arteria circunfleja izquierda	533 (9,4)	487 (9,6)	46 (7,8)	0,190
Arteria coronaria derecha	2163 (38,2)	1956 (38,5)	207 (35,2)	0,131
Lesión de tipo B2/C de ACC/AHA‡	5042 (88,9)	4515 (88,9)	527 (89,6)	0,624
Enfermedad multivaso	2704 (46,6)	2409 (46,5)	295 (47,9)	0,529
Flujo TIMI antes de la intervención‡				
0	3675 (64,8)	3295 (64,8)	380 (64,6)	0,951
1	588 (10,4)	527 (10,4)	61 (10,4)	1
2	600 (10,6)	531 (10,5)	69 (11,7)	0,375
3	806 (14,2)	728 (14,3)	78 (13,3)	0,525
ICP	5667 (97,3)	5080 (97,7)	587 (94,1)	< 0,001
Tiempo de puerta a balón,§ min	59 (47-75)	59 (46-74)	65 (50-85)	< 0,001
Tiempo de síntomas a balón,§ min	201 (128-380)	184 (122-299)	1438 (1021-1788)	< 0,001
Uso de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa†	1227 (21,7)	1102 (21,7)	125 (21,3)	0,866
Aspiración de trombot†	2115 (37,3)	1904 (37,5)	211 (35,9)	0,495
Implante de stent‡	5312 (93,7)	4762 (93,7)	550 (93,5)	0,933
Stents farmacoactivos	5127 (91,0)	4607 (91,2)	520 (89,0)	0,098
Flujo TIMI después de la intervención‡				
0	22 (0,4)	14 (0,3)	8 (1,4)	< 0,001
1	35 (0,6)	28 (0,6)	7 (1,2)	0,111
2	203 (3,6)	172 (3,4)	31 (5,3)	0,027
3	5409 (95,4)	4867 (95,8)	542 (92,2)	< 0,001
ICP con éxito†	5581 (98,5)	5007 (98,6)	574 (97,8)	0,200
Ecografía intravascular durante la ICP†	1025 (18,1)	911 (17,9)	114 (19,4)	0,407
Tomografía de coherencia óptica durante la ICP†	118 (2,1)	103 (2,0)	15 (2,6)	0,487
Medicaciones al alta				
Ácido acetilsalicílico	5798 (99,5)	5175 (99,5)	623 (99,8)	0,358
Inhibidor de P2Y ₁₂	5680 (97,5)	5068 (97,4)	612 (98,1)	0,395
Clopidogrel	3647 (62,6)	3219 (61,9)	428 (68,6)	0,001
Inhibidor de P2Y ₁₂ potente	2033 (34,9)	1849 (35,5)	184 (29,5)	0,003
Betabloqueante	4836 (83,0)	4357 (83,8)	479 (76,8)	< 0,001
ECA o ARA-II	4513 (77,5)	4041 (77,7)	472 (75,6)	0,270
Estatina	5273 (90,5)	4720 (90,7)	553 (88,6)	0,103
Intensidad de estatinas				
Alta	1781 (30,6)	1605 (30,9)	176 (28,2)	0,190
Moderada	3400 (58,4)	3033 (58,3)	367 (58,8)	0,841
Baja	92 (1,6)	82 (1,6)	10 (1,6)	1
Anticoagulante oral	191 (3,3)	151 (2,9)	40 (6,4)	< 0,001

Los valores corresponden a n (%), n o mediana (rango intercuartílico). *Los valores de p se basan en la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, según proceda, y en un análisis de la varianza unidireccional de prueba de F o una prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas en las comparaciones de los grupos. Valores no disponibles en † 134 casos. ‡ 132 casos. § 136 casos y || 166 casos, que fueron excluidos de los cálculos de porcentajes.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina II; ICP = intervención coronaria percutánea; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; otras abreviaturas como en la tabla 1.

se compararon utilizando la prueba de X^2 o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se expresan en forma de media \pm DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) y se compararon con el empleo de un análisis de la varianza unidireccional o de la prueba de Kruskal-Wallis,

según procediera. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier de la mortalidad y los MACCE en los 2 grupos con el empleo de una prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox multivariante utilizando un método escalonado retrógrado con la inclu-

TABLA 3. Resultados clínicos a los 180 días y a los 3 años según el tiempo de síntomas a puerta en pacientes con IAMCEST

	Total (n = 5826)	TSP < 12 h (n = 5202)	TSP 12-48 h (n = 624)	Valor de p*
Mortalidad intrahospitalaria	324 (5,6)	274 (5,3)	50 (8,0)	0,006
Resultados a 180 días				
Mortalidad total	422 (7,2)	355 (6,8)	67 (10,7)	< 0,001
Muerte de causa cardiaca	355 (6,1)	300 (5,8)	55 (8,8)	0,004
Muerte de causa no cardiaca	67 (1,2)	55 (1,1)	12 (1,9)	0,086
Infarto de miocardio	66 (1,1)	51 (1,0)	15 (2,4)	0,003
Intervención coronaria percutánea	128 (2,2)	112 (2,2)	16 (2,6)	0,605
Cirugía de bypass arterial coronario	5 (0,1)	5 (0,1)	0 (0,0)	0,959
Accidentes cerebrovasculares	26 (0,4)	21 (0,4)	5 (0,8)	0,276
Combinación de eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores	600 (10,3)	507 (9,7)	93 (14,9)	< 0,001
Resultados a 3 años				
Mortalidad total	654 (11,2)	553 (10,6)	101 (16,2)	< 0,001
Muerte de causa cardiaca	491 (8,4)	415 (8,0)	76 (12,2)	< 0,001
Muerte de causa no cardiaca	163 (2,8)	138 (2,7)	25 (4,0)	0,070
Infarto de miocardio	160 (2,7)	138 (2,7)	22 (3,5)	0,258
Intervención coronaria percutánea	479 (8,2)	434 (8,3)	45 (7,2)	0,371
Cirugía de bypass arterial coronario	20 (0,3)	18 (0,3)	2 (0,3)	1,000
Accidentes cerebrovasculares	115 (2,0)	100 (1,9)	15 (2,4)	0,506
Combinación de eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores	1233 (21,2)	1075 (20,7)	158 (25,3)	0,008

Los valores corresponden a n (%). *Los valores de p se basan en la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera, para las comparaciones de los grupos.

Abreviaturas como en la tabla 1.

sión de las variables iniciales con un valor de p < 0,10 en el análisis univariable y de cualquier otra variable inicial que se considerara de interés clínico según lo indicado por la literatura publicada anteriormente, y concretamente de las siguientes: edad, sexo, ingreso fuera del horario laboral, llegada a través del servicio de emergencias médicas, peso corporal, clase de Killip, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, elevación del segmento ST anterior o bloqueo de rama izquierda del haz, diabetes mellitus, hipertensión, angina de pecho previa, infarto de miocardio o revascularización previos, TSP, anemia, aclaramiento de creatinina, fracción de eyeción ventricular izquierda, colesterol total, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, tabaquismo actual, insuficiencia cardíaca previa, accidente cerebrovascular previo y estrategia de no utilización de ICP primaria. Se incluyeron en el análisis multivariable las siguientes variables en las que había algunos valores no disponibles: hemoglobina (n = 7), aclaramiento de creatinina (n = 7), presión arterial sistólica (n = 21), frecuencia cardíaca (n = 21), peso corporal (n = 211), colesterol total (n = 235) y fracción de eyeción ventricular izquierda (n = 338). Los valores no disponibles se imputaron con el método de imputación múltiple utilizando el paquete informático "mice" del programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) (12). Se evaluó el

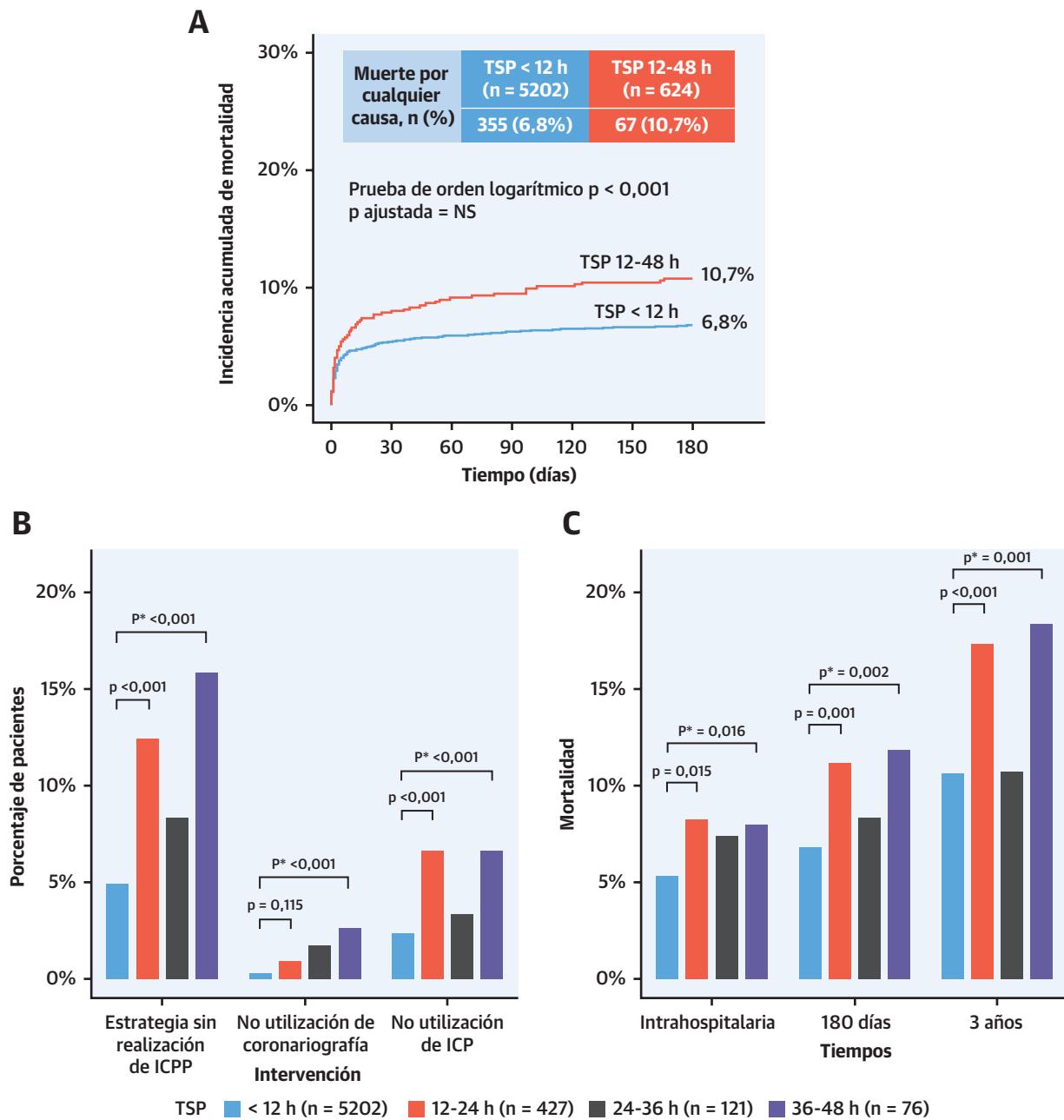
supuesto de proporcionalidad mediante gráficos de log-menos-log. Se verificó el supuesto de linealidad mediante la suma acumulada de residuos con estrategia de martingala (*martingale*). La colinealidad en las pruebas diagnósticas se evaluó mediante el empleo del factor de inflación de la varianza y un análisis de sistema de valor propio (*eigenvalue*) entre las variables incluidas en el análisis de regresión de Cox multivariable. Como resultado de este análisis, las variables continuas, excepto la edad y la fracción de eyeción ventricular izquierda se convirtieron a variables cualitativas. Se consideró que un valor de p bilateral p < 0,05 indicaba una significación estadística, y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático R versión 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LA INTERVENCIÓN EN LA SITUACIÓN INICIAL.

Los datos clínicos y analíticos obtenidos en la situación inicial en los pacientes con una presentación temprana (< 12 h) y tardía (12 a 48 h) se resumen en la tabla 1. En total, 624 (10,7%) de los 5826 pacientes a los que se diagnosticó un IAMCEST en un plazo de 48 h tras el inicio de los síntomas acudieron ≥ 12 h después del inicio de los síntomas. Los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h, n = 624) tenían mayor edad; una mayor frecuencia de mujeres; una menor probabilidad de ingreso fuera del horario laboral; una menor frecuencia de obesidad; y una mayor probabilidad de presentar una frecuencia cardíaca alta, una fracción de eyeción ventricular izquierda baja, una concentración de hemoglobina baja y una concentración de colesterol baja, en comparación con los pacientes con una presentación temprana (< 12 h, n = 5202). Además, tenían una mayor probabilidad de presentar antecedentes de diabetes y de tener una clase de Killip II o III en la situación inicial, pero era menos probable que tuvieran una clase de Killip IV en la situación inicial. Las características de la coronariografía y de la intervención, así como los tratamientos médicos utilizados, se enumeran en la tabla 2. Los pacientes con una presentación tardía mostraron una menor probabilidad de que se les practicara una ICP primaria (88,0% frente a 95,1%; p < 0,001), una coronariografía (98,7% frente a 99,7%; p = 0,002) y una ICP (94,1% frente a 97,7%; p < 0,001); sin embargo, en casi todos los pacientes (5801 de 5826 [99,6%]) se llevó a cabo una coronariografía. En los pacientes con una presentación tardía hubo una mayor probabilidad de que la arteria responsable fuera la arteria descendente anterior izquierda y una menor probabilidad de que hubiera un flujo de grado TIMI III después de la intervención; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el flujo TIMI previo a la intervención entre los 2 grupos. Los datos corres-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Datos de la práctica clínica real de los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de Corea



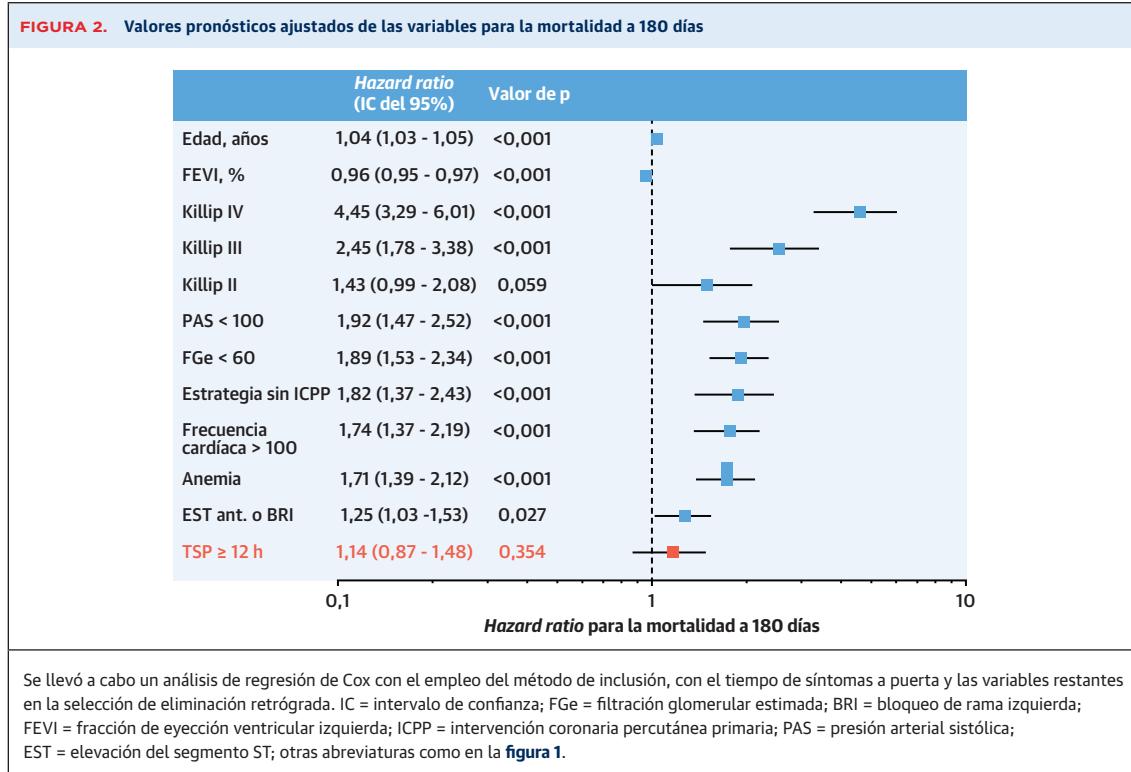
Cho, K.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1859-70.

(A) Incidencia acumulada de mortalidad a lo largo de 180 días en pacientes con un tiempo de síntomas a puerta (TSP) < 12 h frente a los pacientes con un tiempo de 12 a 48 h. Uso de intervenciones invasivas (B) y tasas de mortalidad durante un seguimiento de 3 años (C) según los intervalos de 12 h del TSP (<12, 12 a 24, 24 a 36 y 36 a 48 h).

*Valor de p para la tendencia lineal en los 4 grupos para cada intervención y variable de valoración.

pondientes a la realización de la ICP, incluidos los de la estrategia de ICP, el tiempo de puerta a balón y las razones por las que no se realizó una ICP, se presentan en el Suplemento tabla 1. En los pacientes con una presentación tar-

día fue más probable el tratamiento con anticoagulantes orales y lo fue menos el empleo de inhibidores de P2Y₁₂ potentes y de betabloqueantes como medicaciones utilizadas durante la hospitalización.



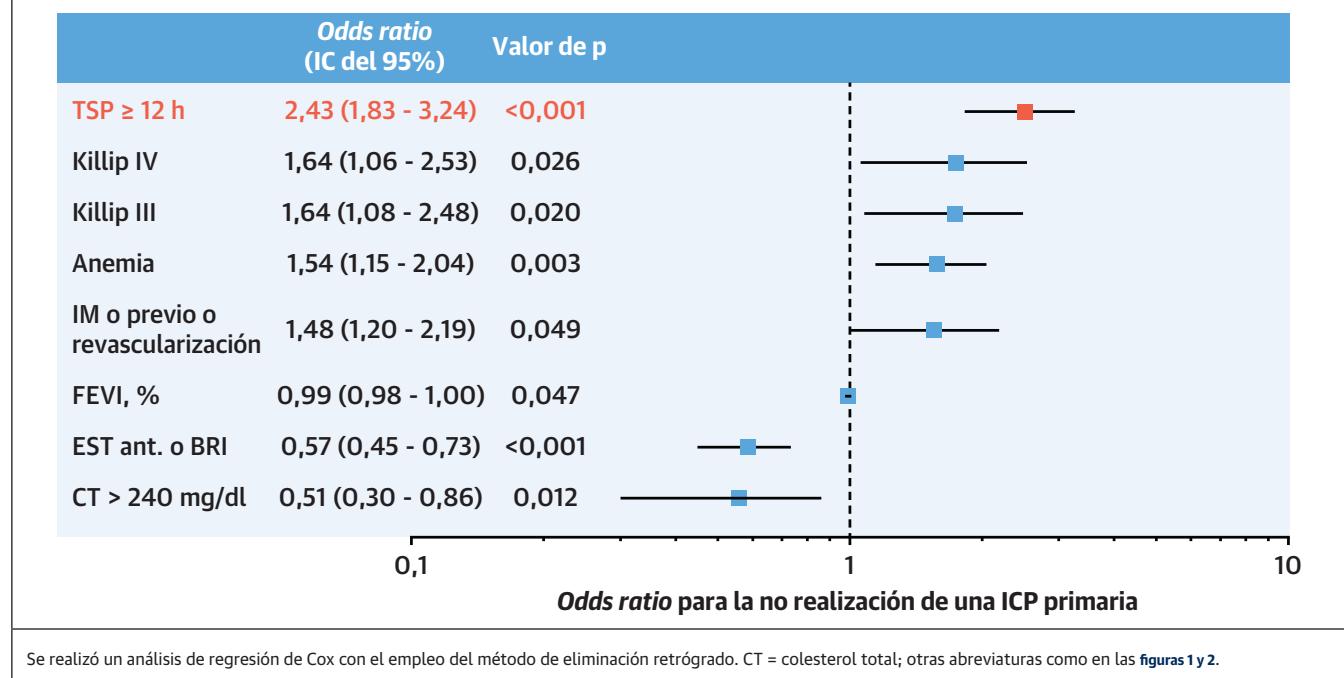
RESULTADOS CLÍNICOS. Los resultados clínicos se evaluaron durante un periodo de hasta 3 años (1095 días; RIC: 1048 a 1095 días). Se produjo la muerte en el 5,6% (324 de 5826), 7,2% (422 de 5826) y 11,2% (654 de 5826) de los pacientes durante el periodo de estancia en el hospital, en un plazo de 180 días y en un plazo de 3 años, respectivamente. Las complicaciones intrahospitalarias observadas en los 2 grupos se presentan en el *Suplemento tabla 2*. En los pacientes con una presentación tardía, los resultados clínicos fueron peores que los de los pacientes con una presentación temprana (8,0% frente a 5,3% para la mortalidad intrahospitalaria; $p = 0,006$; 10,7% frente a 6,8% para la mortalidad a 180 días; y 16,2% frente a 10,6% para la mortalidad a 3 años; $p < 0,001$ con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) en todos los casos), y estos resultados se debieron principalmente a las diferencias en las muertes de causa cardíaca (**tabla 3, ilustración central A, Suplemento figura 1**). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a los MACCE durante 3 años se muestran en el *Suplemento figura 2*. En las figuras 3 y 4 del Suplemento se muestran las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la mortalidad a lo largo de 180 días en diversos subgrupos de alto riesgo y subgrupos definidos según la arteria responsable del infarto.

TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LA PRESENTACIÓN TARDÍA. En el análisis de regresión de Cox multivariante, la presentación después de ≥ 12 tras el inicio de los

síntomas no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad a 180 días después de un IAMCEST (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1,14, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87 a 1,48; $p = 0,354$), mientras que la “estrategia de no utilización de ICP primaria” sí mostró una asociación significativa con la mortalidad a 180 días después de un IAMCEST (HR ajustada: 1,82; IC del 95%: 1,37 a 2,43; $p < 0,001$) (**figura 2**). El valor pronóstico de las variables respecto a la mortalidad a 180 días y a los 3 años en el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariable y multivariable se muestra en el *Suplemento tablas 3 y 4* respectivamente. En el análisis de regresión de Cox multivariable aplicado para evaluar los factores correlacionados con la mortalidad a 180 días en los pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria ($n = 5496$), la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad a 180 días después de un IAMCEST (*Suplemento tabla 5*).

INTERVENCIONES Y RESULTADOS CLÍNICOS SEGÚN EL TSP EN INTERVALOS DE 12 HORAS. En la evaluación de los factores correlacionados con la no realización de una ICP primaria en los pacientes con IAMCEST utilizando un análisis de regresión de Cox multivariable, la presentación tardía mostró una asociación intensa con la no realización de una ICP primaria (HR ajustada: 2,43; IC del 95%: 1,83 a 3,24; $p < 0,001$) (**figura 3**). Se examinó

FIGURA 3. Factores independientes para no realizar una ICP primaria en los pacientes con IAMCEST



Se realizó un análisis de regresión de Cox con el empleo del método de eliminación retrógrado. CT = colesterol total; otras abreviaturas como en las [figuras 1 y 2](#).

la realización de la intervención y la mortalidad en relación con el TSP expresado en intervalos de 12 h (< 12, 12 a 24, 24 a 36 y 36 a 48 h) ([ilustración central](#) B y C). El uso de técnicas de intervención invasivas se redujo bruscamente entre el primer intervalo de 12 h (< 12 h) y el segundo intervalo de 12 h (12 a 24 h) (la “estrategia de no utilización de ICP primaria” aumentó del 4,9% al 12,4%, y la “no utilización de ICP” pasó del 2,3% al 6,6%; $p < 0,001$ en ambos casos). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa ni una tendencia lineal en el uso de las técnicas de intervención invasivas entre el segundo intervalo de 12 h (12 a 24 h) y el cuarto intervalo de 12 h (36 a 48 h) (con un paso del 12,4% al 8,3% y al 15,8% de uso de la “estrategia de no utilización de ICP primaria”; $p = 0,260$, p para la tendencia = 0,835; y un paso del 6,6% al 3,3% y la 6,6% de la “no utilización de ICP”; $p = 0,396$, p para la tendencia = 0,596). Además, las tasas de mortalidad mostraron un aumento brusco entre el primer intervalo de 12 h y el segundo intervalo de 12 h (con un paso del 5,3% al 8,2% en la mortalidad intrahospitalaria, del 6,8% al 11,2% en la mortalidad a 180 días, y del 10,6% al 17,3% en la mortalidad a 3 años; $p < 0,05$ en todos los casos). No obstante, no se observaron diferencias significativas ni tendencias lineales en las tasas de mortalidad entre el segundo intervalo de 12 h y el cuarto intervalo de 12 h (con un paso del 8,2% al 7,4% y al 7,9% en la mortalidad intrahospitalaria; $p = 0,963$, p para la tendencia = 0,854; del 11,2% al 8,3% y al 11,8% en la mortalidad a 180 días; $p = 0,612$, p para la tenden-

cia = 0,808; y del 17,3% al 10,7% y al 18,4% en la mortalidad a 3 años, $p = 0,189$, p para la tendencia = 0,621).

DISCUSIÓN

En un amplio registro prospectivo de ámbito nacional de Corea, los pacientes con IAMCEST con una presentación tardía fueron de mayor edad; con una mayor frecuencia de mujeres y una mayor probabilidad de tener antecedentes de diabetes, frecuencia cardíaca alta, fracción de eyección ventricular izquierda baja y una clase de Killip II o III en la situación inicial; y mostraron una menor probabilidad de tener una clase de Killip inicial de IV, en comparación con los pacientes con una presentación temprana. Además, fue menos probable que se les practicara una ICP primaria, una coronariografía o una ICP, y los resultados clínicos hasta los 3 años fueron notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana. Tras aplicar un ajuste respecto a las variables iniciales, la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con un aumento de la mortalidad después del IAMCEST. Se observaron diferencias pronunciadas e inversas en el uso de técnicas de intervención invasivas y en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IAMCEST diagnosticado en < 48 h tras el inicio de los síntomas con una presentación en el primer intervalo de 12 h de TSP (< 12 h) y los que acudieron en el segundo intervalo de TSP (12 a 24 h). Hasta donde nosotros sabemos,

este es el estudio observacional más amplio realizado hasta el momento para investigar, en la práctica clínica real, las características de los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en comparación con las de los pacientes con una presentación temprana (< 12 h tras el inicio de los síntomas), según la clasificación recomendada por las guías recientes, en un grupo no seleccionado de pacientes con IAMCEST en la era actual de la ICP.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y EVIDENCIAS SOBRE LA ESTRATEGIA DE ICP EN EL IAMCEST CON PRESENTACIÓN TARDÍA.

Se han llevado a cabo varios ensayos en los que se ha investigado la repercusión de una ICP primaria en pacientes con IAMCEST con una presentación temprana (< 12 h tras el inicio de los síntomas) (13). No obstante, los datos disponibles sobre los efectos positivos de una estrategia de ICP primaria en los resultados clínicos del IAMCEST en pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) no son suficientes. Schölmig *et al.* (14,15) realizaron el primer ensayo controlado y aleatorizado en 365 pacientes con IAMCEST de los años 2001 a 2004 y pusieron de manifiesto que una estrategia invasiva basada en el implante de *stents* coronarios y el uso de abciximab adyuvante reducía el tamaño del infarto y la mortalidad a 4 años en los pacientes con IAMCEST sin síntomas persistentes que acudían a las 12 a 48 h del inicio de los síntomas. Con el empleo de tomografía computarizada por emisión monofotónica para evaluar la perfusión miocárdica, Busk *et al.* (16) analizaron a 396 pacientes de un único centro danés de gran volumen a los que se diagnosticó un IAMCEST entre 30 min y 72 h después del inicio de los síntomas y observaron que podía conseguirse salvar una cantidad sustancial de miocardio mediante una ICP primaria realizada después del límite de 12 h, incluso en el caso de que la arteria responsable del infarto estuviera ocluida por completo. Gierlotka *et al.* (17) evaluaron a un total de 2036 pacientes con IAMCEST del registro de Polonia, con una presentación entre 12 y 24 h después del inicio de los síntomas, y observaron que el abordaje invasivo (realización de coronariografía a las 12 a 24 h del inicio de los síntomas) se asociaba a unos resultados clínicos a los 12 meses significativamente mejores que los del abordaje conservador (tratamiento no invasivo o realización de una coronariografía > 24 h después del inicio de los síntomas) tras aplicar un ajuste multivariable y un emparejamiento mediante puntuación de propensión, con un riesgo relativo de 0,73. Basándose en lo indicado por estos estudios, la guía estadounidense publicada en 2013 consideró que la ICP primaria era una estrategia razonable para los pacientes con IAMCEST si había signos clínicos y/o electrocardiográficos de una isquemia persistente entre 12 y 24 h después del inicio de los síntomas.

tomas (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (5). La guía europea publicada en 2017 consideró que la estrategia de ICP primaria estaba indicada en presencia de síntomas persistentes que sugirieran isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias con peligro para la vida, en los pacientes en los que el tiempo transcurrido tras el inicio de los síntomas fuera > 12 h (clase de la recomendación: I; nivel de la evidencia: C), y que debía considerarse la posible conveniencia de una estrategia de ICP primaria en los pacientes que acudían a las 12 a 48 h del inicio de los síntomas (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (6).

SALVACIÓN DE MIOCARDIO EN EL IAMCEST MEDIANTE ICP EN PACIENTES CON PRESENTACIÓN TARDÍA.

Varios estudios han utilizado las exploraciones de imagen de tomografía computarizada por emisión monofotónica o de cardiorresonancia magnética para examinar el miocardio afectado por el infarto e investigar los posibles efectos beneficiosos de la ICP en pacientes con IAMCEST, incluidos los pacientes con una presentación tardía (16,18,19). Busk *et al.* (16) analizaron los resultados de la tomografía computarizada por emisión monofotónica realizada en 396 pacientes con IAMCEST y demostraron que en los pacientes con una presentación tardía (12 a 72 h después del inicio de los síntomas), el índice de salvación de miocardio (es decir, la proporción de área en riesgo salvada) era inferior a la observada en los pacientes con una presentación temprana (48% [RIC: 23% a 73%] frente a 57% [RIC: 42% a 86%]; $p = 0,003$): sin embargo, se observó una salvación sustancial de miocardio (> 50% del área en riesgo) en el 41% de los pacientes con presentación tardía a pesar de la oclusión total de la arteria del infarto. Estos autores observaron también que el tamaño final del infarto y el índice de salvación mostraban una correlación débil con la duración de los síntomas (valor de $R^2 < 0,10$). Stiermaier *et al.* (20) compararon 2 cohortes (presentación temprana [< 12 h tras el inicio de los síntomas] y presentación tardía [12 a 48 h tras el inicio de los síntomas]) en 186 pacientes con IAMCEST emparejados según el área en riesgo identificada en las imágenes de cardiorresonancia magnética y demostraron que la salvación de miocardio (área en riesgo menos tamaño del infarto) fue significativamente inferior en los pacientes con presentación tardía en comparación con los pacientes con una presentación temprana. No obstante, fue posible salvar > 25% del área en riesgo en los pacientes con una presentación tardía. Nepper-Christensen *et al.* (21) han analizado recientemente a un total de 865 pacientes con IAMCEST (807 pacientes con una presentación en < 12 h y 58 pacientes con una presentación entre las 12 y las 72 h) en los que se realizaron exploraciones de imagen con cardiorresonancia magnética inmediatamente después de la ICP índice y luego al

cabo de 3 meses; estos autores observaron que un 65% de los pacientes con una presentación tardía alcanzaron una salvación sustancial de miocardio de $\geq 0,50$.

TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LA PRESENTACIÓN TARDÍA EN EL IAMCEST.

Los datos de la práctica clínica real existentes sobre la presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en pacientes con IAMCEST no seleccionados son limitados. La evidencia obtenida en la práctica clínica real no solo permite abordar cuestiones que no se han examinado claramente en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sino que también aporta información sobre la manera en la que factores como el contexto clínico y las características de los sistemas de asistencia sanitaria y de quienes la prestan pueden influir en los efectos y los resultados del tratamiento (9,22). Teóricamente, los pacientes con una presentación tardía tras un IAMCEST pueden tener una peor evolución clínica, asociada a un infarto más extenso e irreversible; sin embargo, son pocos los datos existentes que indican una correlación intensa entre el TSP y los resultados clínicos. Schömig *et al.* (1) analizaron los resultados de la coronariografía en las cohortes de 2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se evaluó la reperfusión mecánica y se observó que la proporción de oclusión coronaria total se redujo de un 66,2% en los pacientes con una presentación temprana (< 12 h tras el inicio de los síntomas) a un 49,5% en los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en el IAMCEST. En consecuencia, cabría plantear la hipótesis de que en los pacientes con una presentación tardía se hubiera retrasado la solicitud de atención médica porque los síntomas fueran menos importantes y se asociaran a formas más leves de isquemia: esto es lo que se denomina "hipótesis de presentación tardía de pacientes más leves". Sin embargo, en la presente cohorte de pacientes con IAMCEST no seleccionados, los valores máximos de troponina y la proporción de oclusión coronaria total fueron similares en los pacientes con una presentación temprana y los pacientes con una presentación tardía. Varios estudios han evaluado la repercusión de los indicadores del retraso del tratamiento en los resultados clínicos en los pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria y han mostrado resultados poco uniformes (*Suplemento tabla 6*). En un amplio estudio observacional de 27.080 pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria se demostró que un aumento del tiempo de puerta a balón para la ICP primaria se asociaba de manera independiente a un incremento de la mortalidad, mientras que no ocurría así con el aumento del tiempo de síntomas a balón (23). Los resultados de este estudio se explicaron por el "efecto de cohorte de supervivientes" según el cual los pacientes con una presentación tardía han sobrevivido ya al período de máximo riesgo de muerte. En un reciente estudio obser-

vacional de 865 pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria se observó que el área bajo la curva del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la ICP tenía poco valor (0,58; IC del 95%: 0,53 a 0,63) como predictor de un índice de salvación de miocardio $\geq 0,50$ (21). En cambio, un reciente estudio observacional realizado en 1372 pacientes con IAMCEST no seleccionados demostró que la presentación tardía (> 12 h tras el inicio de los síntomas) se asociaba de manera independiente a la mortalidad intrahospitalaria (2). En el presente registro de ámbito nacional de Corea, con un total de 5826 pacientes con IAMCEST no seleccionados que acudieron en un plazo de 48 h tras el inicio de los síntomas, los pacientes con una presentación tardía mostraron una mayor probabilidad de presentar una clase de Killip II o III en la situación inicial, pero fue menos probable que tuvieran una clase de Killip IV, lo cual sugiere que una parte considerable de los pacientes con una presentación tardía y una clase de Killip IV habrán fallecido antes de llegar al hospital. Aunque los pacientes con una presentación tardía tuvieron unos resultados clínicos hasta los 3 años notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana, la presentación tardía no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad a 180 días tras el IAMCEST en el análisis de regresión de Cox multivariable. Además, el área bajo la curva del TSP tuvo poco valor (0,54; IC del 95%: 0,51 a 0,57) como predictor de la mortalidad a 180 días. Estos resultados pueden explicarse recurriendo al "efecto de cohorte de supervivientes" más que a la "hipótesis de presentación tardía de pacientes más leves" en esta cohorte, a la vista de las características iniciales y angiográficas de los pacientes con una presentación tardía tras el IAMCEST.

PRÁCTICA CLÍNICA Y RESULTADOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CON UNA PRESENTACIÓN TARDÍA EN EL IAMCEST.

Hay pocos datos publicados que hayan evaluado la relación entre la práctica clínica y los resultados clínicos en los pacientes con una presentación tardía en poblaciones no seleccionadas de pacientes con IAMCEST en vez de en pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria. Dos estudios de observación pequeños realizados en pacientes con IAMCEST no seleccionados mostraron que en los que tenían una presentación tardía era menos probable el empleo de tratamientos de intervención y médicos (2,3). En el presente estudio, la presentación tardía se asoció de manera independiente a la no realización de una ICP en los pacientes con IAMCEST. El uso de técnicas de intervención invasivas, incluida la estrategia de ICP primaria y la ICP, se redujo bruscamente entre el primer intervalo de TSP de 12 h (< 12 h) y el segundo intervalo de TSP de 12 h (12 a 24 h); sin embargo, no hubo una diferencia significativa ni una tendencia lineal entre el segundo intervalo de 12 h (12 a 24 h) y el cuarto intervalo

de 12 h (36 a 48 h). De igual modo, las tasas de mortalidad mostraron un aumento brusco entre el primer intervalo de 12 h y el segundo intervalo de 12 h, sin que se observara una diferencia significativa ni una tendencia lineal en las tasas de mortalidad entre el segundo y el cuarto intervalos de 12 h. Estos resultados sugieren que el patrón de práctica clínica de las intervenciones invasivas podría empeorar los resultados clínicos de IAMCEST en los pacientes con una presentación tardía, si bien este estudio no permite abordar de manera adecuada la cuestión de si la ICP primaria es o no es beneficiosa en todos los pacientes con IAMCEST que tienen una presentación tardía, debido a la falta de un grupo control.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, los hospitales que aportaron datos a la base de datos del estudio KAMIR-NIH tendieron a ser centros con un volumen de pacientes superior al de la mayoría de los hospitales. Por consiguiente, las tasas de mortalidad y los patrones de uso de tratamientos en la práctica clínica podrían no ser generalizables a todos los hospitales que tratan a pacientes con IAMCEST. En segundo lugar, aunque se incluyó información relativa a las estrategias de ICP y sobre las razones por las que no se realizó la ICP en los pacientes seleccionados, el registro no dispuso de datos específicos, como los signos/síntomas de isquemia persistente manifiesta y las limitaciones de los recursos hospitalarios en cuanto al motivo por el que no se asignó la realización de una ICP primaria a pacientes seleccionados. Aunque la guía europea reciente publicada en 2017 recomendó considerar la posible conveniencia de un empleo sistemático de la ICP primaria en los pacientes con un IAMCEST estable que acuden a las 12 a 48 h del inicio de los síntomas, la evidencia en la que esto se basaba incluía tan solo los datos de 1 ensayo controlado y aleatorizado de 365 pacientes con IAMCEST de los años 2001 a 2004, en el que se comparó una estrategia invasiva con una estrategia de tratamiento conservador, y no la ICP primaria con una ICP más tardía. Además, la estrategia de ICP primaria se recomienda en la guía en presencia de síntomas persistentes que sugieran isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias con peligro para la vida, en los pacientes en los que el tiempo transcurrido tras el inicio de los síntomas sea > 12 h; sin embargo, el nivel de la evidencia no es alto. Este nivel de evidencia bajo puede contribuir a producir las bajas tasas de uso de intervenciones invasivas en los pacientes con una presentación tardía, en comparación con las observadas en los pacientes con una presentación temprana. En tercer lugar, utilizamos un ajuste para 23 variables de riesgo; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de factores de confusión residuales debidos a variables no medidas, como el sistema de atención médica previa al hospital. Por último, en el presente estudio no se dispuso de información sobre el uso de medicamentos

en puntos temporales específicos ni sobre la adherencia a la medicación en el período de seguimiento o las razones por las que los fármacos elegidos se usaron con una frecuencia diferente en los pacientes con una presentación tardía o una presentación temprana.

CONCLUSIONES

En un amplio registro de ámbito nacional de Corea, los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) tuvieron unos resultados clínicos a los 3 años notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana, mientras que la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad después del IAMCEST. Se observaron diferencias pronunciadas e inversas en el uso de técnicas de intervención invasivas y en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IAMCEST diagnosticado en < 48 h tras el inicio de los síntomas con una presentación en el primer intervalo de 12 h de TSP (< 12 h) y los que acudieron en el segundo intervalo de TSP (12 a 24 h), lo cual indica que el patrón de práctica clínica respecto a las intervenciones invasivas podría afectar a los resultados clínicos de los pacientes con una presentación tardía tras sufrir un IAMCEST. Estos resultados obtenidos en la práctica clínica real sugieren que, mientras no se disponga de nuevos estudios, es necesario un abordaje multidisciplinario para identificar a los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía en los que pueda aportar un beneficio el empleo de técnicas de intervención invasivas.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los pacientes y los investigadores que participaron en este registro. Los autores agradecen también a Min-Ho Shin, PhD (Chonnam National University Medical School) el apoyo estadístico. El presente estudio se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la declaración STROBE.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo fue financiado por Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention (2016-ER6304-02) y fue respaldado por el Chonnam National University Hospital Biomedical Research Institute (BCRI-20075). Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Myung Ho Jeong, Principal Investigator of Korea Acute Myocardial Infarction Registry, Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, República de Corea. Correo electrónico: myungho@chollian.net. Twitter: @KyungHoonCho82.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: En un registro prospectivo de ámbito nacional de Corea, la supervivencia a 6 meses y a 3 años después de un IAMCEST se redujo notablemente en los pacientes que acudieron en un plazo de 12 a 24 h tras el inicio de los síntomas, en comparación con los pacientes con una presentación más temprana. Esto fue paralelo a las diferencias de

frecuencia de uso de la revascularización percutánea primaria entre los pacientes con una presentación temprana y los pacientes con una presentación tardía.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos esfuerzos para mejorar las estrategias de tratamiento de los pacientes que acuden de forma tardía tras el inicio de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schöming A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1900-7.
2. Cerrato E, Forno D, Ferro S, Chinaglia A. Characteristics, in-hospital management and outcome of late acute ST-elevation myocardial infarction presenters. *J Cardiovasc Med* 2017;18:567-71.
3. McNair PW, Bilchick KC, Keeley EC. Very late presentation in ST elevation myocardial infarction: Predictors and long-term mortality. *Int J Cardiol* 2019;22:156-9.
4. Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in latecomer STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997- 2017. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:741-8.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
6. Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
7. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.
8. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquina-nasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-72.
9. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research:
- partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 2014;110:551-5.
10. Kim JH, Chae SC, Oh DJ, et al. Multicenter cohort study of acute myocardial infarction in Korea - interim analysis of the Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health Registry. *Circ J* 2016;80:1427-36.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
12. Yucel RM. State of the multiple imputation software. *J Stat Softw* 2011;45: v45/i01.
13. Boersma E, for the Primary Coronary Angioplasty vs, Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
14. Schöming A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-72.
15. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schöming A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301:487-8.
16. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30:1322-30.
17. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of
- the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-8.
18. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
19. Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2470-9.
20. Stiermaier T, Eitel I, de Waha S, et al. Myocardial salvage after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction presenting early versus late after symptom onset. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1571-9.
21. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, et al. Benefit from reperfusion with primary percutaneous coronary intervention beyond 12 hours of symptom duration in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006842.
22. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
23. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.

PALABRAS CLAVE intervención coronaria percutánea, registros, República de Corea, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

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

COMENTARIO EDITORIAL

Pacientes con IAMCEST y presentación tardía: buscando evidencia

María Thiscal López Lluva, MD, PhD



María Thiscal López Lluva

Se benefician de la angioplastia primaria los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que consultan tras 12 horas del inicio de los síntomas? ¿Cómo se manejan estos pacientes en la vida real?

Cho y cols. (1), presentaron recientemente en JACC un trabajo en el que analizan los datos del registro nacional coreano de infarto agudo de miocardio (KAMIR-NH) con el objetivo de evaluar las características clínicas y la evolución de los pacientes con un IAMCEST que consultan tras 12 horas del inicio de los síntomas. De los 13.707 pacientes incluidos en la base de datos, se analizaron 5.826 que habían sido diagnosticados de IAMCEST en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas, entre 2011 y 2015, procedentes de 20 hospitales universitarios. Los pacientes fueron categorizados en función del tiempo que tardaron en consultar en: precoces (< 12 horas) y tardíos (12-48 horas). Se trata del estudio observacional de vida real más grande publicado que evalúa las características de los pacientes con IAMCEST con presentación tardía.

Aunque el número de pacientes con un IAMCEST que consulta pasadas las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas se ha reducido significativamente en los últimos años, seguimos enfrentándonos a un 10-12% de pacientes que acuden de forma tardía (2,3,4). El manejo terapéutico óptimo de estos pacientes sigue siendo un tema debatido.

Las guías publicadas en 2013 por el American College of Cardiology y la American Heart Association (5) dan una recomendación IIa B para la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en pacientes con un IAMCEST que consultan entre las 12 y 24 horas tras el inicio de los síntomas si existen síntomas o signos de isquemia en curso. Las guías europeas, tanto la del tratamiento del IAMCEST (6) como la de revascularización miocárdica (7), dan un paso más allá e indican siempre la ICP primaria en estos pacientes si hay síntomas o signos de isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias potencialmente mortales.

Además, debe considerarse sistemáticamente la ICP primaria en los pacientes que se presenten transcurridas 12-48 horas desde la aparición de los síntomas, aunque no tengan dolor y estén hemodinámicamente estables, dado que podrían beneficiarse de este tratamiento (8,9).

Reimer y cols. (10,11) difundieron, hace más de 40 años, el concepto aún vigente de "el tiempo es músculo"; el riesgo de necrosis transmural aumenta con la duración del tiempo de isquemia.

En pacientes con IAMCEST, numerosos estudios han demostrado que la reperfusión precoz, dentro de las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, se asocia a un mayor porcentaje de miocardio salvado, preservación de la fracción de eyección y mejora en la supervivencia (12). El porcentaje de miocardio salvado disminuye a medida que aumenta el tiempo entre los síntomas y la terapia de reperfusión (13,14,15). Sin embargo, esto no quiere decir que más allá de este límite temporal los pacientes no se beneficien del tratamiento. De hecho, hay estudios que demuestran que existe miocardio viable salvable incluso tras doce horas de isquemia severa, y que puede recuperarse con una estrategia de reperfusión efectiva (9,16,17). Hay que tener en cuenta que si bien la eficacia y el beneficio clínico de la fibrinolisis disminuyen a la vez que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas (18), la ventana de eficacia de la ICP primaria es mayor que el la de la fibrinolisis.

El límite temporal de 12 horas se estableció en base a que la fibrinolisis no solo no reduce la mortalidad más allá de las 12 primeras horas, sino que, además, aumenta el riesgo de hemorragia cerebral (12,19). Sin embargo, la ICP primaria parece que sigue produciendo una mejora del pronóstico incluso cuando se lleva a cabo transcurridas 12 horas desde el inicio de los síntomas (8,9,17,20,21). El estudio BRAVE-2 (*Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation*), que incluyó 365 pacientes estables, asintomáticos, con IAMCEST que consultaron entre las 12 y las 48 horas tras el inicio de los síntomas, fue el primer estudio aleatorizado que demostró que los pacientes tratados de

forma invasiva presentaron un infarto significativamente menor (8) y una supervivencia a los 4 años mayor (22), que los pacientes manejados de forma conservadora.

El mecanismo por el cual hay células miocárdicas que escapan de la necrosis a pesar de horas de isquemia no está del todo aclarado. Se han propuesto varios mecanismos que podrían preservar el miocardio viable: 1) isquemia intermitente con periodos de oclusión y recanalización; 2) precondicionamiento isquémico (23); 3) persistencia de flujo sanguíneo residual en la arteria del infarto (16) y 4) reclutamiento de ramas colaterales (24,25). Mas allá de todas estas circunstancias, identificar los tiempos de demora en un infarto resulta en muchas ocasiones complejo, más aún en pacientes que consultan de forma tardía. En los ensayos clínicos y registros se equipara el inicio de la oclusión coronaria al inicio de los síntomas. Esta presunción, además de ser errónea (la inestabilidad de la placa es un proceso dinámico y que difícilmente se puede fijar en un momento concreto [26]), cuenta con limitaciones. Por un lado, precisar ese momento está sujeto a un sesgo de memoria (27). Por otra parte, un porcentaje no desdeneable de pacientes presentan sintomatología atípica o la sintomatología aparece tras un periodo de angina inestable lo que impide datar con certeza el inicio de la oclusión coronaria (28). Anderson y cols. (29) y Wilkins y cols. (30) propusieron hace unos años un sistema de puntuación basado en el análisis electrocardiográfico para complementar la información que aporta la historia clínica y así obtener la hora de inicio con mayor exactitud. Se trata de fórmulas complejas y no validadas, que no gozan de popularidad. Otra cuestión a tener en cuenta es que los pacientes de alto riesgo tienden a presentarse precozmente, mientras que aquellos que demandan atención médica de forma más tardía ya han sobrevivido a las primeras horas críticas (mayor riesgo de muerte súbita); es lo que se conoce como sesgo de supervivencia (31). En el registro coreano que nos presentan, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con flujo inicial TIMI 3 (aproximadamente un 14%) entre los dos grupos de pacientes (tardíos vs. precoces), lo que corrobora la dificultad que existe a la hora de determinar el inicio y fin de un infarto.

El registro pone de manifiesto datos muy interesantes. Los pacientes que consultan de forma tardía son diferentes a los que consultan en las primeras 12 horas tras

el inicio de los síntomas. Se trata de pacientes de mayor edad, con mayor frecuencia mujeres, diabéticos, con frecuencia cardíaca elevada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, en situación Killip II o III (con menor probabilidad en Killip IV), que acuden a centros sin capacidad para angioplastia primaria y, muy importante, en los que se realiza ICP primaria con menor frecuencia (88% vs. 95,1%; $p < 0,001$), especialmente en los que consultan entre las 12 y las 24 horas tras el inicio de los síntomas en comparación con los que se presentan en las primeras 12 horas. Se optó por una estrategia conservadora en el 4,9% de los pacientes que se presentaron en las primeras 12 horas de la aparición de los síntomas, aumentando este porcentaje al 12,4% en aquellos que consultaron entre las 12 y las 24 horas del inicio de los síntomas ($p < 0,001$) (1).

Estos pacientes tienen mayor mortalidad intrahospitalaria (8% vs. 5,3%, $p = 0,006$), a 6 meses (10,7% vs. 6,8%, $p < 0,001$) y a 3 años (16,2% vs. 10,6%, $p < 0,001$). El aumento de mortalidad a 6 meses se asoció significativamente al manejo conservador recibido (HR: 1,82; IC95% 1,37-2,43; $p < 0,001$) y no a la presentación tardía per se (HR: 1,14; IC95% 0,87-1,48; $p = 0,35$). Otro dato a destacar es que la tasa de mortalidad aumentó drásticamente en pacientes que consultaron en el intervalo 12 - 24 horas tras la sintomatología, sin que se objetivaran diferencias en los demás intervalos (12-36 horas y 36-48 horas) (1).

No obstante, este estudio cuenta con importantes limitaciones. No se trata de un estudio aleatorizado ni se ha realizado un análisis de propensión por emparejamiento y tampoco se realizó un muestreo estratificado en función de los síntomas y la estabilidad hemodinámica. Por ello no se puede concluir que en los pacientes con IAMCEST que consultan de forma tardía (tras 12 horas del inicio de los síntomas), la estrategia de ICP primaria mejore su pronóstico en comparación con una estrategia conservadora. Lo que sí podemos afirmar es que los pacientes con IAMCEST y presentación tardía tienen una peor evolución clínica que los que consultan de forma precoz y que podría deberse a que estos pacientes reciben con menor frecuencia un tratamiento invasivo. Se necesitan más estudios que permitan identificar qué pacientes con presentación tardía se beneficiarían de una ICP primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cho KH, Han X, Ahn JH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Late Presentation of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1859-1870.
2. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet (London, England)*. 2002; 359(9304):373-377.
3. McNair PW, Bilchick KC, Keeley EC. Very late presentation in ST elevation myocardial infarction: Predictors and long-term mortality. *Int J Cardiol Hear Vasc*. 2019;22:156-159.
4. Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in latecomer STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997-2017. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(9):741-748.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

6. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L. P. Cafforio, Filippo Crea, John A. Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J. Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, DR; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J*. 2017.

7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. August 2018.

8. Schömg A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2865-2872.

9. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J*. 2009;30(11):1322-1330.

10. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-794.

11. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40(6):633-644.

12. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborativ. *Lancet (London, England)*. 1994; 343(8893):311-322.

13. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmurality and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1229-1235.

14. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2145-2153.

15. Yoshida S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Factors associated with myocardial salvage immediately after emergent percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med*. 2009;23(4):383-390.

16. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DRJ, Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1246-1251.

17. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, et al. Benefit From Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention Beyond 12 Hours of Symptom Duration in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(9):e006842. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006842

18. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-2521.

19. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repùblicas de Amèrica del Sur) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1993;342(8874):767-772.

20. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and t. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(5):367-372.

21. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*. 2011;107(4):501-508.

22. Ndreppepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömg A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301(5):487-488.

23. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136. 4

24. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, et al. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):58-64.

25. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1825-1831.

26. Rittersma SZH, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(9):1160-1165.

27. Koul S, Andell P, Martinsson A, et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000486.

28. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304(7):763-771.

29. Anderson ST, Wilkins M, Weaver WD, Selvester RH, Wagner GS. Electrocardiographic phasing of acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 1992;25 Suppl:3-5.

30. Wilkins ML, Pryor AD, Maynard C, et al. An electrocardiographic acuteness score for quantifying the timing of a myocardial infarction to guide decisions regarding reperfusion therapy. *Am J Cardiol*. 1995;75(8):617-620.

31. Lowel H, Lewis M, Hormann A. [Prognostic significance of prehospital phase in acute myocardial infarct. Results of the Augsburg Myocardial Infarct Registry, 1985-1988]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1991;116(19):729-733.