



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

ENERO 2022
NÚMERO 22

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Metoprolol en pacientes con COVID-19 en estado crítico**
Agustín Clemente-Moragón, Juan Martínez-Milla, Eduardo Oliver, Arnoldo Santos, Javier Flandes, Iker Fernández, Lorena Rodríguez-González, Cristina Serrano del Castillo, Ana-María Ioan, María López-Álvarez, Sandra Gómez-Talavera, Carlos Galán-Arriola, Valentín Fuster, César Pérez-Calvo, Borja Ibáñez
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Betabloqueantes y Covid-19
E. Asín Cardiel, E. León Aliz
- 56 **Patrones del sueño saludables y riesgo de arritmias incidentes**
Xiang Li, Tao Zhou, Hao Ma, Tao Huang, Xiang Gao, JoAnn E. Manson, Lu Qi
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Patrones de sueño y riesgo de arritmias: ¿debería desvelarnos esta asociación?
Juan Cruz López Díez, Nicolás Vecchio, Claudio Militello
- 69 **Revascularización miocárdica percutánea en pacientes con IAMCEST y presentación tardía**
Frédéric Bouisset, Edouard Gerbaud, Vincent Bataille, Pierre Coste, Etienne Puymirat, Loic Belle, Clément Delmas, Guillaume Cayla, Pascal Motreff, Gilles Lemesle, Nadia Aissaoui, Didier Blanchard, François Schiele, Tabassome Simon, Nicolas Danchin, Jean Ferrières en nombre de los investigadores del FAST-MI
■ **COMENTARIO EDITORIAL** No siempre es tarde: el enigma de la revascularización tardía
Paola Morejón-Barragán, Diana Evangelista-Barragán
- 87 **Presión arterial durante el tratamiento y resultados cardiovasculares en adultos con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda**
Hyeok-Hee Lee, Hokyoo Lee, So Mi Jemma Cho, Dong-Wook Kim, Sungha Park, Hyeon Chang Kim
■ **COMENTARIO EDITORIAL** El control de la PA: una gran decepción y una gran oportunidad
Carlos I. Ponte-Negretti

PRESENTE Y FUTURO

- 15 **Síndrome de fatiga crónica y enfermedad cardiovascular. Revisión de actualización de JACC**
Benjamin H. Natelson, Danielle L. Brunjes, Donna Mancini
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Síndrome de fatiga crónica y enfermedad cardiovascular: ¿Qué fue primero: el huevo o la gallina?
José González-Costello, Pablo Catalá, Carles Díez-López
- 31 **Intolerancia al ejercicio en adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Revisión de actualización de JACC**
Ambarish Pandey, Sanjiv J. Shah, Javed Butler, Dean L. Kellogg JR, Gregory D. Lewis, Daniel E. Forman, Robert J. Mentz, Barry A. Borlaug, Marc A. Simon, Julio A. Chirinos, Roger A. Fielding, Elena Volpi, Anthony J.A. Molina, Mark J. Haykowsky, Flora Sam, Bret H. Goodpaster, Alain G. Bertoni, Jamie N. Justice, James P. White, Jingzhong Ding, Scott L. Hummel, Nathan K. LeBrasseur, George E. Taffet, Iraklis I. Pipinos, Dalane Kitzman
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Intolerancia al ejercicio en adultos mayores con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. *Más allá del corazón*
Pilar Mazón Ramos



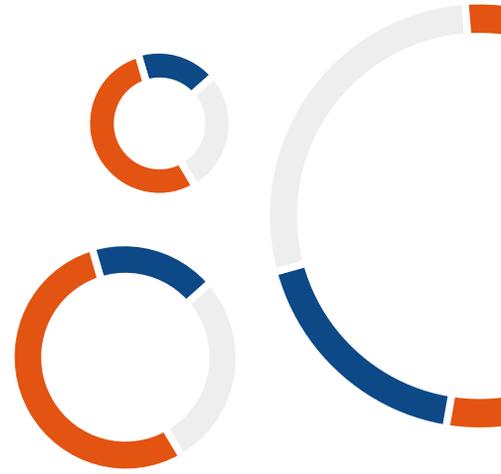
La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la 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

REAL-WORLD PATIENT REGISTRY

GLOBAL SYMPPLICITY REGISTRY

16.7 ↓

mmHg Office SBP
at three years³

RANDOMIZED, SHAM-CONTROLLED TRIALS

SPYRAL HTN ON MED PILOT STUDY

9.4 ↓

mmHg Office SBP
at six months^{†4}

SPYRAL HTN OFF MED PIVOTAL TRIAL

9.2 ↓

mmHg Office SBP
at three months^{†**5}

GET DATA FIRST

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

†RDN 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.

UC202119439 ML ©2021. Medtronic. All rights reserved. Medtronic and the Medtronic logo are trademarks of Medtronic. For distribution only in markets where the Symplicity Spyrat™ multi-electrode renal denervation catheter and Symplicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 07/2021

Medtronic

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Metoprolol en pacientes con COVID-19 en estado crítico



Agustín Clemente-Moragón, BSc, ^{a,*} Juan Martínez-Milla, MD, PhD,^{a,b,*} Eduardo Oliver, PhD,^{a,c} Arnoldo Santos, MD, PhD,^{d,e} Javier Flandes, MD, PhD,^f Iker Fernández, MD,^f Lorena Rodríguez-González, TECH,^{g,h} Cristina Serrano del Castillo, MD,ⁱ Ana-María Ioan, MD,^d María López-Álvarez, RN,^{b,c} Sandra Gómez-Talavera, MD,^{a,b,c} Carlos Galán-Arriola, DVM, PhD,^{a,c} Valentín Fuster, MD, PhD,^{a,j} César Pérez-Calvo, MD, PhD,^d Borja Ibáñez, MD, PhD^{a,b,c}

RESUMEN

ANTECEDENTES La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) grave puede progresar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que comporta una infiltración alveolar por neutrófilos activados. Se ha demostrado que el betabloqueante metoprolol produce una mejoría de la inflamación agudizada en situaciones de infarto de miocardio.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del metoprolol en la inflamación alveolar y en la función respiratoria en pacientes con un SDRA asociado a la COVID-19.

MÉTODOS Un total de 20 pacientes con COVID-19 que presentaban un SDRA y estaban siendo tratados con ventilación mecánica invasiva fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con metoprolol (15 mg una vez al día durante 3 días) o a un grupo de control (sin este tratamiento). En todos los pacientes se realizó un lavado broncoalveolar (LBA) antes y después del período de tratamiento o control. Se evaluó la seguridad de la administración de metoprolol mediante monitorización hemodinámica invasiva y electrocardiográfica y con ecocardiografía.

RESULTADOS La administración de metoprolol no produjo efectos secundarios. En la situación inicial, el recuento de neutrófilos en el LBA no mostró diferencias entre los dos grupos. En cambio, en los pacientes asignados aleatoriamente al metoprolol hubo un número de neutrófilos en el LBA del día 4 significativamente inferior (mediana: 14,3 neutrófilos/ μ l [C1, C3: 4,63, 265 neutrófilos/ μ l] frente a mediana: 397 neutrófilos/ μ l [C1, C3: 222, 1346 neutrófilos/ μ l] en los grupos de metoprolol y de control, respectivamente; $p = 0,016$). El metoprolol redujo también el contenido de trampas extracelulares de neutrófilos y de otros marcadores de la inflamación pulmonar. La oxigenación ($\text{PaO}_2\text{:FiO}_2$) mejoró significativamente después de 3 días de tratamiento con metoprolol (mediana: 130; C1, C3: 110, 162] frente a mediana: 267; C1, C3: 199, 298] en la situación inicial y en el día 4, respectivamente; $p = 0,003$), mientras que se mantuvo inalterada en los pacientes del grupo control. Los pacientes tratados con metoprolol pasaron menos días que los del grupo de control con ventilación mecánica invasiva ($15,5 \pm 7,6$ frente a $21,9 \pm 12,6$ días; $p = 0,17$).

CONCLUSIONES En este ensayo piloto, la administración intravenosa de metoprolol en pacientes con SDRA asociado a la COVID-19 resultó segura, redujo la inflamación pulmonar agudizada y mejoró la oxigenación. La utilización del metoprolol para un nuevo objetivo de tratamiento del SDRA asociado a la COVID-19 es una estrategia segura y poco costosa, que puede aliviar la carga de la pandemia de COVID-19. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1001-1011)
© 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-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



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

^a Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España; ^b Departamento de Cardiología, IIS-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ^c CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España; ^d Unidad de Cuidados Intensivos, IIS- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ^e CIBER de Enfermedades

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****COVID-19** = enfermedad por coronavirus-2019**LBA** = lavado broncoalveolar**NET** = trampa extracelular de neutrófilos**SDRA** = síndrome de dificultad respiratoria aguda**UCI** = unidad de cuidados intensivos**VMI** = ventilación mecánica invasiva

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), causada por un síndrome respiratorio agudo grave por infección por el coronavirus-2 (SARS-CoV-2), constituye una pandemia en curso que afecta a más de 145 millones de personas en todo el mundo y ha producido la muerte de más de 3 millones de personas hasta la fecha. Se calcula que un 6%-18% de los casos de COVID-19 muestran una progresión a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) (1). En la actualidad hay una falta de tratamientos específicos para el SDRA asociado a la COVID-19.

En las fases iniciales de la infección por el SARS-CoV-2, el sistema inmunitario del huésped se activa para detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en algunos casos la replicación rápida del SARS-CoV-2 en las vías respiratorias desencadena una respuesta inflamatoria agudizada y una tormenta de citocinas (2). Esta situación conduce a una progresión a un SDRA junto con otras complicaciones clínicas, como *shock séptico*, microtrombos, coagulopatía y disfunción de múltiples órganos (3).

El SDRA de diferentes etiologías (4), incluida la infección por el SARS-CoV-2 (5,6), depende en gran medida de la acción de los neutrófilos. Los neutrófilos activados contribuyen a producir la lesión alveolar al liberar mediadores inflamatorios previamente almacenados (especies moleculares de oxígeno reactivas y mieloperoxidasa [MPO]) e interactúan con otras células, como las plaquetas, para inducir la formación de microtrombos. Además, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) e histonas sumamente nocivas activa el inflammasoma y desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias (7). Las NET liberadas por los neutrófilos activados que infiltran los alveolos aumentan la inflamación pulmonar y las concentraciones de citocinas proinflamatorias en suero, dando lugar a una extensa lesión pulmonar y a eventos de microtrombosis en los pacientes con COVID-19 (2,3,8,9).

A pesar de la masiva repercusión mundial de la COVID-19, hay una escasez de tratamientos eficaces para

prevenir la transición de la enfermedad moderada a la grave y para mejorar el pronóstico. Dada la intensa presión a que la COVID-19 está sometiendo a las UCI en todo el mundo, existe una urgente necesidad de identificar tratamientos destinados a reducir el número de días de permanencia en la UCI. Las intervenciones más buscadas son las que permitan mitigar la disregulación inmunitaria asociada a la COVID-19 (10). Un posible enfoque que resulta atractivo es el empleo de tratamientos dirigidos al propio huésped, que en los últimos años han surgido como estrategia adyuvante para limitar el daño que se produce durante la inflamación agudizada tanto infecciosa como estéril.

Los antagonistas de receptores betaadrenérgicos (betabloqueantes) se han venido utilizando durante décadas para tratar trastornos cardiovasculares como la hipertensión, las arritmias y el infarto de miocardio (11). En estudios observacionales retrospectivos se ha establecido la existencia de una relación entre el tratamiento con betabloqueantes y un aumento de la supervivencia en pacientes en un estado crítico causado por diferentes trastornos, como la sepsis (12-14), la insuficiencia respiratoria aguda (15), la lesión cerebral traumática grave (16,17) y otros (18,19). Algunos resultados recientes indican que el betabloqueante selectivo β_1 metoprolol tiene un efecto directo sobre los neutrófilos y reduce sus efectos nocivos durante la inflamación agudizada (20). En el contexto de la isquemia/reperfusión (infarto agudo de miocardio), se ha demostrado que el empleo de metoprolol dirigido a los neutrófilos tiene un potente efecto cardioprotector, tanto en modelos animales como en los pacientes (20-23). Más recientemente, nuestro grupo ha demostrado que el metoprolol (pero no así otros betabloqueantes intravenosos disponibles en el ámbito clínico) anula la inflamación agudizada impulsada por los neutrófilos, la interacción entre neutrófilos y plaquetas y la formación de NET en un modelo de la lesión pulmonar aguda inducida por LPS en el ratón (24). Estos datos experimentales nos llevaron a investigar si el tratamiento con metoprolol intravenoso (i.v.) podía producir una mejoría en la inflamación pulmonar (y en última instancia un mejor pronóstico) en pacientes con SDRA asociado a la COVID-19.

Respiratorias, Madrid, España; ^f Departamento de Neumología, IIS- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ^g Departamento de Anatomía Patológica, IIS- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ^h Biobank Patfarm-PT20/00141, IIS- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ⁱ Laboratorio de Citometría de Flujo, IIS-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; y ^j Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos. *Los Drs Clemente-Moragón y Martínez-Milla contribuyeron por igual en este trabajo.

Christie Ballantyne, MD, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

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

Original recibido el 28 de abril de 2021; original revisado recibido el 17 de junio de 2021, aceptado el 1 de julio de 2021.

MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. El ensayo piloto MADRID-COVID (*Intravenous Metoprolol in Respiratory Distress Due to COVID-19*) fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (número de registro de Eudract 2020-002310-41). Todos los pacientes (o un familiar cercano) dieron su consentimiento por escrito para participar en el ensayo. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18-80 años, infección por el SARS-CoV-2 confirmada mediante rt-PCR (en muestras de hisopo nasal o de lavado broncoalveolar), ventilación mecánica invasiva de ≤ 72 horas, frecuencia cardíaca ≥ 60 latidos/min y presión arterial sistólica determinada de forma invasiva ≥ 120 mm Hg. Los criterios de exclusión fueron: ingreso hospitalario prolongado (> 5 días) antes de la inclusión, insuficiencia cardíaca aguda concomitante, fracción de eyección ventricular izquierda $< 50\%$, disfunción ventricular derecha, embolia pulmonar concomitante, arteriopatía periférica moderada o grave, valvulopatía moderada o grave, EPOC moderada o grave, o tratamiento activo con betabloqueantes antes de la inclusión. Se incluyó a un total de 20 pacientes con un SDRA secundario a una infección por el SARS-CoV-2, que estaban en tratamiento con VMI y se les asignó aleatoriamente al grupo de tartrato de metoprolol i.v. (Recordati) (3 \times emboladas de 5 mg, con 2 minutos de separación entre ellas, cada día durante 3 días; $n = 12$) o al grupo control (sin este tratamiento; $n = 8$). Dos minutos después de cada embolada, se determinó la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y si estaban por encima de los límites establecidos, se inyectaba la siguiente embolada.

La asignación aleatoria se estratificó según la edad (≤ 59 años frente a > 59 años), los antecedentes de hipertensión (sí frente a no) y el recuento de neutrófilos en sangre circulante (< 6000 frente a ≥ 6000). Se obtuvieron muestras de líquido de lavado broncoalveolar (LBA) y de sangre de los pacientes en el momento de la aleatorización (situación inicial) y 24 horas después de la tercera dosis de metoprolol/control (día 4). El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del metoprolol en los marcadores inflamatorios (principalmente la infiltración de neutrófilos y las NET). Los objetivos secundarios principales fueron evaluar el efecto del metoprolol en el número de días de ventilación mecánica invasiva y el número de días de estancia en la UCI después de la aleatorización, así como la función pulmonar. El criterio de valoración principal de la seguridad fueron las complicaciones hemodinámicas (*shock* cardiogénico, hipotensión grave o bradicardia intensa/bloqueo auriculoventricular).

Al tratarse de un ensayo piloto, el tamaño de la muestra se calculó en función de la capacidad de detectar cam-

bios en la inflamación pulmonar (infiltración de neutrófilos). Teniendo en cuenta lo indicado por estudios experimentales previos, planteamos la posibilidad de que 20 pacientes fueran suficientes para detectar un efecto biológico significativo del metoprolol en este contexto.

CITOMETRÍA DE FLUJO DE LAS MUESTRAS DE LBA.

Para los estudios de citometría de flujo (FCM), las muestras de LBA (8 ml) se inactivaron previamente con 2 ml de un reactivo de estabilización de antígenos celulares que contenía formaldehído (TransFix, Cytomark Ltd). A continuación se centrifugaron las muestras (5 minutos a 540 g), se descartó el sobrenadante, y se resuspendió el sedimento en 200 μ l de solución salina tamponada con fosfato. Tras ello, 100 μ l de suspensión celular se tiñeron durante 15 minutos a temperatura ambiente con la siguiente combinación de colores: CD15-isotiocianato de fluorescencia antihumano, CD33-ficoeritrina y CD3-V-450 y CD45-V-500 (Becton Dickinson Biosciences). Después de la tinción se añadieron 2 ml de solución de lisis de FACS (Becton/Dickinson Biosciences), y tras 5 minutos de incubación, la muestra se centrifugó y se resuspendió en 100 μ l de solución salina tamponada con fosfato. Antes de la adquisición, se añadió el colorante fluorescente DRAQ5 (Biostatus Limited) (25,26) y se agregaron microesferas Perfect-COUNT (Cytognos SL) (27) para la selección de las células positivas para ADN y para el recuento celular, respectivamente. Las muestras se analizaron con un citómetro de flujo FACSCanto II (Becton Dickinson Biosciences) equipado con el programa informático FACSDiva (Becton Dickinson Biosciences), y se adquirió la información sobre todos los eventos correspondientes a células nucleadas presentes en la muestra alícuota teñida.

Los datos se analizaron con el programa informático INFINICYT (Cytognos SL). El análisis de FCM incluyó un primer paso de identificación de las células nucleadas mediante tinción de DRAQ5. Se identificaron las poblaciones de leucocitos con una estrategia de sincronización basada en una dispersión anterógrada, dispersión lateral y expresión de CD45. Se identificaron los neutrófilos y los macrófagos mediante sus propiedades comparativamente superiores de dispersión de la luz, su patrón específico de expresión de CD45 y la expresión de CD15 (neutrófilos) y de CD33 (macrófagos alveolares). Se identificaron también los linfocitos según su expresión de CD45 y sus propiedades de dispersión anterógrada y lateral. Las poblaciones de neutrófilos, macrófagos y linfocitos se cuantificaron mediante el porcentaje del total de eventos de CD45.

ENSAYO DE ELISA PARA QUIMIOCINAS. Se inactivaron las muestras mediante incubación a una concentración final de 0,2% de SDS por 0,1% de Tween-20 y tratamien-

to con calor a 60 °C durante 15 minutos. Se analizaron muestras de plasma y de LBA sin células con el empleo de kits de ELISA humano para el factor von Willebrand (RAB0556-1KT, Sigma) y para las quimiocinas proteína quimioatrayente monocitaria (MCP)-1 (orb315028, Biorbyt), interleucina (IL)-6 (orb219452, Biorbyt) e IL-8 (orb315028, Biorbyt).

MARCADORES DE NETosis. Se determinaron un total de 3 biomarcadores de NETosis: histona-3 citrulinada (Cit-H3), complejos de MPO-ADN y ADN sin células. Para los análisis de ELISA de Cit-H3 y de MPO-ADN, las muestras se inactivaron primero mediante una suspensión de 0,2% de SDS por 0,1% de Tween-20 y tratamiento de calor a 60 °C durante 15 minutos. Para la determinación del ADN sin células, las muestras se inactivaron con tratamiento de calor a 60 °C durante 1 hora.

La Cit-H3 se determinó con un kit de ELISA (clon 11D3, Cayman, 501620). La cuantificación de los complejos de MPO-ADN se basó en un protocolo descrito con anterioridad (28,29) que utiliza varios reactivos del kit de ELISA de detección de la muerte celular (Cell Death Detection) (Roche, 11544675001) pero incluye una placa de 96 pocillos de EIA/RIA de alta unión cubierta de manera diferente durante una noche a 4 °C con anticuerpo para MPO antihumano (Bio-Rad, 0400-0002). El ADN sin células se determinó con el empleo del kit de Quant-iT PicoGreen dsDNA Assay (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, P11496).

VISUALIZACIÓN DE NET Y NEUTRÓFILOS EN EL LBA. Las NET se visualizaron mediante tinción de Giemsa de muestras de LBA (30,31). Las muestras de LBA se centrifugaron durante 10 minutos a 2500 revoluciones/min. El sedimento se resuspendió y se extendió para la tinción con la solución de Giemsa. A continuación, las muestras se inactivaron y se fijaron durante 10 minutos a temperatura ambiente con un spray de base alcohólica fijador para el citodiagnóstico (fijador en spray M-Fix). Para el análisis de las imágenes, se digitalizaron muestras fijadas, utilizando un escáner (Nanozoomer-RS C110730, Hamamatsu) y se analizaron con el programa informático de análisis de imágenes NDP (Hamamatsu).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos se analizaron con los programas Graphpad Prism versión 8.4 y RStudio. Dado el pequeño tamaño de la muestra, todas las distribuciones se consideraron no normales y se aplicaron pruebas no paramétricas para los análisis estadísticos. Las comparaciones por pares entre las muestras previas y posteriores al tratamiento (es decir, muestras basales y muestras obtenidas a los 4 días) se realizaron mediante pruebas de rango con signo para pares emparejados de Wilcoxon. Para las comparaciones de las dos situaciones de tratamiento (vehículo frente a control) en la situación

inicial o después del tratamiento se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney sin emparejamiento. Para los parámetros hemodinámicos y funcionales durante la administración de metoprolol, se calcularon las diferencias en la situación inicial o antes-después de la administración en embolada, mediante la prueba de Friedman de X^2 no paramétrica con corrección mediante la prueba de Durbin-Conover para las comparaciones por pares. Por lo que respecta a las variables no continuas, se compararon los porcentajes con métodos exactos. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de p inferior a 0,05.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. Entre el 19 de octubre de 2020 y el 19 de enero de 2021, se incluyó a un total de 20 pacientes; 12 de ellos fueron asignados aleatoriamente al metoprolol y 8 al grupo control. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las características iniciales (tabla 1). Todos los pacientes fueron tratados durante el ingreso en la UCI con corticoesteroides (dexametasona 6 mg una vez al día), anticoagulantes, melatonina y acetilcisteína. Antes de la inclusión en el ensayo, todos los pacientes (excepto 1 del grupo de metoprolol) fueron tratados con dosis en embolada y dosis de mantenimiento de corticoesteroides (metilprednisolona y/o dexametasona) en la sala, antes del ingreso en la UCI, sin que hubiera diferencias entre los dos grupos.

De los pacientes asignados aleatoriamente a metoprolol, 11 recibieron todas las dosis i.v. programadas (15 mg una vez al día durante 3 días). El otro paciente recibió 15 mg de metoprolol en los 2 primeros días, pero no en el tercer día, debido a que presentó una frecuencia cardíaca < 50 latidos/min causada por la intensificación de la sedación (inicio de la administración de propofol). El LBA se llevó a cabo sin complicaciones en todos los pacientes antes y 24 horas después del tratamiento. Los análisis de laboratorio clínico en la situación inicial y después del tratamiento se presentan en la tabla 1 del Suplemento.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE METOPROLOL EN PACIENTES CON SDRA Y EN VENTILACIÓN MECÁNICA. La administración de betabloqueantes i.v. ha resultado mayoritariamente segura, excepto en pacientes con un fallo cardíaco agudo. Dados los efectos cardiovasculares del metoprolol, se realizó una monitorización de los pacientes con métodos invasivos y mediante ecocardiografía antes de la inyección de metoprolol/control y cada día después de esa inyección. Tal como se preveía, el metoprolol redujo significativamente la frecuencia cardíaca

TABLA 1. Características de los pacientes en el momento de la aleatorización

	Todos los pacientes	Metoprolol	Control	Valor de p
Edad, años	60 (53,8, 68)	60 (57,8, 68,5)	58,5 (43,3, 65,8)	0,354
Varones	13 (65,0)	8 (66,7)	5 (62,5)	1,000
IMC (kg/m ²)	27,1 (25,3, 31,1)	26,8 (25,1, 30,4)	27,1 (26,2, 31,5)	0,422
Comorbilidades				
Hipertensión	6 (30,0)	4 (33,3)	2 (25,0)	1,000
Diabetes	2 (10,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,648
Fumadores	3 (15,0)	1 (8,3)	2 (25,0)	0,701
Dislipidemia	6 (30,0)	4 (33,3)	2 (25,0)	1,000
Tratamiento previo				
Inhibidores de SRA	5 (25,0)	3 (25,0)	2 (25,0)	1,000
Anticoagulantes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

Los valores corresponden a mediana (C1, C3) o n (%).
IMC = índice de masa corporal; SRA = sistema renina-angiotensina.

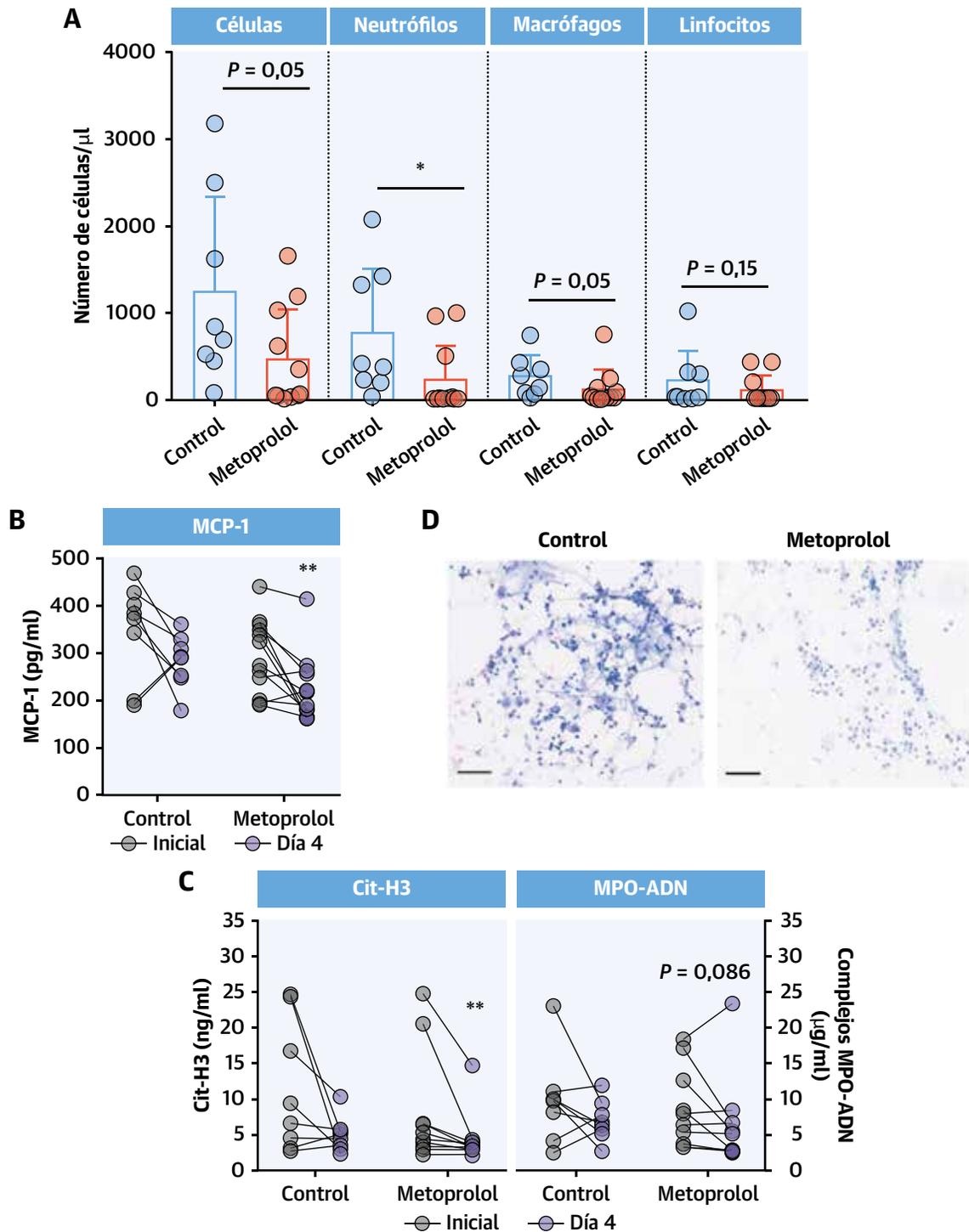
($p < 0,01$) y la presión arterial sistólica determinada de forma invasiva ($p < 0,05$), aunque ambos parámetros se mantuvieron dentro del rango de valores fisiológicos (tabla 2 del Suplemento). La ecocardiografía no mostró ningún deterioro de los parámetros de la función cardíaca después del tratamiento con metoprolol (tabla 3 del Suplemento). En términos generales, la administración intravenosa de metoprolol resultó segura y no produjo efectos secundarios en los pacientes con una COVID-19 grave que presentaban un SDRA y estaban siendo tratados con VMI.

LA ADMINISTRACIÓN DE METOPROLOL ATENÚA LA INFLAMACIÓN AGUDIZADA DEL PULMÓN PRODUCIDA POR LOS NEUTRÓFILOS. Para evaluar la capacidad del metoprolol de aliviar la inflamación pulmonar agudizada producida por los neutrófilos, analizamos las poblaciones de leucocitos en muestras de LBA mediante citometría de flujo en la situación inicial y el día 4. En la situación inicial, los grupos de metoprolol y control no mostraron diferencias en el contenido de neutrófilos del LBA (figura 1 del Suplemento). En cambio, el día 4 (después de 3 días de tratamiento con metoprolol/control), el contenido de neutrófilos fue significativamente menor en el LBA de los pacientes del grupo de metoprolol en comparación con el observado en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo control (mediana: 14,3 neutrófilos/ μ l [C1, C3: 4,63, 265 neutrófilos/ μ l] frente a mediana: 397 neutrófilos/ μ l [C1, C3: 222, 1346 neutrófilos/ μ l]; $p = 0,016$). En el LBA del día 4 de los pacientes tratados con metoprolol se observó también un contenido total de células inflamatorias inferior y un contenido de monocitos/macrófagos inferior, mientras que los linfocitos no presentaron diferencias entre los grupos (figura 1A). Exploramos también la repercusión del metoprolol en la MCP-1 en el LBA, ya que se ha demostrado que esta quimiocina fomenta la fibrosis pulmonar en una fase avanzada del SDRA (32,33). La MCP-1 en el LBA sin célu-

las mostró una atenuación significativa después de 3 días de tratamiento con metoprolol (mediana: 298 pg/ml [C1, C3: 236, 350 pg/ml] frente a mediana: 203 pg/ml [C1, C3: 175, 258 pg/ml] en la situación inicial y en el día 4, respectivamente; $p = 0,009$), mientras que se mantuvo inalterada en los pacientes del grupo control (figura 1B). En cambio, las modificaciones de la IL-8 y la IL-6 en el LBA sin células no mostraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento (figura 2 del Suplemento).

Una activación excesiva de los neutrófilos en los pulmones se asocia a la formación de NET y a la liberación de especies moleculares de oxígeno reactivas y enzimas proteolíticas, que pueden dar lugar a una intensa lesión epitelial y endotelial (2,34). Para estudiar si el efecto modificador de la inflamación que se observaba con el metoprolol reducía la producción de estos productos derivados de la activación de los neutrófilos, realizamos determinaciones de los marcadores de NETosis Cit-H3 y complejos de MPO-ADN. Los niveles de ambos marcadores se redujeron en el LBA del día 4 de los pacientes tratados con metoprolol ($p = 0,005$ y $p = 0,086$ en comparación con el valor inicial, respectivamente), mientras que no hubo ningún cambio en el LBA de los pacientes del grupo de control (figura 1C). La menor formación de NET y el menor contenido inflamatorio en el grupo de metoprolol se confirmaron mediante tinción de Giemsa (figura 1D). No observamos diferencias en el contenido de ADN sin células (figura 3 del Suplemento), lo cual reflejaba probablemente su carácter inespecífico como biomarcador de la NETosis (3).

Para determinar si la atenuación de la infiltración de células inmunitarias en los pulmones se asociaba a un efecto sistémico, evaluamos los cambios de las concentraciones circulantes de quimiocinas que se sabe que están notablemente elevadas en los pacientes con una COVID-19 grave (34). El tratamiento de 3 días con metoprolol se asoció a una reducción significativa de las con-

FIGURA 1. El metoprolol interrumpe la inflamación pulmonar agudizada que se asocia a la COVID-19

(A) Poblaciones de células inflamatorias el día 4 en el LBA de los pacientes con COVID-19 grave del grupo de control y del grupo de tratamiento con metoprolol. Los **puntos** corresponden a pacientes y las **barras y barras de error** indican los valores de la media (**cajas**) ± DE (**barras de error**). * $p < 0,05$ en la prueba de t de Student para muestras emparejadas. (B) Atenuación de la MCP-1 en el LBA sin células de pacientes tratados con metoprolol. (C) Atenuación de los biomarcadores de la hiperactivación de los neutrófilos (Cit-H3 y complejos de MPO-ADN) en el LBA sin células de pacientes tratados con metoprolol. Los datos se presentan en forma de datos emparejados de individuos (**puntos**) entre los días 1 y 4. ** $p < 0,01$ mediante la prueba de t de Student para muestras emparejadas. (D) Imágenes representativas de muestras de LBA con tinción de Giemsa de pacientes del grupo de control y del grupo de tratamiento con metoprolol el día 4. Escala de referencia, 50 µm. Control, $n = 8$; metoprolol, $n = 12$. LBA = lavado broncoalveolar; Cit-H3 = histona citrulinada 3; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; MCP = proteína quimioatrayente monocitaria; MPO = mieloperoxidasa.

centraciones circulantes de la citocina proinflamatoria IL-8 (mediana: 94,4 pg/ml [C1, C3: 72,1, 168 pg/ml] frente a mediana: 80,1 pg/ml [C1, C3: 69,5, 85,2 pg/ml] en la situación inicial y en el día 4, respectivamente; $p = 0,003$), mientras que no se observó ningún cambio en los pacientes del grupo control (figura 4 del Suplemento). El metoprolol no tuvo ningún efecto significativo en las concentraciones circulantes de IL-6 (figura 4 del Suplemento) ni en los marcadores de NETosis (figura 5 del Suplemento).

EL TRATAMIENTO CON METOPROLOL MEJORA LA FUNCIÓN RESPIRATORIA. La oxigenación se evaluó mediante el cociente entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$). Los parámetros de oxigenación en la situación inicial y después del tratamiento se muestran en la tabla 2. En la situación inicial, la oxigenación fue peor en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de metoprolol que en los del grupo control, a pesar del valor de FiO_2 superior. Después de un tratamiento de 3 días con metoprolol, hubo una mejora significativa de la PaO_2 (mediana: 87,5 mm Hg [C1, C3: 78,8, 110 mm Hg] frente a mediana: 108 mm Hg [C1, C3: 98,3, 139 mm Hg] en la situación inicial y en el día 4, respectivamente; $p = 0,017$). El tratamiento con metoprolol mejoró también significativamente el valor de $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ (mediana: 130; C1, C3: 110, 162] frente a mediana: 267; C1, C3: 199, 298] en la situación inicial y en el día 4, respectivamente; $p = 0,007$). Por el contrario, en los pacientes del grupo control, los valores de PaO_2 y de $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ mostraron un deterioro, aunque el cambio no alcanzó significación estadística ($p = 0,107$ y $p = 0,363$ en comparación con el valor inicial, respectivamente) (figura 2A y 2B).

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de metoprolol pasaron menos días en ventilación mecánica, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($15,5 \pm 7,6$ días frente a $21,9 \pm 12,6$ días en los grupos de metoprolol y control, respectivamente; $p = 0,17$). Se observó una tendencia similar en cuanto a los días de ingreso en UCI tras la inclusión en el ensayo ($14,5 \pm 7,2$ días

frente a $21,4 \pm 13,4$ días en los grupos de metoprolol y control, respectivamente; $p = 0,15$) (figura 2C). Todos los pacientes fueron dados de alta de la UCI, y 1 paciente de cada grupo falleció antes del alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

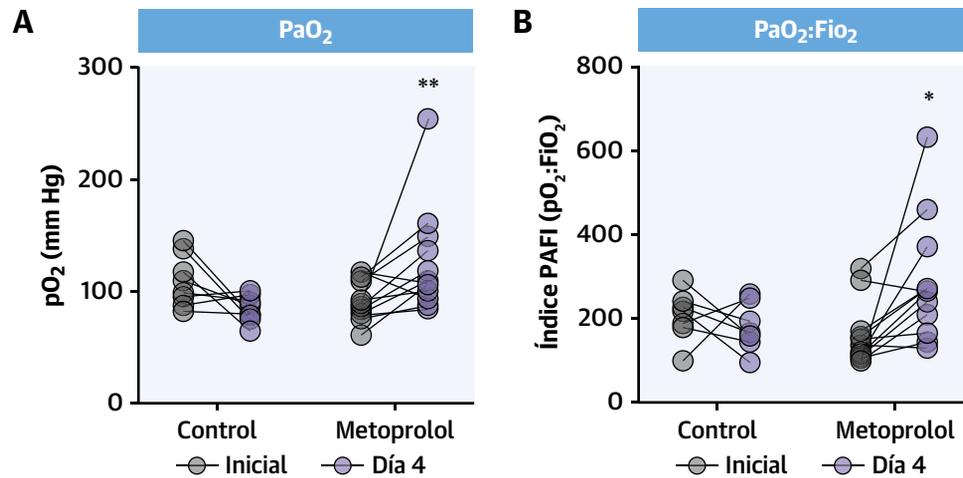
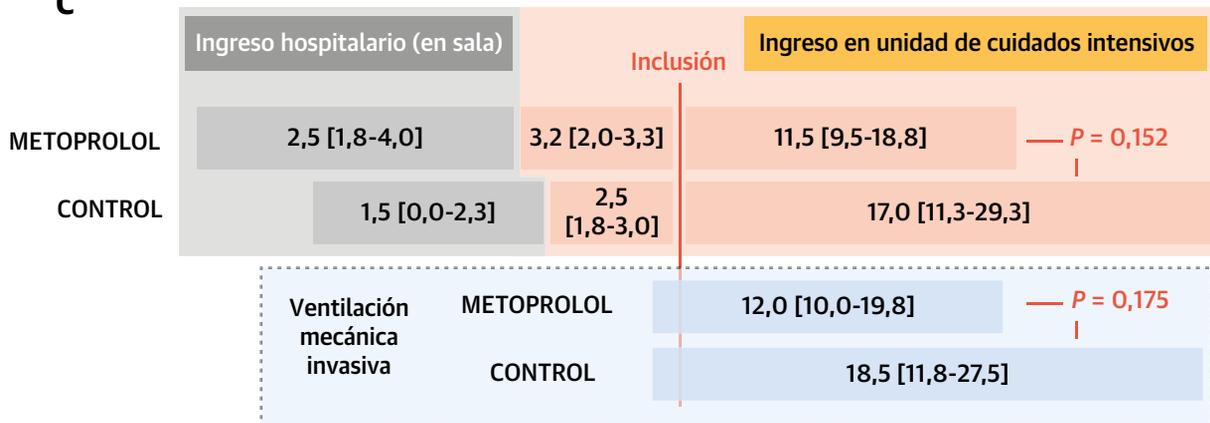
La pandemia de COVID-19 y el SDRA asociado a ella está suponiendo una inmensa carga para los sistemas de asistencia sanitaria. Además de una elevada mortalidad, el SDRA asociado a la COVID-19 comporta un ingreso en UCI prolongado, que contribuye a producir la morbilidad observada en los pacientes que sobreviven a ello, así como un elevado gasto hospitalario. El enfoque actualmente utilizado en estos pacientes se basa principalmente en la VMI protectora (35,36), que asegura un intercambio de gases suficiente al tiempo que causa un daño alveolar mínimo. Con la excepción de la dexametasona, que mostró unos resultados prometedores en un ensayo inicial (37), no hay ningún tratamiento dirigido específicamente a la inflamación agudizada que se da en el SDRA (38).

En este estudio presentamos los efectos de una administración intravenosa de metoprolol durante 3 días en la inflamación pulmonar en pacientes con COVID-19 que presentan un SDRA. El ensayo piloto MADRID-COVID muestra lo siguiente: 1) la administración i.v. del betabloqueante tartrato de metoprolol, que está autorizado para el uso clínico, es segura en este contexto clínico; 2) el tratamiento con metoprolol reduce la inflamación pulmonar agudizada que se asocia a la enfermedad; y 3) el efecto de interrupción de la inflamación agudizada se asocia a una mejor oxigenación y, por consiguiente, a un menor número de días de VMI y de estancia en la UCI (ilustración central). Estos datos sugieren que la utilización del metoprolol para un nuevo objetivo de tratamiento del SDRA asociado a la COVID-19 es una estrategia segura y poco costosa, y se asocia a una potencial mejora del pronóstico.

El presente estudio tiene su origen en nuestra amplia experiencia en el campo de la lesión de isquemia/reper-

	Situación inicial			Día 4		
	Metoprolol	Control	Valor de p	Metoprolol	Control	Valor de p
PaO_2 , mm Hg	87,5 (78,8, 110,0)	104,0 (93,0, 122)	0,105	108,0 (98,3, 139,0)	83,5 (77,3, 92,5)	0,004
PaCO_2 , mm Hg	48,5 (43,8, 52,5)	47 (41,5, 48,8)	0,562	51,0 (46,5, 53,3)	47,0 (45,3, 50,5)	0,353
PEEP, cm H_2O	12,0 (10,0, 12,5)	13,0 (10,0, 14,0)	0,625	10,0 (9,00, 12,0)	11,0 (10,0, 12,0)	0,666
FiO_2	0,60 (0,5, 0,75)	0,48 (0,44, 0,60)	0,241	0,40 (0,39, 0,53)	0,43 (0,40, 0,57)	0,634
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	130 (110, 162)	223 (188, 242)	0,076	267 (199, 298)	163 (145, 209)	0,037
Ácido láctico, mmol/l	1,3 (1,2, 1,8)	1,2 (0,98, 2,00)	0,785	1,4 (1,20, 1,73)	1,9 (1,50, 2,05)	0,094
pH	7,41 (7,38, 7,42)	7,42 (7,37, 7,45)	0,485	7,43 (7,40, 7,46)	7,41 (7,38, 7,44)	0,461

Los valores corresponden a mediana (C1, C3). La **negrita** indica significación estadística.
 FiO_2 = fracción de oxígeno inspirado; PaCO_2 = presión parcial de dióxido de carbono; PaO_2 = presión parcial de oxígeno; PEEP = presión telespiratoria positiva.

FIGURA 2. El metoprolol proporciona un rescate de la función pulmonar en pacientes con COVID-19 grave ingresados en la UCI**C**

Los datos se expresan en forma de días, mediana [centiles 25-75]

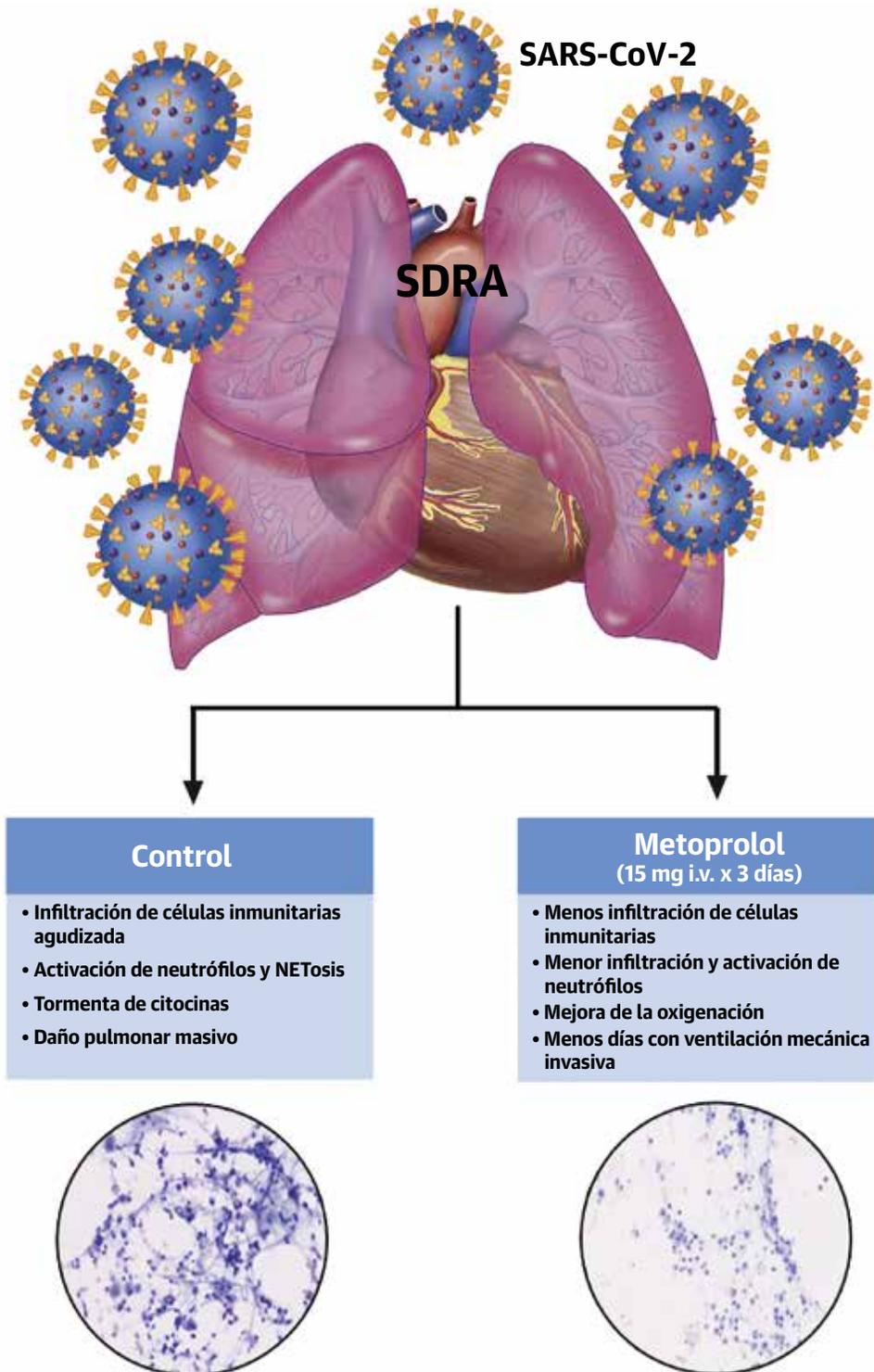
(A y B) Mejora de la oxigenación (PaO₂ y PaO₂:FIO₂) en los pacientes tratados con metoprolol, pero no en los pacientes del grupo de control. Los datos se presentan en forma de datos emparejados de individuos (puntos) entre los días 1 y 4. *p < 0,05, **p < 0,01 mediante la prueba de t de Student para muestras emparejadas. **(C)** Días de uso de VMI y de estancia en la UCI de los pacientes con COVID-19 grave según la asignación al grupo de metoprolol i.v. o al grupo de control (sin ese tratamiento). Control, n = 8; metoprolol, n = 12. FIO₂ = fracción de oxígeno inspirado; UCI = unidad de cuidados intensivos; VMI = ventilación mecánica invasiva; PAFI = cociente PaO₂:FIO₂; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

fusión miocárdica. Anteriormente hemos demostrado que el metoprolol aporta una protección al corazón durante el infarto de miocardio en curso, al producir una atenuación de los neutrófilos y anular la inflamación agudizada (20,24). La identificación de este mecanismo cardioprotector brindó la oportunidad de reorientar el uso del metoprolol para emplearlo en otros trastornos agudos en los que la inflamación agudizada desempeña un papel, como es el caso del SDRA asociado a la COVID-19. El presente estudio resalta la importancia de conocer el mecanismo de acción de fármacos que se vienen utilizando desde hace mucho tiempo, con objeto de identificar otras posibles indicaciones.

Los pacientes con una COVID-19 grave sufren una neumonía bilateral que puede conducir a una dificultad respiratoria que requiera VMI. El SDRA asociado a la COVID-19 se caracteriza por una infiltración activa de neutrófilos en el espacio alveolar, que perpetúa la inflamación agudizada, dando lugar a una tormenta de citocinas e hipoxemia (8,34). La infiltración de neutrófilos es, pues, un importante factor contribuyente en el mal pronóstico de estos pacientes. Así pues, la mitigación de la disregulación inmunitaria es un camino terapéutico importante para el tratamiento y la prevención de la COVID-19 grave.

En varios estudios se han evaluado los posibles efectos beneficiosos de los betabloqueantes en la sepsis y el

ILUSTRACIÓN CENTRAL Un nuevo uso del metoprolol para tratar el SDRA en pacientes con COVID-19 en estado crítico



Clemente-Moragón, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(10):1001-1011.

La reducción de la inflamación pulmonar se asoció a una mejora significativa de la oxigenación y a un menor número de días con ventilación mecánica y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La utilización del metoprolol para un nuevo objetivo de tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) es una estrategia segura y poco costosa, que puede aliviar la carga de la pandemia de COVID-19.

shock séptico. Los datos de estudios retrospectivos observacionales han sugerido que los pacientes ingresados con un *shock séptico* y que anteriormente han recibido un tratamiento de mantenimiento con betabloqueantes tienen un pronóstico de supervivencia mejor que el de los pacientes que no han sido tratados con betabloqueantes antes del ingreso (13). Además, en ensayos clínicos prospectivos pequeños se han evaluado los efectos beneficiosos de los betabloqueantes i.v. en pacientes con sepsis (12,39-41). La conclusión de la mayor parte de estos ensayos es que los betabloqueantes parecen aportar un beneficio clínico.

En un análisis de diversos modelos experimentales de la inflamación agudizada, recientemente hemos puesto de relieve que no todos los betabloqueantes con selectividad β_1 ejercen los mismos efectos sobre la biología de los neutrófilos. De todos los betabloqueantes examinados, tan solo el metoprolol atenuó de forma significativa la inflamación agudizada y redujo la infiltración de neutrófilos y su interacción con otros tipos de células (24). Estos resultados sitúan al metoprolol como betabloqueante de elección en el contexto de una inflamación agudizada.

El presente estudio muestra que un tratamiento de 3 días con metoprolol i.v. reduce la inflamación agudizada en pacientes con COVID-19 y un SDRA asociado que se encuentran en un estado crítico. Esto se evidenció mediante la atenuación de la infiltración de células inmunitarias, en especial neutrófilos, y la reducción de los niveles de productos derivados de la NETosis y productos inflamatorios relacionados (figura 1), que pueden ser la causa de una lesión epitelial y endotelial grave. La menor infiltración de neutrófilos en los pacientes tratados con metoprolol se acompañó de una reducción significativa de las concentraciones circulantes de la IL-8 proinflamatoria, que ejerce funciones quimiotácticas y activadoras sobre los neutrófilos, lo cual sugiere un efecto antiinflamatorio sistémico de este tratamiento (figura 4 del Suplemento). Los marcadores sistémicos de la NETosis no se vieron afectados el día 4; sin embargo, no puede descartarse la existencia de un efecto en un intervalo de tiempo más largo después del tratamiento con el metoprolol (figura 5 del Suplemento). El efecto favorable del metoprolol de reducción de la inflamación pulmonar en los pacientes con COVID-19 y un SDRA se asoció a la presencia de indicadores claros de un beneficio clínico, que se demostró por una mejora significativa de la oxigenación ($\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$) no observada en los pacientes del grupo de control (figura 2). Estos resultados son muy alentadores, pero serán necesarios nuevos ensayos a gran escala para validar los beneficios clínicos aportados por el metoprolol en este contexto. Dado que los neutrófilos desempeñan un papel importante en la fisiopatología del SDRA de múltiples causas (no solo del asociado a la COVID-19), en futuros estudios de validación amplios po-

dría incluirse un amplio espectro de pacientes con este trastorno.

El ensayo piloto MADRID-COVID ha demostrado que en pacientes con un SDRA causado por la COVID-19 y que se encuentran en un estado crítico, la administración i.v. del betabloqueante metoprolol, que está autorizado para el uso clínico, es segura e interrumpe la inflamación pulmonar agudizada que se asocia a la enfermedad. Los efectos beneficiosos sobre la inflamación agudizada se asociaron a una mejor oxigenación y una reducción no significativa del número de días de ventilación mecánica y de estancia en la UCI. El metoprolol intravenoso es una intervención prometedora que podría mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 en un estado crítico. Aunque estos datos tendrán que ser confirmados en una muestra más amplia, el metoprolol es un fármaco disponible clínicamente y de bajo coste (el coste del tratamiento diario es $< 2 \text{ €}$) que puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes con COVID-19 grave.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra. El estudio tuvo el poder estadístico necesario para detectar diferencias en la inflamación pulmonar, pero no en los eventos clínicos. Otra limitación es el carácter unicéntrico del estudio. Este estudio tuvo un diseño abierto, y no se ocultó la asignación del tratamiento a los médicos encargados del tratamiento. Por último, no podemos descartar un sesgo de selección que hiciera que no se contemplara la inclusión de pacientes en un mal estado clínico en opinión de los médicos.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que la administración i.v. de metoprolol a pacientes con un SDRA asociado a la COVID-19 es segura y anula la inflamación pulmonar agudizada que se asocia a la enfermedad. La reducción de la inflamación pulmonar se asoció a una mejora significativa de la oxigenación y a una tendencia a un menor número de días con ventilación mecánica y de ingreso en la UCI. El nuevo uso del metoprolol para el tratamiento del SDRA asociado a la COVID-19 es una intervención segura y de bajo coste, que puede ser útil para aliviar la enorme carga de personal y de asistencia sanitaria que se asocia a la pandemia.

AGRADECIMIENTOS. Los autores expresan su agradecimiento a las siguientes personas por su importante apoyo durante la realización de este estudio: Noemí Escalera, Rocío Escudero, y Antonio de Molina-Iracheta del CNIC; y Luis Nieto, Ana María Venegas, José Tuñón, Ignacio Cornejo, Sandra Zazo, y Federico Rojo de la Fundación Jiménez Díaz. La corrección del inglés corrió a cargo de Simon Bartlett.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Sr Clemente-Moragón ha recibido una beca de formación del Ministerio de Ciencia e Innovación (FPU2017/01932). El CNIC cuenta con el respaldo del ISCIII, el Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Pro CNIC. El Dr. Ibáñez cuenta con el apoyo de la Comisión Europea (subvención ERC-CoG número 819775) y del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MCN; "RETOS 2019" subvención número PID2019-107332RB-I00). El Dr. Oliver cuenta con el apoyo de fondos de la Comunidad de Madrid Programa de Atracción de Talento (2017-T1/BMD-5185). 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. Borja Ibáñez, Translational Laboratory for Cardiovascular Imaging and Therapy, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) e IIS-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, c/ Melchor Fernandez Almagro, 3. 28029 Madrid, España. Correo electrónico: bibanez@cnic.es. Twitter: @Borjaibanez1, @CNIC_CARDIO.

PERSPECTIVAS

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

En los pacientes con COVID-19 en estado crítico y tratados con apoyo ventilatorio mecánico, la administración intravenosa de metoprolol al ingreso en la UCI es segura y mejora la función pulmonar y la evolución clínica.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios futuros estudios con un tamaño de la muestra más grande para confirmar el beneficio aportado por el metoprolol en los pacientes con COVID-19 en estado crítico y potencialmente en el SDRA de otras etiologías inflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Ritter M, Ott DVM, Paul F, Haynes JD, Ritter K. COVID-19: a simple statistical model for predicting intensive care unit load in exponential phases of the disease. *Sci Rep*. 2021;11:5018.
- Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136:1169-1179.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377:562-572.
- Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima EA, et al. Neutrophils and COVID-19: the road so far. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107233.
- Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8829674.
- Standford TJ, Ward PA. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Transl Res*. 2016;167:183-191.
- Chiang CC, Korinek M, Cheng WJ, Hwang TL. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease. *Front Pharmacol*. 2020;11:572009.
- Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9:1383. <https://doi.org/10.3390/cells9061383>
- Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell*. 2020;182: 1419-1440.e23.
- Martinez-Milla J, Raposeiras-Roubin S, Pascual-Figal DA, Ibanez B. Role of beta-blockers cardiovascular disease in 2019. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:844-852.
- Chacko CJ, Gopal S. Systematic review of use of beta-blockers in sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31:460-465.
- Tan K, Harazim M, Tang B, McLean A, Nalos M. The association between premonitory beta blocker exposure and mortality in sepsis-a systematic review. *Crit Care*. 2019;23:298.
- Oliver E, Mayor F Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: historical perspective and mechanisms of action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):853-862.
- Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, et al. Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care*. 2010;14:R198.
- Cotton BA, Snodgrass KB, Fleming SB, et al. Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2007;62:26-33. discussion 33-5.
- Inaba K, Teixeira PG, David JS, et al. Beta-blockers in isolated blunt head injury. *J Am Coll Surg*. 2008;206:432-438.
- Christensen S, Johansen MB, Tonnesen E, et al. Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit Care*. 2011;15:R87.
- van der Jagt M, Miranda DR. Beta-blockers in intensive care medicine: potential benefit in acute brain injury and acute respiratory distress syndrome. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2012;7: 141-151.
- Garcia-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780.
- Garcia-Ruiz JM, Fernandez-Jimenez R, Garcia-Alvarez A, et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093-2104.
- Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC Trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356-2362.
- Ibanez B. Intravenous beta-blockers in STEMI: what you are about to do, do it quickly. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:459-461.
- Clemente-Moragón A, Gomez M, Villena-Gutierrez R, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J*. 2020;41:4425-4440.
- Smith PJ, Wiltshire M, Errington RJ. DRAQ5 labeling of nuclear DNA in live and fixed cells. *Curr Protoc Cytom*. 2004 Chapter 7:Unit 7.25.
- Martin RM, Leonhardt H, Cardoso MC. DNA labeling in living cells. *Cytometry A*. 2005;67:45-52.
- Mandy F, Brando B. Enumeration of Absolute Cell Counts Using Immunophenotypic Techniques. *Curr Protoc Cytom*. 2000;13:6.8.1-6.8.26.
- Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15:623-625.
- Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:446-453.
- Malachowa N, Kobayashi SD, Freedman B, Dorward DW, DeLeo FR. *Staphylococcus aureus*

leukotoxin GH promotes formation of neutrophil extracellular traps. *J Immunol.* 2013;191:6022-6029.

31. Vargas A, Boivin R, Cano P, Murcia Y, Bazin I, Lavoie JP. Neutrophil extracellular traps are down-regulated by glucocorticosteroids in lungs in an equine model of asthma. *Respir Res.* 2017;18:207.

32. Hartl D, Griese M, Nicolai T, et al. A role for MCP-1/CCR2 in interstitial lung disease in children. *Respir Res.* 2005;6:93.

33. He C, Carter AB. CCLearning the Role of Chemokines in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62:546-547.

34. Pandolfi L, Fossali T, Frangipane V, et al. Broncho-alveolar inflammation in COVID-19 patients: a correlation with clinical outcome. *BMC Pulm Med.* 2020;20:301.

35. Haas CF. Lung protective mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am.* 2003;9:363-396.

36. Gong MN, Ferguson ND. Lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. How soon is now? *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:125-126.

37. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267-276.

38. Baudouin SV. Manipulation of inflammation in ARDS: achievable goal or distant target? *Thorax.* 2006;61:464-465.

39. Schmittinger CA, Dunser MW, Haller M, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care.* 2008;12:R99.

40. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med.* 2013;41:2162-2168.

41. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1683-1691.

PALABRAS CLAVE asistencia aguda, SDRA, COVID, metoprolol

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

COMENTARIO EDITORIAL

Betabloqueantes y Covid-19

E. Asín Cardiel, MD, PhD; E. León Aliz, MD

Enrique Asín
Cardiel

La repercusión mundial de la pandemia por COVID-19 que padecemos es enorme en términos sanitarios y económicos. Por su rápida expansión, desde su comienzo se han investigado diferentes líneas terapéuticas. Además de las medidas preventivas, la evidencia de la eficacia de los tratamientos es escasa y ha ido cambiando en poco tiempo.

La evolución de los pacientes que padecen la infección por SARS-COV-2 es variable y, aunque en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas son ligeras, en un significativo porcentaje son graves, desarrollando un distrés respiratorio agudo (SDRA) que puede requerir ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica, pudiendo evolucionar a fracaso multiorgánico y, finalmente, la muerte. En estos pacientes graves se ha observado un estado proinflamatorio y protrombótico (1) y es fundamental, en relación con el pronóstico, la interferencia terapéutica en este proceso. Las vías de investigación abiertas en las diferentes alternativas de tratamiento para la COVID-19 se han orientado fundamentalmente en dos direcciones: una, neutralizar el virus, y otra, minimizar la anómala cascada inmunoinflamatoria causante de la afectación pulmonar y multiorgánica.

En la patogénesis de la infección SARS-COV-2 se ha demostrado la presencia de niveles elevados de diferentes citoquinas proinflamatorias (2, 3) en los pacientes que presentan SDRA. Al comienzo de una infección los neutrófilos pueden jugar un papel beneficioso en la respuesta inmunológica. Sin embargo, esta respuesta neutrofilica mantenida y exagerada puede ser nociva al activar moduladores que produzcan daño celular a nivel alveolar y SDRA (4,5). Los pacientes con COVID-19 en estadio avanzado presentan como consecuencia del desbalance inmunoinflamatorio una serie de alteraciones fisiopatológicas, que pueden ser letales (6). La infiltración neutrofilica, el exudado inflamatorio en el espacio alveolar, la infiltración mononuclear etc, condicionan hipoxemia severa y la necesidad de ingreso en UCI y ventilación mecánica. Por ello han sido propuestas diferentes alternativas terapéuticas dirigidas a la amortiguación del efecto neutrofilico, de la NETosis (mecanismo en el que los neutrófilos liberan una red de "trampas" extracelula-

res) y de la tormenta citoquinica observada en enfermos graves de COVID-19 (7).

La sobreactividad del sistema simpático con repercusión en la homeostasis inmunoinflamatoria en pacientes críticos puede ser nociva, con aumento del consumo de oxígeno, del catabolismo e hipercoagulabilidad (8,9).

Los betabloqueantes, más allá del efecto demostrado en los procesos cardiovasculares, pueden tener un papel relevante en la modulación de la respuesta inmunoinflamatoria exagerada (10). En algunos estudios realizados en pacientes críticos por sepsis o distrés respiratorio agudo se demostró un efecto beneficioso de estos fármacos, lo cual puede llevar consigo acortamiento del tiempo de la ventilación mecánica (11,12,13).

Aunque hay controversia entre el riesgo/beneficio de la utilización de betabloqueantes en pacientes críticos, así como de la duración del tratamiento y su retirada, estudios recientes han demostrado también el potencial efecto beneficioso de estos fármacos en la disminución de la respuesta inflamatoria en la cardiopatía isquémica y en el cáncer (14,15,16).

Clemente-Moragón y cols. publican un interesante estudio piloto (17) en pacientes con COVID-19 y estado crítico con ventilación mecánica, tratados con metoprolol. En el mismo se comparan los resultados de un grupo de 12 pacientes tratados durante 3 días con tres dosis diarias de 5 mgrs de este fármaco, con un grupo control en el que no se administró este betabloqueante. El objetivo principal del estudio fue valorar el efecto del metoprolol sobre los marcadores inflamatorios (fundamentalmente neutrófilos y NETs) y la liberación de citoquinas. Los objetivos secundarios fueron analizar el posible efecto del tratamiento en la mejoría de la función pulmonar, duración de la ventilación mecánica y en el tiempo de estancia en la UCI.

Los resultados del estudio (17) mostraron una significativa reducción en el contenido de neutrófilos, en el grupo tratado con metoprolol, así como de los biomarcadores de NETosis; de células inflamatorias, y de quimiocina (MCP -1), en el lavado broncoalveolar en los tratados con metoprolol, después de 3 días de tratamiento. En relación con los parámetros de función respiratoria (PaO₂/FiO₂) mejoraron de forma significativa después de

3 días de tratamiento, lo cual no ocurrió en el grupo control, en el que empeoraron aunque no de forma estadísticamente significativa. El tiempo de duración de la ventilación mecánica y el de estancia en UCI también fue menor en el grupo tratado aunque sin significación estadística. Estos datos son indicativos del beneficio del metoprolol en la inflamación pulmonar y en la oxigenación.

En nuestra opinión, este estudio (17) puede abrir una nueva vía de tratamiento en pacientes con COVID-19 en estado crítico e incluso en otros pacientes con distrés respiratorio no COVID-19, con un fármaco que ha mostrado ser seguro, barato y con fácil disponibilidad. El efecto del metoprolol puede ser beneficioso al intervenir en la respuesta inmunoinflamatoria exagerada que se produce en algunos pacientes tras la infección por virus SARS COV-2. Este efecto probablemente no es extensivo a los betabloqueantes en general ya que en un estudio previo llevado a cabo por los propios autores en ratones con daño pulmonar inducido, solamente observaron efecto beneficioso en la inflamación mediada por neutrófilos y la interacción neutrófilos plaquetas con metoprolol y no con otros betabloqueantes (18).

Otro aspecto a resaltar de este estudio sería, probablemente, la importancia de haber comenzado relativamente pronto el tratamiento con metoprolol (<72hs) en la hipótesis de frenar el daño pulmonar y multiorgánico progresivo y cortar también el círculo vicioso derivado del mantenimiento prolongado de la ventilación mecánica.

Las limitaciones del estudio son evidentes al ser un pequeño ensayo piloto realizado en un solo centro y por el sesgo previo a la aleatorización excluyendo pacientes extremadamente graves, EPOC, deterioro hemodinámico, tromboembolismo pulmonar etc. No pretende sacar conclusiones definitivas, sin embargo es enormemente estimulante para continuar en esta vía de investigación que pueda dar lugar a estudios más amplios que confirmen estos resultados, y que pudieran permitir introducir este tratamiento en los protocolos de manejo de los pacientes con COVID -19 en estado crítico, probablemente en fases más precoces del inicio del camino mórbido del SDRA. Ello puede constituir una importante aportación para mejorar el pronóstico en estos pacientes y aliviar la sobrecarga de los sistemas sanitarios.

BIBLIOGRAFIA

- Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology* 2020;108:17-41.
- Li HP, He X, Zhang L, Li CX, Li SQ, Li QY. Therapeutic Agents Rounding Up the Immunopathology of COVID-19. *Therapeutics and clinical risk management* 2021;17:657-668.
- Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *Journal of translational medicine* 2020;18:165.
- Galani IE, Andreaskos E. Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *Journal of leukocyte biology* 2015;98:557-564.
- Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020;136:1169-1179.
- Mosaddeghi P, Shahabinezhad F, Dehghani Z, et al. Therapeutic Approaches for COVID-19 Based on the Interferon-mediated Immune Responses. *Current Signal Transduction Therapy* 2021;16 (3).
- Gillot C, Favresse J, Mullier F, Lecompte T, Dogné JM, Douxfils J. NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. *Frontiers in pharmacology* 2021;12: 708302.
- Porzionato A, Emmi A, Barbon S, et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020 Sep; 287(17):3681-3688.
- Oberbeck R, van Griensven M, Nickel E, Tschernig T, Wittwer T, Pape HC. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on hemorrhage-induced cellular immune suppression. *Shock (Augusta, Ga.)* 2002;18:331-335.
- Coppola S, Froio S, Chiumello D. β -blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Critical care (London, England)* 2015;19:119.
- Chacko CJ, Gopal S. Systematic review of use of β -blockers in sepsis. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2015;31:460-465.
- Cotton BA, Snodgrass KB, Fleming SB, et al. Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *The Journal of trauma* 2007;62:26-33.
- Noveanu M, Breidthardt T, Reichlin T, et al. Effect of oral β -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Critical care (London, England)* 2010;14:R198.
- García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nature communications* 2017;8:14780.
- Le DE, Pascotto M, Leong-Poi H, Sari I, Micari A, Kaul S. Anti-inflammatory and pro-angiogenic effects of beta blockers in a canine model of chronic ischemic cardiomyopathy: comparison between carvedilol and metoprolol. *Basic research in cardiology* 2013;108:384.
- Barbieri A, Robinson N, Palma G, Maurea N, Desiderio V, Botti G. Can Beta-2-Adrenergic Pathway Be a New Target to Combat SARS-CoV-2 Hyperinflammatory Syndrome?-Lessons Learned From Cancer. *Frontiers in immunology* 2020;11: 588724.
- Clemente-Moragón A, Martínez-Milla J, Oliver E, et al. Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:1001-1011.
- Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *European heart journal* 2020;41:4425-4440.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Síndrome de fatiga crónica y enfermedad cardiovascular

Revisión de actualización de JACC



Benjamin H. Natelson, MD,^a Danielle L. Brunjes, PhD,^b Donna Mancini, MD^b

RESUMEN

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC) es una enfermedad médicamente inexplicada que se caracteriza por una fatiga intensa que limita las actividades normales de la vida diaria durante un mínimo de 6 meses, acompañada de problemas consistentes en que el sueño no es reparador, agudización de los síntomas tras un esfuerzo físico o mental (malestar postejercicio [MPE]) y/o declaraciones cognitivas o bien signos fisiológicos de intolerancia ortostática en forma de taquicardia y/o hipocapnia ortostáticas. Aunque rara vez se contempla que tengan una disfunción cardíaca, los pacientes con EMM/SFC presentan con frecuencia un volumen de eyección reducido con una relación inversa significativa entre el gasto cardíaco y la intensidad del MPE. En la cardiioresonancia magnética de pacientes con EMM/SFC en comparación con sujetos de control normales se observó una reducción significativa del volumen de eyección y de los volúmenes telesistólico y telediastólico, junto con una reducción de la masa de la pared telediastólica. Otra anomalía cardiovascular es la reducción de la presión arterial nocturna evaluada mediante un registro de 24 horas. También se observa con frecuencia una disfunción del sistema nervioso autónomo con taquicardia y/o hipocapnia ortostáticas posturales. La realización de dos pruebas de estrés cardiiorespiratorio consecutivas puede aportar datos metabólicos que sustentan el MPE. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1056-1067) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC) es una enfermedad médicamente inexplicada que se caracteriza por una fatiga intensa que limita las actividades normales de la vida diaria, entre otros síntomas. La fatiga es el síntoma clave para el diagnóstico, y puede tener muchas etiologías que van desde las causas neuromusculares hasta las psiquiátricas, infecciosas, endocrinas y/o cardíacas. Un indicador indirecto frecuente de la fatiga es una reducción de la capacidad funcional, que es determinada predominantemente por la respuesta cardiovascular a la demanda máxima de ejercicio. En esta revisión describi-

remos las anomalías cardíacas que se dan en los pacientes con EMM/SFC y si esos factores cardiovasculares contribuyen a producir este síndrome. Examinaremos la evidencia que indica que en estos pacientes se producen alteraciones cardíacas centrales, incluida una reducción del gasto cardíaco y alteraciones periféricas como la disfunción del sistema nervioso autónomo y/o una miopatía.

IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DE LA EMM/SFC

No se diagnostica un síndrome de fatiga crónica si va acompañado de cualquier causa médica de la fatiga grave;



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

^a Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; y ^b Division of Cardiology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos. Barry Hurwitz, PhD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Javed Butler, MD, MPH, MBA, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

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

Original recibido el 5 de mayo de 2021; aceptado el 21 de junio de 2021.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****EMM/SFC** = encefalomiелitis
miálgica/síndrome de fatiga crónica**IO** = intolerancia ortostática**MPE** = malestar postejercicio**SHPO** = síndrome de hipocapnia
(o hiperventilación) postural
ortostática**STPO** = síndrome de taquicardia
postural ortostática**VFC** = variabilidad de la frecuencia
cardíaca**VO_{2UV}** = gasto de oxígeno en el
umbral ventilatorio

por consiguiente, su prevalencia es baja, de alrededor de un 0,3%, y se da en las mujeres con mayor frecuencia que en los hombres (1,2). Un comité del *Institute of Medicine* llevó a cabo una revisión de la enfermedad (3); los autores respondieron a la inquietud de los pacientes respecto a que el nombre de la enfermedad era estigmatizante (4) y recomendaron que se cambiara la denominación a la de EMM/SFC. Antes de examinar el papel de la enfermedad cardiovascular en la EMM/SFC, será importante describir cómo se establece el diagnóstico. Para facilitar el diagnóstico, se presenta a los pacientes una escala visual analógica mientras se les pregunta sobre sus síntomas (figura 1). La EMM/SFC se define como una fatiga médicamente inexplicada que persiste durante un mínimo de 6 meses y que es lo suficientemente intensa como para producir una reducción sustancial (evaluada con una puntuación de como mínimo 3 en la escala visual analógica que se muestra en la figura 1) en la actividad realizada en el trabajo, el hogar, eventos sociales o en la escuela. Además, el paciente debe indicar que tiene problemas importantes para tener un sueño reparador, así como un empeoramiento de los síntomas después de atender a una demanda física o emocional leve (a lo que se denomina malestar postejercicio [MPE]), y o bien declaraciones cognitivas o bien signos fisiológicos de intolerancia ortostática (IO) en forma de taquicardia y/o hipocapnia ortostáticas (5). Dado que el diagnóstico implica de por sí una discapacidad, en estos pacientes es frecuente la incapacidad de trabajar (6). Las personas que refieren unos efectos moderados sobre la actividad y/o la carga de síntomas, el diagnóstico (fatiga crónica idiopática) es menos invalidante. La EMM/SFC se manifiesta de ciertas formas estereotipadas. En primer lugar, más de una tercera parte de los pacientes indican que su enfermedad se inició de forma súbita, la mayor parte de las veces con manifestaciones pseudogripales (7), aunque no hay signos concluyentes de una infección en curso. Una comorbilidad principal es un diagnóstico psiquiátrico (la mayor parte de las veces un trastorno depresivo mayor y/o un trastorno de ansiedad generalizada. Pero la frecuencia con la que se dan estos trastornos (7) no difiere sustancialmente de la observada durante la convalecencia que sigue a un infarto de miocardio (8). Es importante señalar que el diagnóstico de EMM/SFC lleva consigo un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular temprana (la media fue de 59 años de edad en los pacientes con EMM/SFC en comparación con la de 78 años en la población general de los Estados Unidos) (9). Un grupo de investigadores sugirió que este riesgo puede estar relacionado con una reducción de las concentraciones de ácidos grasos omega 3 que observaron en la mayor parte de los pacientes con EMM/SFC (10).

PUNTOS CLAVE

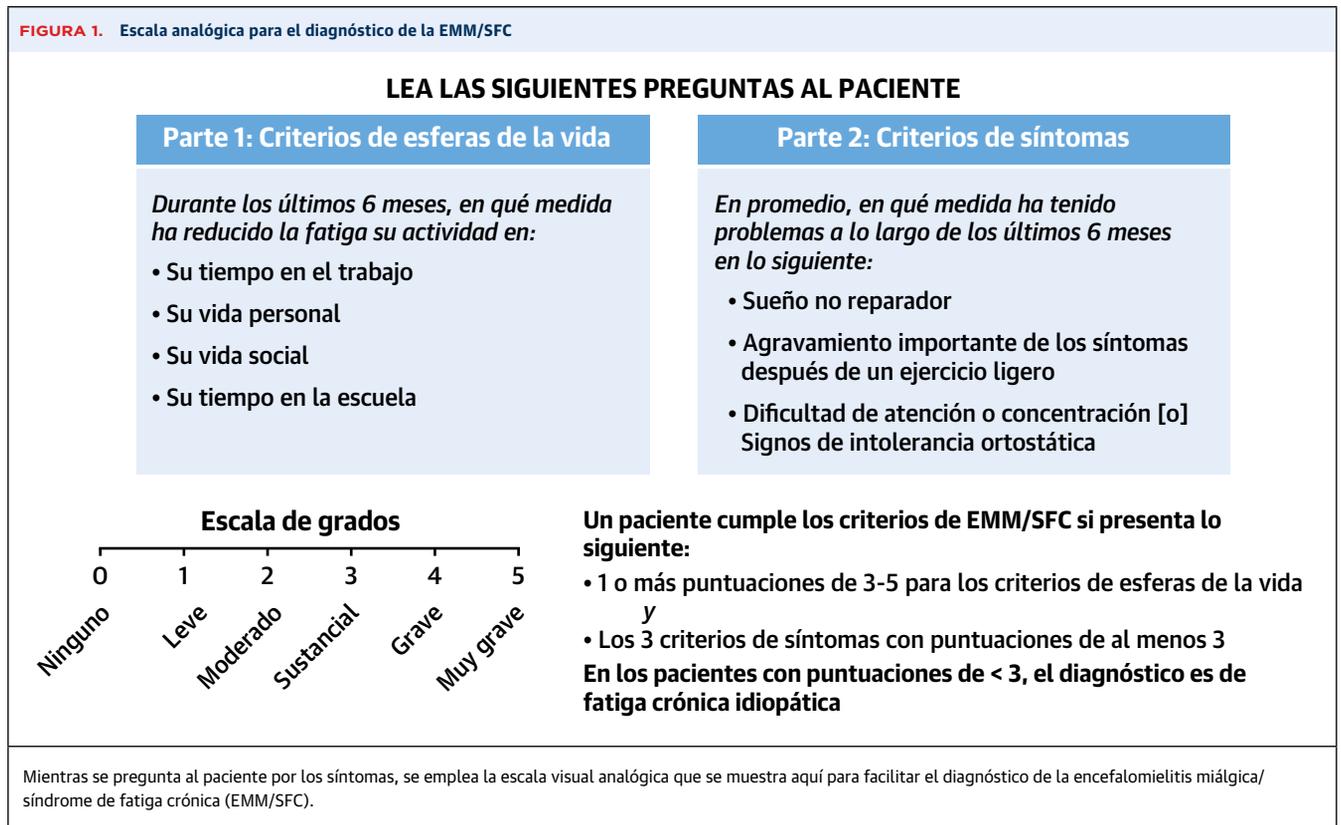
- La EMM/SFC, una entidad clínica de etiología desconocida que se caracteriza por un MPE, se diagnostica con facilidad si se siguen las guías clínicas actuales.
- Los pacientes con EMM/SFC presentan de forma característica un corazón pequeño, un volumen de eyección sistólico bajo y un volumen sanguíneo total bajo, y algunos de ellos tienen una IO.
- Serán necesarios más estudios para establecer el papel que desempeña la baja forma física en la producción de algunas de las manifestaciones de la EMM/SFC.

Dado que el diagnóstico depende de lo declarado por el propio paciente respecto a una amplia gama de síntomas, incluye, por definición, un conjunto de pacientes heterogéneo que va desde los que presentan una manifestación somática de la depresión a los que sufren una enfermedad cerebral (11). Ese es un problema clásico en medicina, que se resuelve con el establecimiento de biomarcadores que permitan una estratificación de un subgrupo de pacientes. Mientras no se disponga de esos biomarcadores, pueden usarse criterios clínicos, como el inicio súbito frente al inicio gradual de la enfermedad, para intentar reducir la heterogeneidad. Sin embargo, puesto que la enfermedad constituye en la actualidad un diagnóstico que solamente se establece cuando se han descartado las posibles causas médicas de fatiga intensa, esto es una limitación para llegar a conocer la fisiopatología y establecer tratamientos específicos.

METODOLOGÍA

Esta revisión se llevó a cabo utilizando el método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis*). Los artículos se identificaron mediante la base de datos PubMed, y la búsqueda se llevó a cabo entre el 17 de julio de 2020 y el 7 de agosto de 2020. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: "chronic fatigue syndrome" AND "heart" OR "cardiovascular" OR "cardiac function" OR post-exertional malaise" OR "postural tachycardia syndrome" OR "physical activity" OR "exercise capacity" OR "CPET." Una vez excluidas las publicaciones duplicadas, se examinó un total de 760 artículos. Se llevó a cabo una preselección para descartar los artículos no publicados en lengua inglesa y los que no estudiaron poblaciones adultas, así como los publicados antes de 1995. Se hicieron tres excepciones de publica-

FIGURA 1. Escala analógica para el diagnóstico de la EMM/SFC



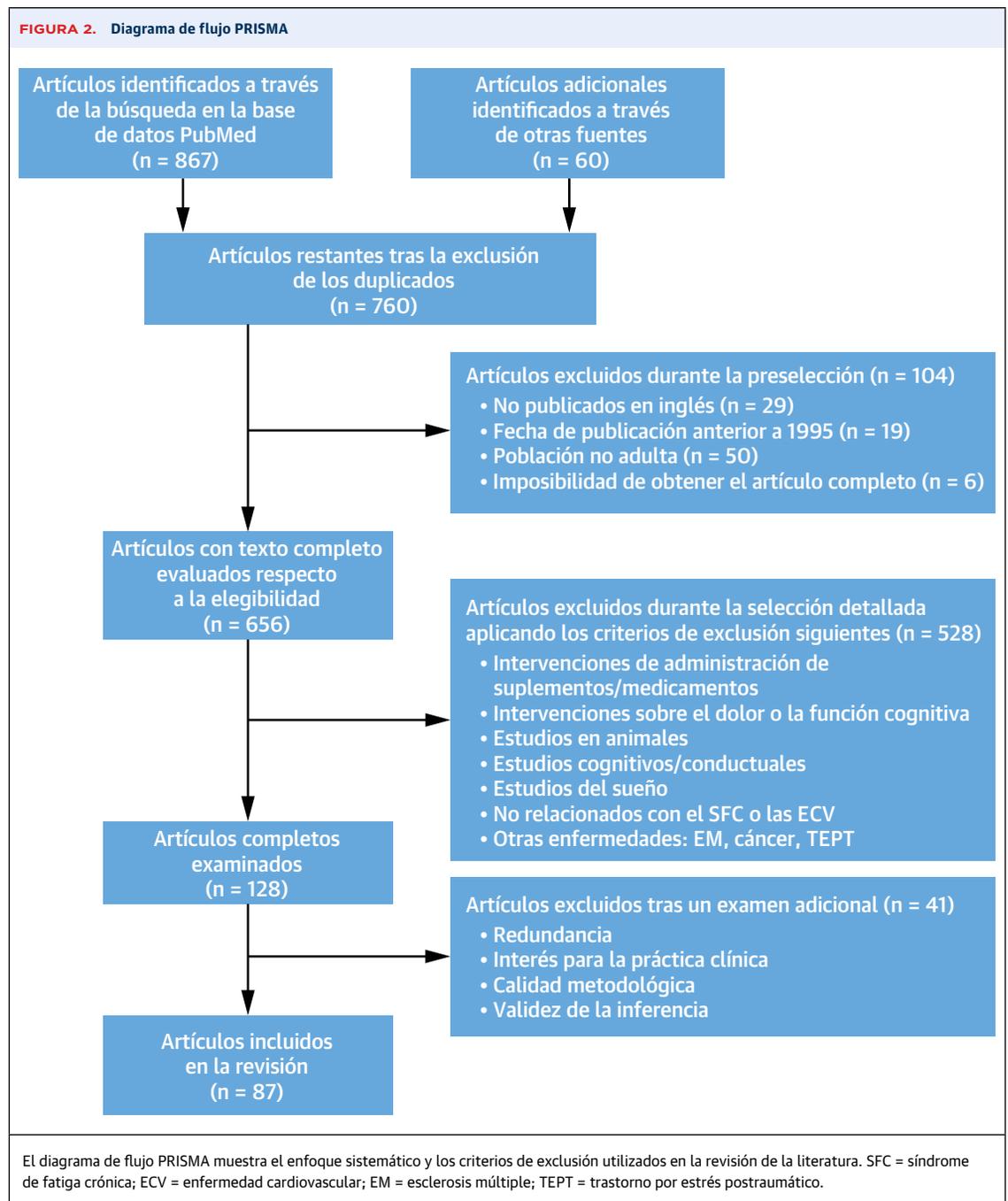
ciones anteriores que continuaban siendo pertinentes para el presente artículo. Se accedió a los 656 artículos restantes para evaluar los criterios de exclusión determinados *a priori*, que incluyeron lo siguiente: 1) estudios de intervención centrados en el dolor o en las alteraciones nutricionales, cognitivas o conductuales; 2) intervenciones con medicación o dispositivos; 3) estudios centrados en otras enfermedades, como la esclerosis múltiple, el cáncer o el trastorno por estrés postraumático; 4) estudios no relacionados con el síndrome de fatiga crónica o con la enfermedad cardiovascular; y 5) estudios en animales. Los artículos se incluyeron o excluyeron en primer lugar en función del título, en segundo lugar según lo indicado en el resumen, y luego, en tercer lugar, mediante un examen del artículo completo. En total, se consideraron para la revisión 128 artículos completos (figura 2). Se evaluaron también los artículos en lo relativo a la redundancia, interés para la práctica clínica, calidad metodológica y validez de la inferencia realizada.

CONEXIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

DISFUNCIÓN CARDÍACA. Reducción del volumen sistólico. En 11 pacientes con EMM/SFC, seleccionados porque presentaban tandas de ondas T planas o inverti-

das en el registro Holter de 24 horas (12), se realizó una adquisición multisincronizada en estrés y se observó la presencia de anomalías en la fracción de eyección, el movimiento de la pared o el tamaño del corazón (13). En un estudio posterior realizado por el grupo de Natelson con el empleo de cardiografía de impedancia se observó una reducción del volumen sistólico en pacientes con EMM/SFC que se encontraban en el extremo de mayor gravedad del espectro de la enfermedad, según lo determinado por la intensidad y la frecuencia de los síntomas, en comparación con los datos de los sujetos de control sanos y sedentarios equiparables (14). Tiene especial interés el hecho de que se observara una relación inversa significativa entre el gasto cardíaco y la intensidad del MPE referida por el propio paciente, de tal manera que los pacientes con una carga de MPE progresivamente mayor mostraban una reducción progresiva del gasto cardíaco. Dado que en estos pacientes la presión arterial se mantenía, la conclusión fue que en algunos pacientes existía un estado circulatorio de bajo gasto.

Investigadores de Miami, Florida, confirmaron esta observación de un índice de eyección reducido en los pacientes con EMM/SFC que se encontraban también en el extremo de mayor gravedad del espectro de la enfermedad (nuevamente, en comparación con sujetos de control sanos sedentarios) (15). Los investigadores utilizaron los



criterios operativos de “EMM/SFC grave” que había elaborado anteriormente el grupo de Natelson (14,16); aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados formaban parte de este grupo de enfermedad grave. Es importante señalar que el grupo de Miami observó que esta reducción estaba en función de la disminución del volumen sanguíneo, que se definió como un descenso de un 8% respecto al volumen sanguíneo total normal, y no era un problema de contractilidad cardíaca. En su análisis se introdujo una corrección respecto a los déficits de

volumen sanguíneo total para las diferencias observadas entre los grupos en cuanto al volumen cardíaco. La frecuencia con la que los sujetos mostraban una reducción del volumen sanguíneo total fue del 63% en el grupo de EMM/SFC grave, del 27% cuando había una EMM/SFC no grave y del 0% en los sujetos de control sedentarios; así pues, alrededor de la mitad de los pacientes tenían un volumen sanguíneo bajo. Los autores sugirieron que un déficit de volumen sanguíneo afectaba al aporte de oxígeno y de nutrientes, y que ello deterioraba la regulación he-

modinámica, dando lugar a fatiga y otros síntomas de EMM/SFC. Otro grupo de investigadores amplió estas observaciones y señaló no solo un menor volumen eritrocitario en los pacientes con EMM/SFC en comparación con los sujetos de control y una reducción significativa del volumen de eyección y de los volúmenes telesistólico y telediastólico, sino también una reducción de la masa de la pared telediastólica en el grupo de pacientes con EMM/SFC según lo determinado por la cardioponencia magnética (17). Estos investigadores describieron también una buena correlación entre la masa de la pared y el volumen total y una relación negativa significativa entre el volumen plasmático y la intensidad de la fatiga.

Una posible explicación de la reducción de la masa de la pared ventricular en la EMM/SFC puede ser el tamaño total del corazón. De hecho, en el 61% de un grupo de pacientes japoneses con EMM/SFC se observó que se cumplía una definición operativa de un tamaño cardíaco pequeño (razón cardiotorácica calculada $\leq 42\%$ en la proyección anteroposterior de la radiografía de tórax). En la ecocardiografía se identificó un prolapso de la válvula mitral en un 29% de los pacientes con un corazón pequeño en comparación con el 0% en los pacientes en los que la razón cardiotorácica era superior a un 42% (18). En la evaluación cardiológica de estos pacientes se observaron anomalías: en primer lugar, alrededor de una tercera parte de los pacientes refirió disnea de esfuerzo o dolor torácico; una quinta parte presentaba signos de ECG de desviación del eje a la derecha incluido el eje vertical (eje eléctrico de 90°); y se observó una reducción significativa del volumen de eyección y de los índices cardíacos en comparación con los sujetos de control sanos (19). Algunos de estos pacientes mostraron una mejoría clínica, y en ese momento la evaluación de seguimiento mostró un tamaño cardíaco mayor y una mejora del volumen de eyección/gasto cardíaco; la inferencia obvia fue que existía una relación entre la disfunción cardíaca y la gravedad de la enfermedad (20). Otro grupo, con el empleo de espectroscopia de resonancia magnética observó una tendencia a la reducción del fosfato de creatina/trifosfato de adenosina en comparación con los sujetos de control sanos; estos autores clasificaron dicotómicamente a los pacientes en un grupo cardiometabólico cardíaco normal y un grupo de fosfato de creatina/trifosfato de adenosina bajo, y observaron que en el grupo con un deterioro cardíaco había una reducción significativa de la tasa de emisión de protones tanto máxima como inicial (21). Y aún en un estudio más, se observó una reducción de la masa cardíaca, el volumen de eyección, la fracción de eyección y el diámetro telediastólico en los pacientes con EMM/SFC (22).

Es importante señalar que la mayor parte de los estudios comentados en el texto precedente no utilizaron a personas sanas y sedentarias como sujetos de control

para determinar los cambios cardiovasculares indicados, y que la baja forma física podría explicar algunos de estos resultados. Así parece ser, al menos en parte, por lo que respecta a la reducción del volumen plasmático y el pequeño tamaño del corazón. El grupo de Levine señaló que 2 semanas de reposo en cama boca abajo produjeron unos cambios cardiovasculares similares, es decir, reducción del volumen de eyección, el volumen plasmático y la masa ventricular (23). El hecho de no utilizar sujetos de control sedentarios parece explicar la incompetencia cronotrópica descrita en varias ocasiones lo largo de los años en los pacientes con EMM/SFC al realizar una prueba de ejercicio cardiorrespiratorio (PECR) (24,25). Cook *et al* (26) emparejaron a pacientes con EMM/SFC con sujetos de control sedentarios sanos según el VO_2 máximo real alcanzado; con un emparejamiento cuidadoso en cuanto a la forma física, la frecuencia cardíaca durante la PECR fue igual en los pacientes y en los sujetos de control (26); este efecto ha sido reproducido recientemente en un estudio más amplio en el que se emparejó de manera similar a 99 pacientes con EMM/SFC con 99 sujetos de control sanos, y nuevamente no se observó diferencia alguna de la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo (Dane Cook, comunicación personal, 1 de mayo de 2021). Dado que los valores de VO_2 -máx fueron iguales en los 2 grupos en esos dos estudios, estos son los primeros resultados que permiten inferir que la baja forma física no es la responsable de la fatiga ni de otros síntomas observados en la EMM/SFC.

Aunque estos datos no respaldan la idea de que la baja forma física sea un factor causal en la génesis del complejo sintomático de la EMM/SFC, es probable que esta pueda aumentar la carga de síntomas que un paciente pueda sufrir. La baja forma física inducida por la falta de actividad puede dar lugar a una reducción del volumen sanguíneo total que afecte al volumen de eyección y dé lugar a un aumento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática en el nodo sinusal. La atrofia cardíaca puede producirse después de tan solo 2 semanas de inactividad marcada (23). Además, la falta de actividad puede producir atrofia muscular, con una disminución de la fuerza y la resistencia musculares, alteraciones enzimáticas, disminución de la capilarización, alteraciones en la composición corporal, cambios del volumen plasmático y alteraciones de la función del sistema nervioso autónomo. Por otra parte, la baja forma física puede conducir a una inactividad aún mayor, con lo cual se intensifica la mala condición física y se entra en una espiral descendente. Así pues, la baja forma física causada por el reposo inherente a la presencia de una EMM/SFC puede explicar algunas de las supuestas anomalías cardíacas descritas anteriormente.

Tiene interés señalar que en una publicación reciente sobre el envejecimiento saludable y la función cardiovas-

cular se describe la respuesta hemodinámica al ejercicio a lo largo de 6 décadas de vida (27). Con el avance de la edad se producen cambios funcionales y estructurales que conducen a una reducción del gasto cardíaco en reposo y, puesto que la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene generalmente inalterada, a un menor volumen de eyección. En los adultos sanos de edad avanzada, el VO_2 máximo se redujo a causa de un valor más bajo del volumen de eyección, la frecuencia cardíaca máxima y el volumen telediastólico en ejercicio máximo en presencia de unas presiones de llenado ventricular similares, lo cual sugiere una reducción de la reserva inotrópica o posiblemente una reducción de la reserva de Frank-Starling. Así pues, la respuesta al ejercicio en los pacientes con EMM/SFC no difiere de la que se observa en el envejecimiento normal.

Oldham *et al* (28) describieron la respuesta hemodinámica al ejercicio en un grupo de 619 pacientes con disnea inexplicada. Estos autores identificaron a 49 pacientes con un VO_2 máximo bajo que tenían una función biventricular normal pero con un gasto cardíaco máximo bajo, y sin hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio. Estos pacientes presentaban una limitación por su incapacidad de aumentar las presiones de llenado durante el ejercicio, y los autores plantearon la hipótesis de que hubiera un fallo de su respuesta de Frank-Starling posiblemente como consecuencia de una vasoconstricción venosa insuficiente. En un subgrupo de 23 pacientes se aplicó una carga de líquido con solución salina normal, seguida de una segunda prueba de ejercicio. La carga de líquido produjo un aumento del gasto cardíaco y del VO_2 en un 70% de esos pacientes. Aunque en estos pacientes no se identificó la presencia de una EMM/SFC, se infiere que muchos de ellos podrían haber tenido ese diagnóstico. Tiene interés señalar que estos autores indicaron que los sujetos con una baja forma física mostraron valores superiores de la presión capilar pulmonar enclavada y la presión AD con el empleo de cargas de trabajo equiparables a las de individuos en buena forma física, si bien sus valores de GC y de VS fueron inferiores. Los pacientes en baja forma física no mostraron el fallo de precarga que se observó en los pacientes que serían más similares a los afectados por una EMM/SFC.

REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL. Se han descrito anomalías diversas de la presión arterial en este trastorno. Aunque en 1 estudio no se observaron diferencias de presión arterial entre los pacientes y los sujetos de control (29), otras investigaciones han descrito una reducción de la presión arterial determinada en un registro de 24 horas, con reducciones tanto de la presión sistólica como de la diastólica (30) o con una reducción de tan solo la presión sistólica (31). Esta reducción de la presión arterial fue más marcada durante la noche que

durante el día, y hubo una relación modesta entre el aumento de la intensidad de la fatiga y la variabilidad entre la PAS diurna y la nocturna a lo largo de 24 horas (30). Estas investigaciones llegaron a la conclusión de que “la PA baja y la regulación de la PA pueden ser factores que contribuyan de manera importante a producir la manifestación del síntoma de fatiga” (30). Aunque este grupo no utilizó a personas sanas sedentarias como sujetos de control, sí usaron a pacientes con fatiga secundaria a una cirrosis biliar primaria que diferían de los pacientes con EMM/SFC porque mostraron una reducción tan solo modesta, pero significativa, de la presión arterial sistólica a lo largo de una jornada de 24 horas. En otro estudio se observó que los pacientes tenían unas arterias más rígidas, lo cual estaba correlacionado con la presión arterial sistólica y con los niveles de proteína C reactiva (32). La disfunción del sistema nervioso autónomo comúnmente descrita en estos pacientes puede contribuir también a producir diferencias en el control de la presión arterial. Eso se comentará en el apartado siguiente.

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. Ha habido un gran interés por el papel que desempeña la disfunción del sistema nervioso autónomo en la EMM/SFC. Es frecuente que el dolor y la fatiga que experimentan los pacientes estén correlacionados con síntomas de disfunción del sistema nervioso autónomo. Un posible método de investigación para captar la actividad del sistema nervioso autónomo (33,34) consiste en determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), lo cual permite evaluar la magnitud de la arritmia sinusal acoplada a la función respiratoria, una variable que permite cuantificar la modulación parasimpática de la frecuencia cardíaca. Se ha observado que las reducciones observadas en esta variable predicen la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares (35). La relación entre la actividad simpática y la VFC no es tan clara, si bien pueden hacerse algunas inferencias mediante métodos estadísticos para identificar franjas de cambio más lento de la VFC.

Natelson *et al.* han realizado diversos estudios para evaluar la VFC en la SFC. En el primero de ellos, con el empleo de una frecuencia respiratoria pautaada (un método que amplifica la actividad parasimpática acoplada a la respiración) los pacientes con EMM/SFC mostraron una reducción tanto en sedestación como en bipedestación, en comparación con los sujetos de control sanos (36). En un estudio posterior, con el empleo de una provocación ortostática de inclinación de la cabeza hacia arriba, los pacientes con EMM/SFC presentaron un intervalo medio de FR inferior al de los sujetos de control sedentarios (37), lo cual sugería la presencia de una disfunción del sistema nervioso autónomo durante los períodos de tensión gravitacional. En varios estudios se han presentado

evidencias que indican una disminución de la VFC durante el sueño en los pacientes con EMM/SFC (38,39). En el estudio de Togo y Natelson (38), se observó que la disfunción del sistema nervioso autónomo durante el sueño no REM estaba correlacionada con un sueño no reparador (relación esta que podría intensificar el síntoma frecuente de fatiga diurna en los pacientes con EMM/SFC). Un metanálisis (40) respaldó estas observaciones y señaló que los pacientes con EMM/SFC tenían un valor superior del cociente entre potencia de frecuencia baja y potencia de frecuencia alta (que se cree que refleja la actividad simpática) que los sujetos de control, así como una potencia de frecuencia alta inferior. En un estudio reciente importante se ha demostrado la existencia de una buena correlación entre los parámetros de medida de la fatiga y diversas variables de la VFC (41). Estos resultados sugieren que la VFC podría ser un parámetro de valoración objetivo útil en futuros ensayos clínicos.

INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA. Otro síntoma frecuente en la EMM/SFC es que el paciente refiera un agravamiento de los síntomas (más problemas cognitivos, fatiga) y/o visión borrosa y aturdimiento al estar de pie (es decir, sensibilidad ortostática referida por el propio paciente). Este síntoma puede reflejar tanto la reducción antes mencionada del volumen sanguíneo como un deterioro del control del sistema nervioso autónomo. En un artículo reciente se ha descrito la presencia de síntomas referidos por el paciente compatibles con una IO en un 86% de los pacientes (42). Se ha observado que los pacientes con estos síntomas muestran una reducción de la función cognitiva después de una provocación ortostática (43). En el caso de que exista una activación del sistema simpático (un subgrupo de los pacientes con IO), otros síntomas podrían consistir en palpitaciones, dolor torácico y temblor. Aunque aproximadamente la mitad de los pacientes que refieren estos síntomas no presentan ninguna anomalía fisiológica durante la provocación ortostática, la anomalía descrita con más frecuencia es el síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO). La presencia del STPO se identifica cuando la frecuencia cardíaca de una persona en reposo y en decúbito supino aumenta en 30 latidos/min o cuando la frecuencia cardíaca del sujeto es superior a 120 latidos/min. Varios artículos han señalado que el STPO es frecuente en la EMM/SFC y está relacionado con la intensidad de la fatiga, por lo que es importante detectarlo (42,44). En cambio, en otro artículo se indica que no hubo diferencias en la prevalencia en comparación con los sujetos de control sanos (45).

El STPO se ha descrito en un grupo muy heterogéneo de enfermedades, además de la EMM/SFC, con múltiples subtipos fisiopatológicos diferentes, que incluyen fenotipos neuropáticos, hipovolémicos, hiperadrenérgicos y de hipermovilidad asociada al síndrome de Ehlers-Danlos.

Aunque el STPO es frecuente en la EMM/SFC, no todos los pacientes con STPO presentan una EMM/SFC. Nosotros consideramos la presencia de un STPO y de cualquier otra manifestación fisiológica de IO como una forma de estratificar a los pacientes con EMM/SFC; la inferencia que hacemos es que los pacientes con manifestaciones fisiológicas de IO pueden tener un proceso fisiopatológico subyacente que les cause los síntomas de EMM/SFC en comparación con lo que ocurre en pacientes sin IO.

Varios estudios han comparado la EMM/SFC acompañada de un STPO con los casos en los que no se da esta comorbilidad. En un estudio se observó que los pacientes con un STPO eran de menor edad, referían menos fatiga y somnolencia y tenían unas puntuaciones de depresión inferiores a las de los pacientes sin STPO (46). Otro estudio se realizó de forma similar, pero observó unos niveles superiores de fatiga, una menor duración de la enfermedad y una presión arterial sistólica más baja durante la provocación ortostática (47). En otro estudio, los pacientes con un STPO presentaron una actividad de renina en plasma superior tanto en decúbito supino como en bipedestación (48). En cambio, en otro estudio realizado en el STPO (49) se señaló que, a pesar del volumen plasmático inferior observado en estos pacientes, no se observó un aumento compensatorio de la actividad de aldosterona y de renina plasmática. Por último, en un estudio reciente se observó que los pacientes que referían manifestaciones compatibles con una IO tenían un volumen sanguíneo inferior al de los que no presentaban síntomas (50).

Por lo que respecta a la edad, la tasa de STPO en los adolescentes con EMM/SFC se aproxima al 100% (51), pero la frecuencia con la que se observa es mucho menor en los pacientes adultos (5). Tiene interés un estudio reciente que señala una reducción del flujo sanguíneo cerebral al inclinar la cabeza hacia arriba en la EMM/SFC, a pesar de que no se observara signo alguno de IO (42).

En estudios anteriores se apreció una tasa elevada de hipotensión ortostática que se producía de forma tardía con la inclinación de la cabeza hacia arriba durante 45 minutos (52). Dos grupos de investigación utilizaron el mismo protocolo, pero no pudieron confirmar la existencia de diferencias de presión arterial entre los pacientes y los sujetos de control sanos durante la misma prueba de inclinación de la cabeza hacia arriba durante 45 minutos (53,54). Esta hipotensión ortostática no se observa con frecuencia en una provocación ortostática estandarizada de 10 minutos, excepto en los pacientes que están tomando antihipertensivos. En nuestra experiencia, el desmayo es infrecuente con el empleo de la provocación de 10 minutos.

Para simplificar la evaluación de los pacientes para determinar la posible presencia de IO, hemos adaptado la prueba de apoyo de 10 minutos utilizada inicialmente

por la *National Aeronautics and Space Administration* para evaluar este problema en los astronautas a su regreso (55). Para ello, con el paciente en decúbito supino, determinamos la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y el CO₂ teleespiratorio una vez por minuto durante varios minutos después de dar al paciente el tiempo suficiente para que estos indicadores fisiológicos alcancen su valor basal; a continuación, pedimos al paciente que se apoye en una pared con los pies juntos y tocando la pared solamente con los omóplatos, y determinamos las mismas variables una vez por minuto durante 10 minutos.

Con el empleo de esta misma prueba de 10 minutos, 1 estudio reciente ha observado que se produce una reducción de la presión del pulso durante la segunda mitad de la prueba de apoyo en los pacientes que han presentado la enfermedad durante < 4 años; se cree que esto constituye un indicador indirecto de la reducción del volumen sanguíneo (56). Una de las razones por la que algunos grupos no han detectado que el STPO sea un problema frecuente en la EMM/SFC puede ser la posible existencia de una forma alternativa de IO. Concretamente, varios grupos han descrito el síndrome de hipocapnia postural ortostática (SHPO) (5,57). Nuestro propio estudio indicó que el SHPO se produce con más frecuencia que el STPO (5). Ocon *et al.* (58) han puesto de manifiesto que el SHPO aparece en primer lugar y es el impulsor de la aparición del STPO. Estos investigadores han demostrado también que, mientras se aplica la provocación ortostática, las capacidades de procesamiento cognitivo de los adultos jóvenes sufren un deterioro (58), pero no se produce ningún cambio en el flujo sanguíneo cerebral. Un resultado negativo importante es que se descartó que la ansiedad fuera un factor causante del STPO (59) o del SHPO (5).

El mecanismo a través del que se produce la IO continúa siendo un objetivo importante para la investigación. En la provocación ortostática, el cambio de postura causa una desviación del volumen plasmático, con una acumulación venosa causada por la gravedad, que conduce a un descenso transitorio del retorno venoso. Esto da lugar a una disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial, que tiene dos consecuencias: descarga de los barorreceptores con posterior estimulación simpática para aumentar la frecuencia cardíaca, vasoconstricción y retorno venoso y/o activación de quimiorreceptores que producen una hiperpnea que posiblemente empuja la sangre hacia el interior del tórax. Estos mecanismos compensatorios están deteriorados en el STPO y el SHPO.

Una posible causa de esta disregulación de las respuestas es la hipovolemia sistémica, cuya presencia fue descrita en la EMM/SFC hace muchos años por Streeten y Scullard (60). Joyner y Masuki (61) llegaron a la conclusión de que las manifestaciones fisiológicas de la IO son idénticas a las que se observan en situaciones que produ-

cen una baja forma física notable. Esta conclusión debe matizarse teniendo en cuenta la necesidad de realizar estudios en los que se compare la respuesta fisiológica a la provocación ortostática en estos pacientes con la observada en sujetos de control sedentarios emparejados según sus características. Es importante señalar que existen datos que indican que un programa de mejora suave de la forma física puede mejorar la capacidad de trabajo en la EMM/SFC así como la salud referida por los pacientes (62).

Otro factor de riesgo para la IO (en especial para el STPO) es la coexistencia de la forma de hipermovilidad del síndrome de Ehlers-Danlos (63). Ello se define de manera operativa mediante la puntuación de Beighton como la presencia de hiperflexibilidad en 5 lugares del cuerpo junto con la presencia de artralgia en al menos 4 articulaciones. La evaluación adicional incluye los antecedentes familiares de hipermovilidad con dolor articular, así como los antecedentes de problemas osteomusculares (por ejemplo, dolor de larga evolución, luxaciones) y los signos de problemas del tejido conjuntivo en todo el cuerpo (por ejemplo, hipermovilidad cutánea, hernias, prolapso). Los trastornos cardíacos y vasculares que se producen en el síndrome de Ehlers-Danlos incluyen disfunciones de las válvulas y los vasos sanguíneos, como el prolapso de la válvula mitral y la dilatación de la raíz aórtica. Se sabe que la fatiga es un síntoma manifestado con frecuencia por los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos (64), y, en consecuencia, más del 82% de los pacientes con un síndrome de Ehlers-Danlos del tipo de hipermovilidad cumplieron los criterios diagnósticos de la EMM/SFC (65).

Considerados como grupo, los pacientes con EMM/SFC presentan unos niveles de noradrenalina en sangre elevados en comparación con los sujetos de control cuando se aplica una provocación ortostática (66). Cuando la activación de los barorreceptores produce una activación simpática excesiva, puede producirse una respuesta hipertensiva a la provocación ortostática, es decir, en un paciente sin antecedentes de hipertensión. Esta forma "hiperadrenérgica" del STPO puede tener otros síntomas relacionados con el corazón (67). Gibbons *et al.* (68) utilizaron la existencia de una neuropatía de fibras pequeñas y una elevación de los umbrales sensitivos en el pie para definir un grupo de pacientes con STPO como neuropáticos. Obsérvese que los pacientes del grupo no neuropático muestran signos de aumento de la actividad simpática en la maniobra de Valsalva.

Estos estudios sobre los mecanismos que sugieren posibles subgrupos de causas de IO plantean nuevas preguntas para la investigación futura. Un problema crucial es la falta de un estudio que evalúe todos los posibles subgrupos en una serie amplia de pacientes, con resultados de las pruebas ortostáticas. Por ejemplo, la posibili-

dad de que los pacientes con una biopsia normal para la neuropatía de fibras pequeñas sean los que muestran una respuesta de presión arterial exagerada a la inclinación de la cabeza hacia arriba, es decir, la forma hiperdrenérgica. Y, naturalmente, una cuestión pendiente de resolver es la de si el volumen sanguíneo de los pacientes de estos grupos es normal o está reducido.

MALESTAR POSTEJERCICIO. Una característica clave de la EMM/SFC es el empeoramiento de una amplia gama de síntomas que constituyen la EMM/SFC después de un esfuerzo físico o incluso cognitivo de carácter relativamente menor. Este MPE es frecuente en la EMM/SFC y se cree que es una condición *sine qua non* para la presencia de la enfermedad (3,69). Sorprendentemente, la mayor parte de los datos sobre el MPE proceden de lo indicado por los propios pacientes en un momento distinto del de la aparición real del episodio de MPE. En 1 estudio, un 11% de los pacientes indicaron que había transcurrido un período de como mínimo 24 horas, y la mayor parte de ellos refirieron una duración de los síntomas de como mínimo un día (70). Otro estudio, en el que se utilizó un enfoque epidemiológico, señaló que la mayoría de los pacientes refirieron un empeoramiento de los síntomas que se produjo en un plazo de 2 días tras el ejercicio, y tan solo un 9% indicaron un intervalo de tiempo de como mínimo 5 días antes de que esto sucediera (71). Un grupo de investigadores evaluó a pacientes con MPE una semana después de la realización de una PECR; los pacientes describieron retrospectivamente haber tenido un aumento considerable de los síntomas de EMM/SFC, a menudo de una duración de varios días, que no se observó en los sujetos de control (72). Los pacientes que respondieron al cuestionario *Profile of Mood State* después de la PECR describieron mayor fatiga, dolor y síntomas cognitivos a lo largo de los 3 días de obtención de datos, en comparación con los valores previos a la PECR (73). En cambio, el grupo de Natelson, con el empleo de actigrafía (74) y notificación de los síntomas en tiempo real con el empleo de un ordenador en forma de reloj (75), observaron un retraso de 6 días antes de la reducción de la actividad y el agravamiento de los síntomas después de la realización de la PECR. Así pues, estos estudios confirmaron la aparición de un MPE después del ejercicio, pero señalaron la existencia de un intervalo de tiempo más prolongado hasta la aparición de signos objetivos de su presencia. La variabilidad existente en los resultados de estos diversos estudios sugiere que el MPE puede mostrar diferencias tanto en su intensidad como en su evolución temporal, tal como ha señalado el informe del *Institute of Medicine* sobre la EMM/SFC (3). Otro artículo reciente ha indicado que el MPE es más grave en los pacientes con niveles elevados de lactato en la situación inicial (≥ 2 mmol/l) (76); la confirmación de este resulta-

do será importante. Otro enfoque que ha generado mucho interés ha sido el de utilizar el ejercicio para desencadenar el MPE.

USO DE LA PECR PARA EVALUAR EL MPE. Se han propuesto dos PECR como técnica mediante la cual diagnosticar y cuantificar el MPE en los pacientes con EMM/SFC (77-82). Las pruebas máximas se realizan en 2 días consecutivos en un período de 24 horas. El hecho de no estar familiarizados con las pruebas de PECR y la novedad inherente a su aplicación por primera vez pueden conducir a una variabilidad en las mediciones fisiológicas obtenidas durante esta prueba y a una mejora al repetirla. Sin embargo, no ocurrió así en el caso de los pacientes con EMM/SFC, en los que se puso de manifiesto una reducción del consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{-máx}}$) y un inicio más temprano del umbral de anaerobiosis, definido como el consumo de oxígeno al umbral ventilatorio (VO_{2UV}). Los autores infirieron que estos cambios eran una manifestación metabólica del MPE, pero no se ha obtenido aún una demostración de la existencia de una relación directa.

Con el ejercicio, se hace necesario un aumento del aporte de oxígeno al músculo esquelético que está realizando el trabajo. El gasto cardíaco, la función pulmonar, la concentración de hemoglobina, la capacidad vasodilatadora de los vasos sanguíneos y el metabolismo del músculo son todos ellos factores clave para determinar la disponibilidad de oxígeno. En los individuos normales sanos, la principal limitación para la realización del ejercicio es la capacidad de aumentar el gasto cardíaco, que se consigue mediante la aceleración de la frecuencia cardíaca, el aumento de la contractilidad gracias a la estimulación por catecolaminas, y el aumento del volumen de eyección a través del mecanismo de Frank-Starling. En ausencia de una incompetencia cronotrópica o de insuficiencia cardíaca, la hipovolemia puede tener una repercusión en el aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio. El consumo de oxígeno al umbral de anaerobiosis o de ventilación (VO_{2UV}) es el punto en el que la producción de dióxido de carbono aumenta en relación con el $VO_{2\text{-máx}}$, y es necesario lactato producido a través de la glucólisis (es decir, el metabolismo anaerobio) para satisfacer las demandas metabólicas que no pueden ser sostenidas por mecanismos oxidativos (metabolismo aerobio) por sí solos (83).

La reducción del $VO_{2\text{-máx}}$ y del VO_{2UV} el día 2 de los estudios de 2 PECR en la EMM/SFC puede ser un marcador biológico de la EMM/SFC (77,79). Sin embargo, muchos de estos estudios no dispusieron de un grupo de control comparable, que los investigadores consideraron que no era necesario ya que ninguna de estas dos variables se reduce al repetir la PECR en las personas normales. No obstante, continúa existiendo la duda de si los

sujetos de control sedentarios y en baja forma física presentarán la misma respuesta a las 2 PECR que la que se observa en los sujetos de control sanos más activos.

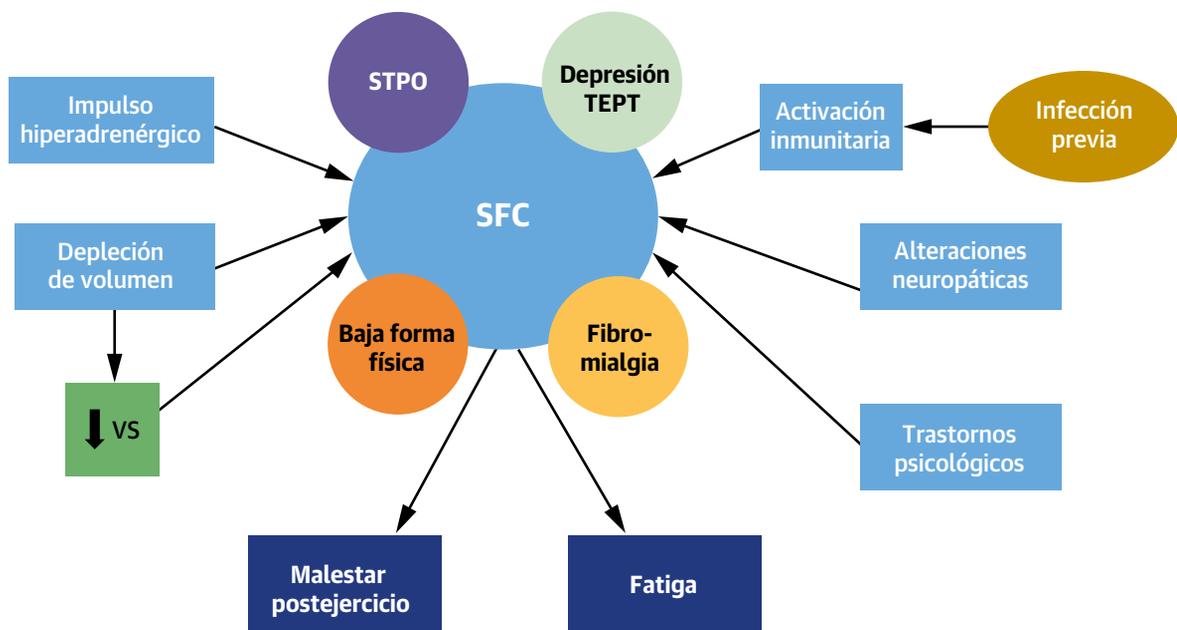
Aunque se observaron resultados similares con una disminución del VO_2 -máx y el VO_{2UV} en estudios posteriores (80,81), en investigaciones más recientes no se observó una reducción en el VO_2 -máx del día 2, pero continuó habiendo reducciones del VO_{2UV} (81,82). Muy recientemente, un estudio de Noruega ha señalado que el lactato arterial en la PECR del día 2 aumentó al VO_{2UV} en comparación con la PECR del día 1, mientras que se redujo en los sujetos de control sanos (84), lo cual confirma nuevamente la existencia de una anomalía metabólica en la EMM/SFC. Y otro estudio reciente indica que después de la PECR del día 2, las mujeres tendieron a mostrar una discapacidad progresiva que fue paralela a la gravedad inicial de la enfermedad (85). Algunos investigadores (82) atribuyeron la falta de uniformidad de los datos a las diferencias existentes en la intensidad del ejercicio de los pacientes, es decir, al hecho de no poder alcanzar el ejercicio máximo en el día 2. Serán necesarias más investigaciones clínicas para determinar si las pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio seriadas pueden constituir una herramienta objetiva para evaluar el MPE y los mecanismos del MPE inducido por el ejercicio no se han determinado todavía (86).

ESTADO ACTUAL DE LA CIENCIA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Dado que la EMM/SFC se diagnostica en función de criterios clínicos, es un síndrome que, de modo muy parecido a lo que ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, se demostrará que tiene múltiples causas (**ilustración central**). Uno de los revisores de este artículo sugirió que tal vez cabría prever que los trastornos crónicos que limitan la actividad (dolor generalizado o insomnio) produjeran una fatiga intensa y quizás una IO. Dicho revisor sugirió la realización de estudios longitudinales en pacientes jóvenes con EMM/SFC para determinar si las alteraciones cardíacas que se describen aquí se dan o no en el paciente con menos síntomas y qué sucede en las diversas anomalías cardiovasculares cuando la enfermedad muestra oscilaciones a lo largo del tiempo. Hasta la fecha tan solo se han realizado estudios transversales. Los resultados de un estudio longitudinal de ese tipo podrían eliminar algunos de los factores causantes de confusión en nuestra base de conocimientos actual.

La falta de biomarcadores o de signos anatomopatológicos en los órganos ha llevado a la interpretación de que la EMM/SFC pudiera ser una manifestación somática de diagnósticos psiquiátricos como la ansiedad o la depresión mayor. Sin embargo, la base orgánica de la mayor

ILUSTRACIÓN CENTRAL Esquema de los síntomas de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica



Natelson, B.H. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(10):1056-1067.

Representación esquemática de los síntomas de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC). STPO = síndrome de taquicardia postural ortostática; TEPT = trastorno por estrés postraumático; VS = volumen sistólico.

parte de los casos de EMM/SFC se ve respaldada por lo que estamos viendo actualmente durante la pandemia de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). En un estudio de la pandemia de SARS de 2003 se señaló que un 27% de los 1994 casos cumplieron los criterios de la EMM/SFC (87). De manera coherente con lo indicado por este estudio, actualmente estamos viendo a muchos pacientes con una afectación relativamente leve por la infección aguda de la COVID-19, pero que describen síntomas compatibles con el diagnóstico de EMM/SFC; muchos de esos pacientes tienen también manifestaciones fisiológicas de IO. Una comparación de los pacientes con una EMM/SFC aparecida después de la COVID-19 con los pacientes en los que la enfermedad no se asocia a una infección de COVID-19 debería ayudarnos a comprender mejor la fisiopatología de ambas situaciones.

CONCLUSIONES

Hay alteraciones cardiovasculares que se asocian a la EMM/SFC, como la reducción del volumen de eyección y del gasto cardíaco en reposo, la reducción del volumen

sanguíneo total y la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con hipotensión postural. Estas alteraciones cardiovasculares pueden contribuir a producir los síntomas y la debilitación que se asocian a este trastorno. Serán necesarias nuevas investigaciones para evaluar si estas alteraciones cardiovasculares se asocian a la fatiga intensa y el MPE de la EMM/SFC y de qué modo lo hace, así como el papel que desempeña la baja forma física en el mantenimiento de los síntomas a lo largo del tiempo.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Danielle L. Brunjes, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: Danielle.brunjes@mountsinai.org. Twitter: @BrunjesDanielle.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999;159:2129-2137.
2. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1530-1536.
3. IOM. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. *Mil Med.* 2015;180(7):721-723. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00085>
4. Green J, Romei J, Natelson BH. Stigma and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 1999;5(2):63-75.
5. Natelson BH, Intriligator R, Cherniack NS, Chandler HK, Stewart JM. Hypocapnia is a biological marker for orthostatic intolerance in some patients with chronic fatigue syndrome. *Dyn Med.* 2007;6:2.
6. Ciccone DS, Natelson BH. Comorbid illness in the chronic fatigue syndrome: A test of the single syndrome hypothesis. *Psychosom Med.* 2003;62(2):268-275.
7. Natelson BH, Lin J-MS, Lange G, Khan S, Stegner A, Unger ER. The effect of comorbid medical and psychiatric diagnoses on chronic fatigue syndrome. *Ann Med.* 2019;51(7-8):371-378.
8. Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and depression after a cardiac event: prevalence and predictors. *Front Psychol.* 2019;10:3010.
9. McManimen SL, Devendorf AR, Brown AA, Moore BC, Moore JH, Jason LA. Mortality in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Fatigue.* 2016;4(4):195-207.
10. Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Domingo JC, Martinez-Martinez A, Alegre J, von Schacky C. Low omega-3 index and polyunsaturated fatty acid status in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;139:20-24.
11. Natelson BH, Mao X, Stegner AJ, et al. Multimodal and simultaneous assessments of brain and spinal fluid abnormalities in chronic fatigue syndrome and the effects of psychiatric comorbidity. *J Neurol Sci.* 2017;375:411-416.
12. Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest.* 1993;104(5):1417-1421.
13. Dworkin HJ, Lawrie C, Bohdiewicz P, Lerner AM. Abnormal left ventricular myocardial dynamics in eleven patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Nucl Med.* 1994;19(8):675-677.
14. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl K, Qureshi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2003;326(2):55-60.
15. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci (Lond).* 2009;118(2):125-135.
16. Nelson JJ, Natelson BH, Peckerman A, et al. Medical follow up of Gulf Veterans with severe medically unexplained fatigue: a preliminary study. *Mil Med.* 2001;166:1107-1109.
17. Newton JL, Finkelmeyer A, Petrides G, et al. Reduced cardiac volumes in chronic fatigue syndrome associate with plasma volume but not length of disease: a cohort study. *Open Heart.* 2016;3(1):e000381.
18. Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol.* 2008;31(7):328-333.
19. Miwa K, Fujita M. Cardiovascular dysfunction with low cardiac output due to a small heart in patients with chronic fatigue syndrome. *Intern Med (Tokyo, Japan).* 2009;48(21):1849-1854.
20. Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and "small heart." *J Cardiol.* 2009;54(1):29-35.
21. Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(7):608-615.
22. Olimulder MA, Galjee MA, Wagenaar LJ, et al. Chronic fatigue syndrome in women assessed with combined magnetic resonance imaging. *Neth Heart J.* 2016;24(12):709-716.
23. Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning - a nonneural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation.* 1997;96(2):517-525.
24. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3270-3277.
25. Davenport TE, Lehnen M, Stevens SR, VanNess JM, Stevens J, Snell CR. Chronotropic intolerance: an overlooked determinant of symptoms and activity limitation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Pediatr.* 2019;7:82.

26. Cook DB, Nagelkirk PR, Poluri A, Mores J, Natelson BH. The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3351-3362.
27. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, Kitzman DW. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8(2):111-121.
28. Oldham WM, Lewis GD, Opatowsky AR, Waxman AB, Systrom DM. Unexplained exertional dyspnea caused by low ventricular filling pressures: results from clinical invasive cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Circ.* 2016;6(1):55-62.
29. Duprez DA, De Buyzere ML, Drieghe B, et al. Long- and short-term blood pressure and RR-interval variability and psychosomatic distress in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci.* 1998;94(1):57-63.
30. Newton JL, Sheth A, Shin J, et al. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med.* 2009;71(3):361-365.
31. Bozzini S, Albergati A, Capelli E, et al. Cardiovascular characteristics of chronic fatigue syndrome. *Biomed Rep.* 2018;8(1):26-30.
32. Spence VA, Kennedy G, Belch JJ, Hill A, Khan F. Low-grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(8):561-566.
33. Bertson GG, Bigger Jr JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34(6):623-648.
34. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:379-393.
35. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs.* 2020;22(1):45-56.
36. Sisto SA, Tapp W, Drastal S, et al. Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 1995;5(3):139-143.
37. Yamamoto Y, LaManca JJ, Natelson BH. A measure of heart rate variability is sensitive to orthostatic challenge in women with chronic fatigue syndrome. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228(2):167-174.
38. Togo F, Natelson BH. Heart rate variability during sleep and subsequent sleepiness in patients with chronic fatigue syndrome. *Auton Neurosci.* 2013;176(1-2):85-90.
39. Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM, et al. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci.* 2007;137(1-2):94-101.
40. Nelson MJ, Bahl JS, Buckley JD, Thomson RL, Davison K. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(43):e17600.
41. Escorihuela RM, Capdevila L, Castro JR, et al. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med.* 2020;18(1):4.
42. van Campen CLMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin Neurophysiol Pract.* 2020;5:50-58.
43. van Campen C, Rowe PC, Verheugt FWA, Visser FC. Cognitive function declines following orthostatic stress in adults with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Neurosci.* 2020;14:688.
44. Hoad A, Spickett G, Elliott J, Newton J. Postural orthostatic tachycardia syndrome is an under-recognized condition in chronic fatigue syndrome. *QJM.* 2008;101(12):961-965.
45. Roerink ME, Lenders JW, Schmits IC, et al. Postural orthostatic tachycardia is not a useful diagnostic marker for chronic fatigue syndrome. *J Intern Med.* 2017;281(2):179-188.
46. Lewis I, Pairman J, Spickett G, Newton JL. Clinical characteristics of a novel subgroup of chronic fatigue syndrome patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Intern Med.* 2013;273(5):501-510.
47. Reynolds GK, Lewis DP, Richardson AM, Lidbury BA. Comorbidity of postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome in an Australian cohort. *J Intern Med.* 2014;275(4):409-417.
48. Okamoto LE, Raj SR, Peltier A, et al. Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(4):183-192.
49. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2005;111(13):1574-1582.
50. van Campen C, Rowe PC, Visser FC. Blood volume status in ME/CFS correlates with the presence or absence of orthostatic symptoms: preliminary results. *Front Pediatr.* 2018;6:352.
51. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics.* 1999;103(1):116-121.
52. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA.* 1995;274(12):961-967.
53. LaManca JJ, Peckerman A, Walker J, et al. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol.* 1999;19(2):111-120.
54. Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R, et al. Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 2005;118:1415.
55. Bungo MW, Charles JB, Johnson Jr PC. Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Aviat Space Environ Med.* 1985;56(10):985-990.
56. Lee J, Vernon SD, Jeys P, et al. Hemodynamics during the 10-minute NASA Lean Test: evidence of circulatory decompensation in a subset of ME/CFS patients. *J Transl Med.* 2020;18(1):314.
57. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. The capnography head-up tilt test for evaluation of chronic fatigue syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30(2):79-86.
58. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(5):227-238.
59. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP, et al. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(3):896-903.
60. Stretten DHP, Scullard TF. Excessive gravitational blood pooling caused by impaired venous tone is the predominant non-cardiac mechanism of orthostatic intolerance. *Clin Sci (Lond).* 1996;90:277-285.
61. Joyner MJ, Masuki S. POTS versus deconditioning: the same or different? *Clin Auton Res.* 2008;18(6):300-307.
62. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilloyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust.* 2004;180(9):444-448.
63. Roma M, Marden CL, De Wandele I, Franco-mano CA, Rowe PC. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome. *Auton Neurosci.* 2018;215:89-96.
64. De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paeppe A, Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34(3):873-881.
65. Castori M, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Chronic fatigue syndrome is commonly diagnosed in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/joint hypermobility syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(3):597-598.
66. Stretten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321(3):163-167.
67. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Clinical presentation and management of patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. A single center experience. *Cardiol J.* 2011;18(5):527-531.
68. Gibbons CH, Bonyhay I, Benson A, Wang N, Freeman R. Structural and functional small fiber abnormalities in the neuropathic postural tachycardia syndrome. *PLoS One.* 2013;8(12):e84716.
69. Brown A, Jason LA. Meta-analysis investigating post-exertional malaise between patients and controls. *J Health Psychol.* 2020;25(13-14):2053-2071.
70. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197811.

71. Holtzman CS, Bhatia S, Cotler J, Jason LA. Assessment of post-exertional malaise (PEM) in patients with myalgic encephalomyelitis (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): a patient-driven survey. *Diagnosics (Basel)*. 2019;9(1):26. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9010026>
72. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2):239-244.
73. Meyer JD, Light AR, Shukla SK, et al. Postexertion malaise in chronic fatigue syndrome: symptoms and gene expression. *Fatigue: Biomed Health Behav*. 2013;1(4):190-209.
74. Sisto SA, Tapp WN, LaManca JJ, et al. Physical activity before and after exercise in women with chronic fatigue syndrome. *QJM*. 1998;91(7):465-473.
75. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, et al. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav*. 2007;92(5):963-968.
76. Ghali A, Lacout C, Ghali M, et al. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Sci Rep*. 2019;9(1):18817.
77. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chr Fatigue Syndr*. 2007;14(2):77-85.
78. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med*. 2010;8:93.
79. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, VanNess JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013;93(11):1484-1492.
80. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO(2)peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12:104.
81. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639-644.
82. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80.
83. Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757-785.
84. Lien K, Johansen B, Veierod MB, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep*. 2019;7(11):e14138.
85. van Campen CLM, Rowe PC, Visser FC. Two-day cardiopulmonary exercise testing in females with a severe grade of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: comparison with patients with mild and moderate disease. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):192.
86. Bouquet J, Li T, Gardy JL, et al. Whole blood human transcriptome and virome analysis of ME/CFS patients experiencing post-exertional malaise following cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212193.
87. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-2147.

PALABRAS CLAVE disfunción cardíaca, prueba de ejercicio cardiorrespiratorio (PECR), EMM/SFC, intolerancia ortostática

COMENTARIO EDITORIAL



José González-Costello

Síndrome de fatiga crónica y enfermedad cardiovascular: ¿Qué fue primero: el huevo o la gallina?

José González-Costello, MD, PhD; Pablo Catalá, MD; Carles Díez-López, MD

La limitación al esfuerzo es una de las causas más frecuentes de consulta médica, especialmente en el ámbito de la cardiología. Una parte relevante del trabajo clínico consiste en el estudio de dicha fatiga o intolerancia al esfuerzo. Tras descartar las causas más frecuentes de limitación cardiológica, pulmonar, muscular, metabólica o infecciosa, en un porcentaje importante de pacientes, no se llega a un diagnóstico preciso. Dentro de este grupo heterogéneo de pacientes, se engloba la encefalomiélitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica (ME/CFS, por sus siglas en inglés), que se define por una fatiga limitante para la actividad diaria habitual no explicable por una causa médica definida. Por lo tanto, un diagnóstico de exclusión. Los criterios diagnósticos no están del todo consensuados, pero en 2015 se creó una comisión para definir su diagnóstico que propone los tres siguientes criterios: 1.- Una limitación para realizar la actividad que se realizaba previamente en los diferentes ámbitos de la vida diaria, que persiste durante al menos 6 meses, acompañada de fatiga y que ha aparecido recientemente sin ser consecuencia de un ejercicio excesivo y que no mejora con el descanso. 2.- empeoramiento de los síntomas tras el esfuerzo y 3.- descanso no efectivo. Además, se debe cumplir uno de los dos siguientes criterios: 1.- limitación cognitiva o 2.- intolerancia al ortostatismo (1).

El hecho de que el diagnóstico se base en la percepción del paciente respecto a su grado de limitación, en muchos casos sin apoyarse en pruebas complementarias objetivas ni en biomarcadores, ha hecho que tradicionalmente se le atribuya un carácter funcional o psiquiátrico. No obstante, cada vez se está generando más evidencia a favor de que esta entidad sea de carácter orgánico, con distintos sistemas implicados. El trabajo de Natelson et al (2), se centra en las publicaciones más relevantes dentro del estudio de las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con ME/CFS. Probablemente el primer acerca-

miento al estudio de esta entidad se haga con cierto grado de escepticismo por parte del clínico, por lo que esta revisión es bienvenida.

La evidencia disponible a día de hoy parece mostrar que la disregulación del sistema nervioso autónomo pueda ser, si no la causa principal, una de las más importantes dentro de la etiología del ME/CFS. Existen múltiples estudios que observan una disautonomía en pacientes con ME/CFS (3, 4). El problema que dificulta la interpretación de toda esta evidencia es el uso de diferentes metodologías y variables. Algunos de los síntomas disautonómicos más frecuentes son el mareo, el aturdimiento, las palpitaciones, la sensación de frío en manos y pies, la vejiga irritable o el colon irritable (4).

Los parámetros más utilizados para el estudio de la disautonomía son los derivados de la variación de la frecuencia cardíaca. El metanálisis de Nelson et al (5), describe los principales trabajos que analizan la disautonomía en pacientes con ME/CFS. A pesar de no poder extraerse conclusiones prácticas por la enorme heterogeneidad de los estudios incluidos, sí que permite ver una relación clara entre la disautonomía y el ME/CFS. Posiblemente éste sea uno de los ámbitos de estudio más interesantes en los próximos años. Del mismo modo, existen datos que sugieren una disautonomía con predominio del simpático en otros síndromes frecuentemente asociados al ME/CFS como la fibromialgia, el síndrome de colon irritable o la cistitis intersticial (6). En este contexto, existen pocos estudios de tratamientos basados en la modulación del sistema nervioso autónomo, como el uso de midodrina (7).

Una entidad que aparece relacionada con el ME/CFS frecuentemente es el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, por sus siglas en inglés), cuya etiología tampoco es bien comprendida. Parece compartir algunos puntos con el ME/CFS como son una mala adaptación hemodinámica a los cambios posturales, una hipovolemia

relativa o menor vasoconstricción (8). Todo ello también en probable relación a una desregulación del sistema nervioso autónomo. Como señalan los autores, el hecho de que no todos los pacientes con ME/CFS presenten POTS posiblemente traduzca diferentes etiologías del síndrome.

Dentro del estudio de la intolerancia al ortostatismo, se menciona un estudio de Natelson et al (9) en el que sugieren que la hipocapnia puede ser responsable de la sintomatología de ortostatismo en pacientes sin POTS. Se plantea, por lo tanto, su medición como posible prueba diagnóstica. Una vez más, la falta de estudios al respecto limita su aplicabilidad. Además, la definición de hipocapnia según el CO₂ en aire al final de la espiración (etCO₂, por sus siglas en inglés) tiene algunas limitaciones. En primer lugar, obvia la influencia de la frecuencia respiratoria, que tiene una relación inversa con los valores de etCO₂ para unos mismos valores de CO₂ arterial. En segundo lugar, una disminución en el gasto cardiaco por menor precarga implicaría una menor perfusión pulmonar que también haría disminuir el etCO₂ para una CO₂ arterial igual. Existe otro estudio muy interesante que analiza como una menor etCO₂ con el ortostatismo, se relaciona con una disminución del flujo cerebral (10). En este caso los autores plantean que la hipocapnia genera la vasoconstricción responsable de la disminución del flujo cerebral. Los estudios que analizan el etCO₂ en las pruebas de ortostatismo son especialmente interesantes y plantean varias cuestiones: En primer lugar, una disminución del gasto cardiaco por hipovolemia relativa y falta de vasoconstricción, se traduciría en un menor etCO₂ para un mismo CO₂ arterial, así como en una reducción del flujo cerebral. Distinguir este hecho de una hipocapnia real requeriría un estudio con medición arterial de gases. En segundo lugar, un aumento de la ventilación en respuesta al ortostatismo, también disminuiría el etCO₂ en relación al CO₂ arterial, y posteriormente disminuiría el CO₂ arterial, pudiendo efectivamente generar mayor vasoconstricción cerebral. Distinguir este hecho requeriría estudiar, además de los gases arteriales, la frecuencia respiratoria durante la prueba de ortostatismo. En un pequeño estudio de Del Pozzi et al (11) observaron una relación entre la activación simpática tras el ortostatismo, el aumento de la ventilación-minuto y la consecuente disminución del etCO₂, todo ello acompañado de una disminución del flujo cerebral. De igual manera, la variabilidad a lo largo del día en la presión arterial que los autores relacionan con mayor fatigabilidad, se ha visto que es también un marcador de disautonomía (12).

Otros de los puntos más importantes en el estudio etiológico de la ME/GFS es su relación con el desacondicionamiento físico. En varios estudios de casos y

controles, se ha visto que los pacientes con ME/GFS están más desacondicionados que los sujetos sedentarios sanos, y que realizan menos actividad a lo largo del día (13). Este desacondicionamiento físico podría estar detrás de las reducciones de volumen plasmático y volumen sistólico evidenciadas en pacientes con ME/GFS, si bien como la mayoría de estudios son transversales, es difícil saber si estas alteraciones hemodinámicas son causa o consecuencia. El probable beneficio terapéutico del ejercicio físico en estos pacientes, por el momento, no se puede respaldar con evidencia acerca del mecanismo etiológico de la enfermedad. No obstante, la limitación al ejercicio induce a un desacondicionamiento que puede empeorar la sintomatología. De hecho, existen varios trabajos en los que se ha visto que un programa de entrenamiento supervisado tiene beneficio en la limitación por fatiga y en la autopercepción de severidad de la enfermedad (13, 14).

Finalmente, otro síntoma cardinal es la debilidad post-esfuerzo (DPE), que se ha podido cuantificar, en varios trabajos con ergoespirometrías repetidas. La ausencia de controles sanos en estos estudios, limita su aplicabilidad, pero probablemente sea una herramienta diagnóstica que permita valorar la efectividad del tratamiento en el futuro.

En conclusión, la revisión de Natelson et al permite conocer los puntos más relevantes del síndrome de fatiga crónica, si bien la heterogeneidad de los pacientes con ME/CFS sigue siendo un gran reto para avanzar en un diagnóstico más específico y objetivo. Aunque se tiene poca evidencia aún, parece que la desregulación del sistema nervioso autónomo tiene un papel fundamental en la enfermedad. La heterogeneidad y transversalidad de los estudios hasta el momento, limita las conclusiones y por lo tanto se hacen necesarios estudios longitudinales en las fases de inicio de la enfermedad para saber si las alteraciones cardiovasculares pueden ser la causa del ME/CFS o simplemente estamos viendo las consecuencias del desacondicionamiento físico que implica la enfermedad. Un punto importante es precisamente este desacondicionamiento, que influye en el empeoramiento de la sintomatología. Es por ello que un programa de entrenamiento físico supervisado pueda ser uno de los tratamientos para la enfermedad. Por último, dentro de las pruebas diagnósticas que parecen presentar un mayor futuro en el estudio de la enfermedad, estaría la ergoespirometría y el estudio de ortostatismo con análisis de etCO₂.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: jgonzalez@bellvitgehospital.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Clayton EW. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An IOM Report on Redefining an Illness. *JAMA* 2015;313:1101.
2. Natelson BH, Brunjes DL, Mancini D. Chronic Fatigue Syndrome and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:1056-1067.
3. Newton JL, Paiman J, Hallsworth K, Moore S, Plotz T, Trenell MI. Physical activity intensity but not sedentary activity is reduced in chronic fatigue syndrome and is associated with autonomic regulation. *QJM* 2011;104:681-687.
4. Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM* 2007;100:519-526.
5. Nelson MJ, Bahl JS, Buckley JD, Thomson RL, Davison K. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e17600.
6. Martínez-Martínez L-A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis: A Review of Case-Control Studies. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2014;20:146-150.
7. Naschitz J. Midodrine treatment for chronic fatigue syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:230-232.
8. Wells R, Spurrier AJ, Linz D, et al. Postural tachycardia syndrome: current perspectives. *VHRM* 2017;Volume 14:1-11.
9. Natelson BH, Intriligator R, Cherniack NS, Chandler HK, Stewart JM. Hypocapnia is a biological marker for orthostatic intolerance in some patients with chronic fatigue syndrome. *Dyn Med* 2007;6:2.
10. Novak P. Hypocapnic cerebral hypoperfusion: A biomarker of orthostatic intolerance Gallyas F, editor. *PLoS ONE* 2018;13:e0204419.
11. Del Pozzi AT, Schwartz CE, Tewari D, Medow MS, Stewart JM. Reduced Cerebral Blood Flow With Orthostasis Precedes Hypocapnic Hyperpnea, Sympathetic Activation, and Postural Tachycardia Syndrome. *Hypertension* 2014;63:1302-1308.
12. Lodhi HA, Peri-Okonny PA, Schesing K, et al. Usefulness of Blood Pressure Variability Indices Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Detecting Autonomic Failure. *JAHA* 2019;8:e010161.
13. Clark LV, White PD. The role of deconditioning and therapeutic exercise in chronic fatigue syndrome (CFS). *Journal of Mental Health* 2005;14:237-252.
14. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Common Mental Disorders Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.:CD003200. DOI:10.1002/14651858.CD003200.pub8. Accessed 06 December 2021.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Intolerancia al ejercicio en adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada



Revisión de actualización de JACC

Ambarish Pandey, MD, MSCS,^a Sanjiv J. Shah, MD,^b Javed Butler, MD, MPH, MBA,^c Dean L. Kellogg JR, MD, PhD,^d Gregory D. Lewis, MD,^e Daniel E. Forman, MD,^f Robert J. Mentz, MD,^g Barry A. Borlaug, MD,^h Marc A. Simon, MD,^f Julio A. Chirinos, MD,ⁱ Roger A. Fielding, PhD,^j Elena Volpi, MD,^k Anthony J.A. Molina, PhD,^l Mark J. Haykowsky, PhD,^m Flora Sam, MD,ⁿ Bret H. Goodpaster, PhD,^o Alain G. Bertoni, MD, MPH,^p Jamie N. Justice, PhD,^p James P. White, PhD,^q Jingzhong Ding, PhD,^p Scott L. Hummel, MD, MS,^r Nathan K. LeBrasseur, PhD,^h George E. Taffet, MD,^s Iraklis I. Pipinos, MD,^t Dalane Kitzman, MD^p

RESUMEN

La intolerancia al ejercicio (IE) es la manifestación principal de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección conservada (ICFep), que es la forma más común de insuficiencia cardíaca en las personas de edad avanzada. La reciente observación de que es probable que la ICFep sea un trastorno sistémico multiorgánico que tiene características comunes con otros trastornos frecuentes relacionados con la edad y difíciles de tratar sugiere que tal vez puedan obtenerse perspectivas novedosas al combinar conocimientos y conceptos del campo del envejecimiento y del de las enfermedades cardiovasculares. Esta revisión del estado actual de los conocimientos al respecto se basa en los resultados de una reunión de un grupo de trabajo sobre envejecimiento e IE en la ICFep promovido por el *National Institute of Aging*. Abordamos los factores relacionados con el envejecimiento y extracardíacos que contribuyen a producir la IE en la ICFep y presentamos el fundamento de un enfoque "gerocéntrico" transdisciplinario para avanzar en nuestro conocimiento de la IE en la ICFep e identificar nuevas dianas terapéuticas que puedan ser prometedoras. Presentamos también un marco de referencia para priorizar la investigación futura, incluida la elaboración de un enfoque integrado y uniforme para la caracterización fenotípica de la ICFep, la identificación de dianas de gerociencia claves para el tratamiento y la realización de ensayos de prueba de concepto para modificar dichas dianas. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1166-1187) © 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

^a University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos; ^b Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^c University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, Estados Unidos; ^d University of Texas Health Science Center and GRECC, South Texas Veterans Affairs Health System, San Antonio, Texas, Estados Unidos; ^e Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^f University of Pittsburgh and VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; ^g Duke Clinical Research Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; ^h Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos; ⁱ University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ^j Tufts University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^k University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas, Estados Unidos; ^l University of California, San Diego, California, Estados Unidos; ^m University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá; ⁿ Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^o Advent Health Translational Research Institute, Orlando, Florida, Estados Unidos; ^p Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos; ^q Duke University, Durham, North Carolina, Estados Unidos; ^r University of Michigan and the VA Ann Arbor Health System, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos; ^s Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos; y la ^t University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, Estados Unidos.

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 15 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 9 de julio de 2021, aceptado el 13 de julio de 2021.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ECV** = enfermedades
cardiovasculares**FSAS** = fenotipo secretor asociado
a la senescencia**IC** = insuficiencia cardíaca**ICfEp** = insuficiencia cardíaca con
fracción de eyección preservada**IE** = intolerancia al ejercicio**PAI** = inhibidor de activador de
plasminógeno**PCR** = proteína C reactiva**RC** = restricción calórica**VO₂máx** = potencia aerobia máxima

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICfEp) es la forma más frecuente de insuficiencia cardíaca (IC); su prevalencia está aumentando, su pronóstico se agrava, y los ensayos farmacéuticos realizados en la ICfEp han dado resultados neutros por lo que respecta a sus variables de valoración principales (1,2). Así pues, existe una urgente necesidad de ampliar nuestros conocimientos respecto a la ICfEp. La identificación de que la ICfEp tiene probablemente un carácter sistémico y multiorgánico y de que tiene muchas características en común con otros trastornos del envejecimiento fre-

cuentes y difíciles de tratar respalda la conveniencia de examinar el trastorno desde un punto de vista gerontológico, así como desde una perspectiva cardiovascular (2,3). Sin embargo, hasta ahora son pocos los trabajos que han aprovechado estos nuevos planteamientos. Este artículo de revisión sobre el estado actual de los conocimientos en este campo se basa en una reunión sobre este tema patrocinada por el *National Institute of Aging* (NIA) que se celebró los días 12 y 13 de septiembre de 2019, para abordar las lagunas existentes en el conocimiento. En ella participó un grupo diverso de expertos en el envejecimiento y/o en la ICfEp, formado por especialistas en gerociencias, geriatras, cardiólogos, fisiólogos del ejercicio, biólogos especialistas en el músculo esquelético y expertos en metabolismo y adipocitos. Estos grupos diversos de investigadores rara vez tienen interacciones entre ellos y, sin embargo, cada uno posee un conocimiento complementario del de los demás que podría ser de gran valor, así como perspectivas de interés respecto a la ICfEp. El objetivo fue optimizar la puesta en común de información y conceptos que pudieran potenciar el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento de la ICfEp con objeto de crear un marco de referencia para nuevos descubrimientos de investigación transdisciplinaria.

La reunión se centró en los mecanismos extracardíacos que subyacen en la aparición de la intolerancia al ejercicio (IE) en la ICfEp. LA IE es la manifestación principal de la ICfEp crónica estable; es grave y debilitante; y se asocia a una mala calidad de vida y a la aparición de eventos clínicos (2). Sin embargo, la fisiopatología y el tratamiento óptimo de la IE en la ICfEp no se conocen bien. Aunque el papel de los factores cardíacos que contribuyen a la aparición de la ICfEp y la IE se ha comentado ampliamente en revisiones anteriores (3-5), el examen de los factores determinantes extracardíacos ha sido mucho menor. Este artículo de revisión sobre el estado actual de los conocimientos en este campo tiene como característica específica la de ofrecer una nueva “hoja de ruta” integral y basada en la evidencia respecto

PUNTOS CLAVE

- En los pacientes de edad avanzada con ICfEp, la IE es frecuente y se asocia a un pronóstico adverso.
- Hay varios mecanismos extracardíacos relacionados con la edad que contribuyen a producir la aparición de una IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp.
- Es necesario un enfoque multidisciplinar centrado en los factores causantes de la IE relacionada con la edad, para mejorar el pronóstico en los pacientes de edad avanzada con ICfEp.

a la contribución poco reconocida pero crucial de los factores extracardíacos y la multitud de oportunidades de investigación existentes para avanzar hacia el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno debilitante ampliamente presente en los adultos de edad avanzada.

**NUEVO PARADIGMA DE LA ICfEp COMO
SÍNDROME GERIÁTRICO MULTISISTÉMICO**

La ICfEp (que fue descrita inicialmente por un geriatra, Robert Luchi, hace 38 años) es la forma más común de IC en las personas de edad avanzada no internadas (1,6). Casi todos los casos de IC que se observan en las personas de más de 90 años son de ICfEp. El envejecimiento es uno de los factores de riesgo más potentes para la ICfEp, y su prevalencia está aumentando debido en gran parte al envejecimiento de la población. La repercusión del envejecimiento y de factores circulantes en el fomento de la ICfEp está respaldada por estudios de parabiosis heterocrónica, en los cuales se une quirúrgicamente a animales de diferentes edades para que tengan una circulación común, y se observa una reversión de algunas de las manifestaciones de la ICfEp en los ratones de mayor edad tras una exposición prolongada al factor de diferenciación del crecimiento -11 circulante en los ratones jóvenes (7).

Inicialmente se pensó que la ICfEp se debía únicamente a la relajación anormal del ventrículo izquierdo (VI) y a una disminución de la distensibilidad del VI (8). Sin embargo, nuestro conocimiento de la fisiopatología de la ICfEp ha evolucionado a lo largo del tiempo hacia el concepto de un síndrome geriátrico multiorgánico sistémico (2). Es probable que esto sea iniciado por la inflamación y otros factores circulantes que tienen su origen en un aumento de la adiposidad, en especial el exceso de tejido adiposo intraabdominal, en el contexto de la pre-

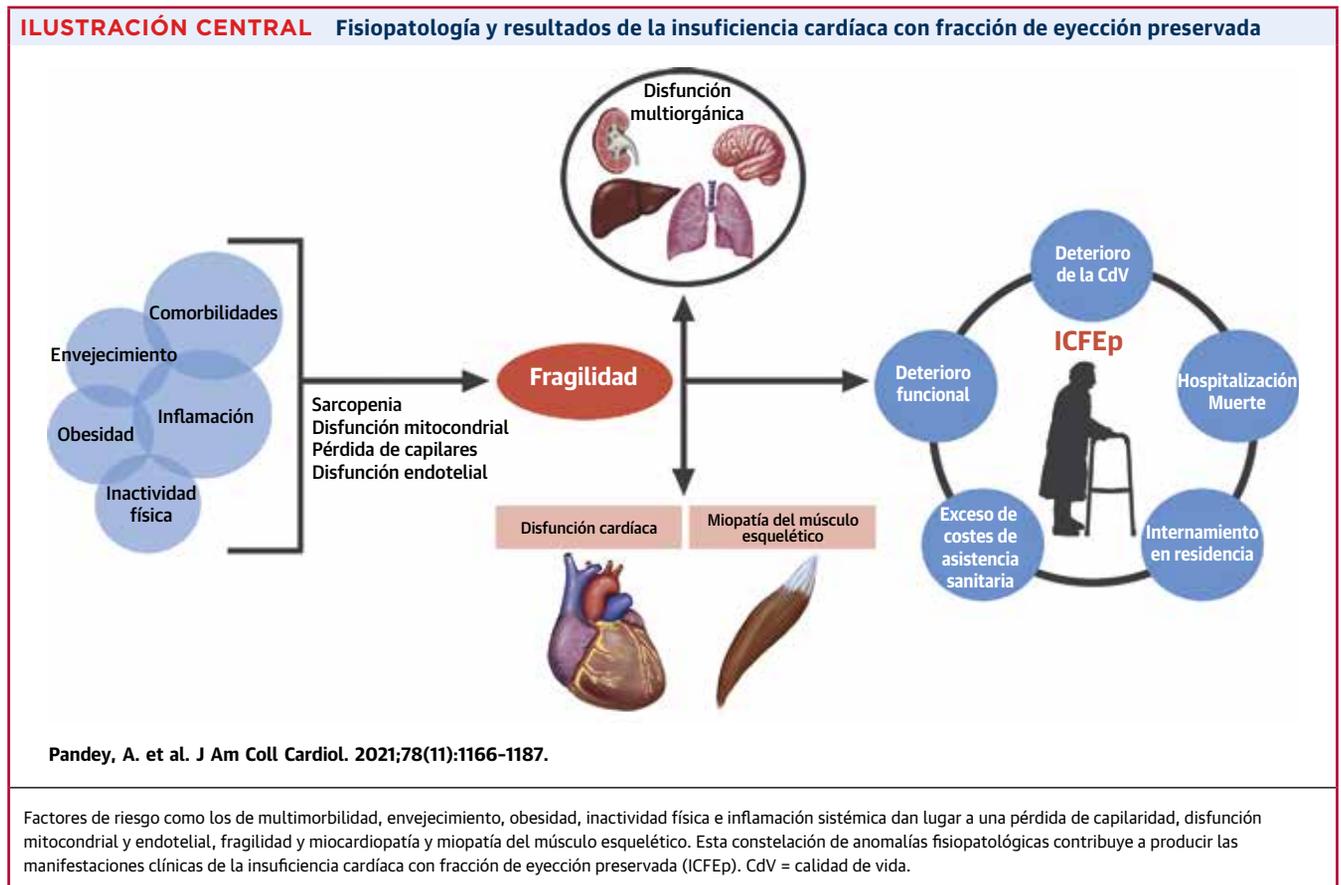
sencia de multimorbilidad, envejecimiento e inactividad física (5). Estos factores fomentan la aparición de pérdida de capilaridad, sarcopenia, disfunción mitocondrial y disfunción endotelial, que dan lugar a disfunción multiorgánica, fragilidad y miocardiopatía y miopatía del músculo esquelético. De manera coherente con lo que se observa en otros síndromes geriátricos, las comorbilidades, la fragilidad y el deterioro de la capacidad funcional son elementos clave de las manifestaciones clínicas de la ICfEp y contribuyen a producir la alta carga de mortalidad, hospitalizaciones y mala calidad de vida (**ilustración central**).

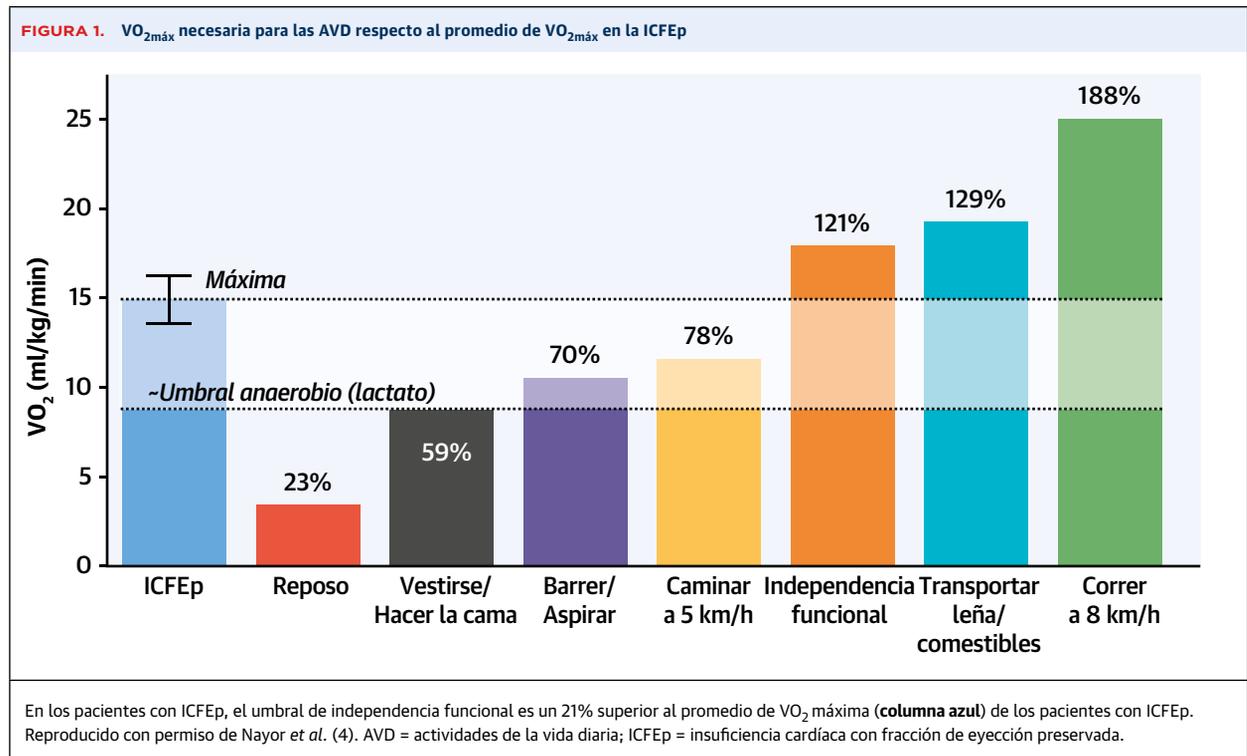
Las consecuencias que tiene la conceptualización de la ICfEp como un síndrome geriátrico sistémico son profundas y pueden ayudar a explicar por qué los resultados de los ensayos de intervenciones farmacológicas realizados hasta la fecha han dado resultados neutros. También reorientan la atención y los recursos de un enfoque puramente cardiocéntrico a un planteamiento integrado que aborda al paciente en su totalidad. Además, el nuevo paradigma de la ICfEp sugiere un cambio de enfoque del tratamiento para pasar a centrarse en los resultados percibidos por el paciente de forma integrada, incluida la calidad de vida y la carga sintomática, así como las eva-

luaciones funcionales, es decir, la tolerancia al ejercicio, la capacidad física y la función cognitiva. Por otra parte, esto brinda nuevas oportunidades para poner a prueba nuevos fármacos para el tratamiento, incluidos los que tienen efectos antiinflamatorios, de preservación capilar y de rejuvenecimiento, y pueden mejorar la función mitocondrial. Así pues, un enfoque de gerociencia, que se centra en los mecanismos biológicos del envejecimiento para mejorar el tratamiento de los trastornos crónicos asociados a la edad, puede facilitar los avances necesarios en el conocimiento y el tratamiento de la ICfEp.

IE: UNA MANIFESTACIÓN CLAVE DE LA ICfEp

La baja capacidad de ejercicio, medida de manera objetiva mediante la captación máxima de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$) durante el ejercicio máximo, es un factor predictivo independiente para la aparición de la ICfEp en los adultos de edad avanzada (9). En promedio, la $VO_{2m\acute{a}x}$ se reduce en un 35% en la ICfEp en comparación con los sujetos de control sanos igualados en cuanto a edad y sexo (10). En los pacientes de edad avanzada con ICfEp, la $VO_{2m\acute{a}x}$ durante el ejercicio realizado en posición vertical es en promedio de 3-4 ml/kg/min por debajo del umbral





de VO_2 de independencia funcional (11). Así pues, muchas de las actividades de la vida diaria cuya realización resulta trivial para los adultos sanos requieren un esfuerzo casi máximo para los pacientes con ICfEp (figura 1) (4). La $VO_{2m\acute{a}x}$ puede medirse de manera reproducible con una prueba de ejercicio cardiorrespiratoria estandarizada, con una carga y un coste modestos para el participante. La $VO_{2m\acute{a}x}$ puede medirse en forma de valor absoluto (ml/min) o en relación con el tamaño corporal (ml/kg/min), y su uso depende del contexto. Es habitual indexar la $VO_{2m\acute{a}x}$ respecto al tamaño corporal, dada su íntima relación con una amplia variedad de parámetros morfométricos, como el peso, el área de superficie corporal, el índice de masa corporal y la masa de músculo esquelético. Los valores extremos del tamaño corporal, la obesidad y las intervenciones de reducción del peso pueden influir de manera desproporcionada en los valores de la $VO_{2m\acute{a}x}$ indexados respecto al tamaño corporal. En estos contextos, los cambios de la $VO_{2m\acute{a}x}$ pueden verificarse y compararse con las medidas de la capacidad de ejercicio que no están indexadas respecto al peso, incluido el tiempo de ejercicio hasta el agotamiento, la distancia recorrida en 6 minutos y la carga de trabajo máxima alcanzada (12,13).

El envejecimiento saludable se asocia a una disminución de la $VO_{2m\acute{a}x}$, pero si no hay una enfermedad no causa IE, es decir, dificultad respiratoria y fatiga con las actividades cotidianas normales. La aparición de una ICfEp se asocia a un deterioro funcional acelerado y

una reducción del umbral para la aparición de la disnea y la fatiga, de tal manera que estas se producen incluso con las actividades normales de la vida diaria. La IE es un resultado percibido por el paciente clave, que es crucial para comprender la fisiopatología de la ICfEp y para aplicar un tratamiento óptimo, con independencia de los eventos clínicos. La IE es un criterio de valoración importante para los estudios de observación, de intervención y de examen de mecanismos. En este apartado comentaremos los atributos clave de la ICfEp como síndrome geriátrico y sus consecuencias en la patogenia de la IE y en su tratamiento.

ENVEJECIMIENTO, DETERIORO FUNCIONAL ACELERADO E IE EN LA ICfEp.

La intensa predisposición de los adultos de edad avanzada a presentar una ICfEp sugiere la posible existencia de vulnerabilidades específicas a la ICfEp relacionadas con la edad. Recientemente se han identificado características moleculares distintivas del envejecimiento y cambios en la biología subcelular como factores determinantes fundamentales de los cambios asociados a la edad que pueden conducir a enfermedades relacionadas con la edad, incluidas enfermedades cardiovasculares (ECV) manifiestas (14). Paneni et al. (15) describieron la forma en la que cambios progresivos en mecanismos subcelulares propios de la gerociencia pueden conducir a un aumento de la vulnerabilidad a la ECV con el avance de la edad, que es probable que influyan en la aparición de la ICfEp. Ello incluye los cambios

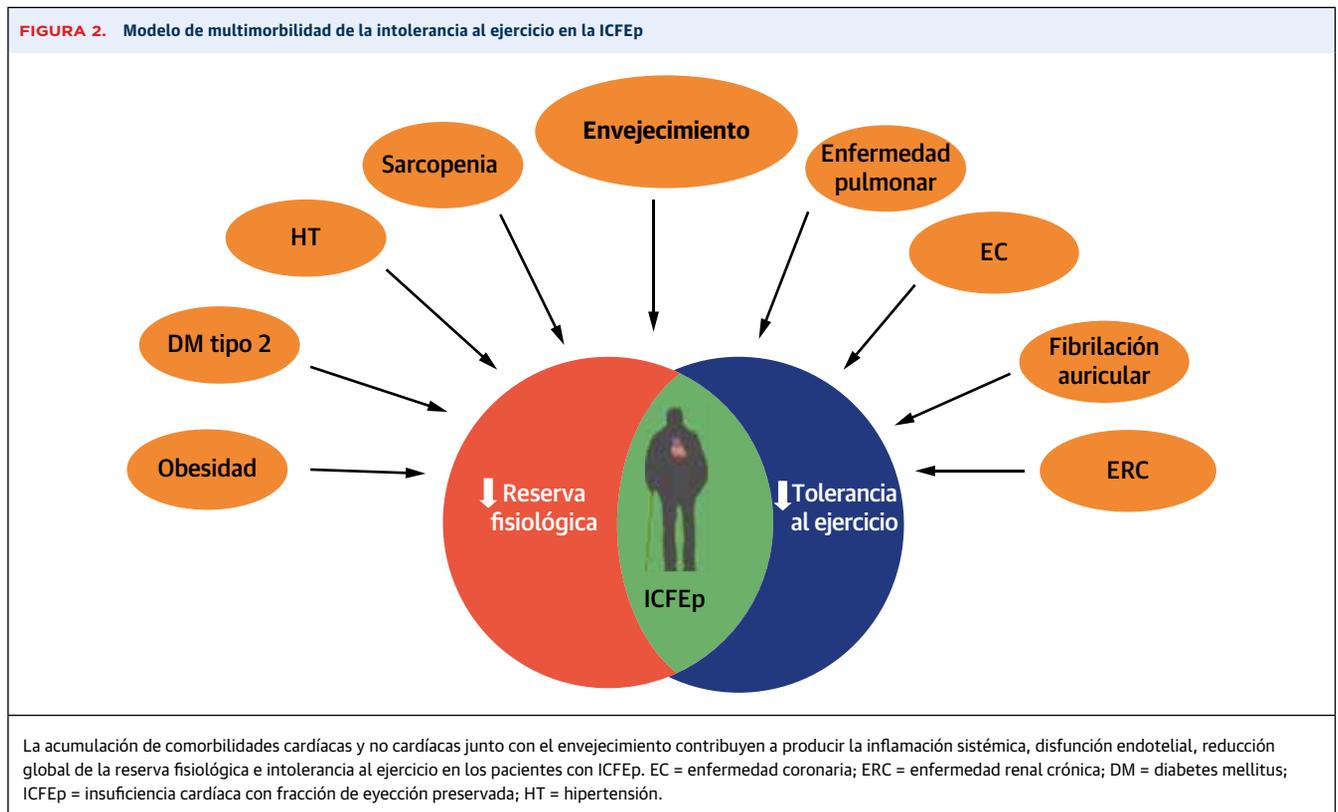
en las sirtuinas, la autofagia y la senescencia celular, que conducen no solo a cambios de las células cardíacas, sino también a cambios más amplios de la grasa y el músculo esquelético, la regulación del sistema autónomo, los parámetros hematológicos, la función endotelial y otros efectos muy diversos que afectan a la ICfEp y pueden requerir enfoques diferentes de los empleados para la ECV en las personas más jóvenes. La intensa asociación de la ICfEp con la multimorbilidad es predecible, ya que estos cambios relacionados con las características distintivas del envejecimiento desencadenan múltiples enfermedades, incluida la fragilidad, las alteraciones cognitivas y otros efectos sistémicos. Así pues, la asistencia tradicional centrada en un único órgano puede no ser óptima para comprender la ICfEp que se produce en el contexto de un cambio general de envejecimiento, múltiples comorbilidades y una reducción de la reserva fisiológica (figura 2).

La IE en la ICfEp depende probablemente no solo de alteraciones cardíacas específicas de la ICfEp, sino también de una amplia variedad de factores relacionados con el envejecimiento que sientan las bases para la aparición de la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp. En estudios anteriores realizados en adultos sanos se ha demostrado que la $VO_{2m\acute{a}x}$ se reduce significativamente con la edad (16,17). La velocidad de descenso de la $VO_{2m\acute{a}x}$ se

acelera a una edad avanzada, pasando de un 3%-6% por década en las personas de entre 20 y 40 años a > 20% por década después de los 70 años (16). Los descensos asociados a la edad en la fuerza y el equilibrio acentúan las disminuciones de la $VO_{2m\acute{a}x}$ causadas por las alteraciones del músculo esquelético, incluida la atrofia, la pérdida de fuerza y el deterioro de la respiración mitocondrial (18).

DIFERENCIAS DE IE EN LA ICfEp SEGÚN EL SEXO.

Existen diferencias importantes entre los sexos en cuanto a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la ICfEp. Las mujeres tienen un riesgo durante la vida 2 veces superior de ICfEp en comparación con el de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICfEr), y la prevalencia de la ICfEp es muy superior a la de la ICfEr en las mujeres de edad avanzada (19). En el *Cardiovascular Health Study*, más del 80% de la IC incidente en las mujeres de edad avanzada se debió a la ICfEp (1). Las mujeres con ICfEp tienen una carga de síntomas superior, una peor calidad de vida y una $VO_{2m\acute{a}x}$ inferior ($VO_{2m\acute{a}x}$ un ~20%-30% más baja) en comparación con los hombres (20); sin embargo, el porcentaje de la $VO_{2m\acute{a}x}$ predicha parece reducirse de manera similar en los hombres (68%) y las mujeres (66%) con ICfEp (21). Las mujeres tienen una reserva de ejercicio inferior y una menor extracción de oxígeno periférica



(22). El valor inferior de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en las mujeres puede estar relacionado con diferencias específicas según el sexo en los patrones de remodelado cardíaco y en la distribución de la adiposidad. Las mujeres (en comparación con los hombres) tienen una cavidad del VI de pequeño tamaño, una mayor rigidez del VI, una presión de llenado del VI superior y un volumen de eyección en reposo inferior (22). Además, en las mujeres se produce un mayor deterioro de la contractilidad del VI y un mayor remodelado concéntrico con la edad (23). Los estudios realizados en animales han puesto de relieve también la existencia de diferencias entre los sexos en cuanto a la respuesta cardíaca a un aumento de la sobrecarga de presión (efecto de banda aórtica) con una mayor dilatación del VI, pérdida del remodelado concéntrico y pérdida de la reserva contráctil en las ratas macho (en comparación con las hembras) (24). Las diferencias en el remodelado pueden estar, en parte, relacionadas, debido a los polimorfismos del gen ACE, las diferencias en los ARNm específicas del sexo y los cambios de la adiposidad perimenopáusicas que se dan en las mujeres (25). Concretamente, las mujeres con ICfEp (en comparación con las que no la presentan) tienen un tejido adiposo visceral (TAV) un 34% mayor. La mayor cantidad de TAV se ha asociado a un aumento más exagerado de la presión capilar pulmonar con el ejercicio en las mujeres, pero no así en los hombres (26).

PAPEL DE LAS COMORBILIDADES EXTRACARDÍACAS EN LAS MANIFESTACIONES DE IE EN LA ICfEp.

La ICfEp se asocia a comorbilidades extracardíacas y es impulsada en parte por ellas. En promedio, los pacientes con ICfEp presentan ≥ 5 comorbilidades coexistentes, con un aumento significativo de la carga de comorbilidad con el paso del tiempo (27). En los pacientes de edad avanzada con ICfEp, las comorbilidades no cardíacas son la causa de los resultados adversos con más frecuencia que la ICfEr (27,28). La mayor carga de comorbilidades contribuye a producir una menor $VO_{2m\acute{a}x}$ y una IE en los pacientes con ICfEp a través de mecanismos extracardíacos, tal como se detalla en la **tabla 1**. Debe resaltarse la importancia de los factores extracardíacos que contribuyen a producir la IE en la ICfEp, ya que suponen lo siguiente: 1) ~50% de la reducción de la $VO_{2m\acute{a}x}$ (29); 2) ~85% de la mejora de la $VO_{2m\acute{a}x}$ con el entrenamiento de ejercicio (30); y 3) los miocitos de músculo esquelético, a diferencia de los miocardiocitos, que tienen una diferenciación terminal y muestran una capacidad de regeneración y reparación rápidas (2,31). Estas observaciones pueden tener consecuencias importantes dado que el tratamiento óptimo de las comorbilidades y de sus repercusiones puede constituir una estrategia importante en los pacientes de edad avanzada con ICfEp. De manera coherente con este concepto, se ha demostrado que

TABLA 1. Factores extracardíacos que contribuyen a producir la intolerancia al ejercicio en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Características distintivas del envejecimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Senescencia celular • Inflamación sistémica • Estrés oxidativo • Reducción acelerada de la capacidad de ejercicio • Reducción de la reserva fisiológica
Anomalías del músculo esquelético
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del depósito de grasa en el músculo esquelético • Sarcopenia • Reducción de la densidad microvascular (capilaridad) • Deterioro de la perfusión del músculo esquelético • Reducción del transporte de oxígeno por conducción y difusión • Deterioro de la función mitocondrial y la bioenergética
Exceso de adiposidad
<ul style="list-style-type: none"> • Regulación de aumento de las vías inflamatorias • Aumento de la disfunción metabólica y neurohormonal • Resistencia a la insulina • Déficit de péptido natriurético • Expansión de volumen plasmático • Disfunción endotelial sistémica • Reducción de la densidad microvascular (capilaridad) • Deterioro de la función mitocondrial
Disfunción pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la reserva respiratoria • Deterioro de la difusión gaseosa • Desacoplamiento de ventilación-perfusión • Aumento del espacio muerto ventilatorio • Déficits restrictivos y obstructivos • Apnea del sueño obstructiva y central • Remodelado vascular pulmonar • Hipertensión pulmonar • Disfunción cardíaca derecha
Disfunción renal
<ul style="list-style-type: none"> • Exceso de grasa perinefrítica • Reducción de la filtración glomerular • Exceso de retención de sodio y expansión del volumen plasmático • Regulación de aumento de la vía de renina-angiotensina-aldosterona
Disfunción hepática
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de hígado graso no alcohólico • Regulación de aumento de las vías proinflamatorias
Disfunción vascular
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la rigidez aórtica • Hemodinámica pulsátil adversa y carga sistólica tardía • Rarefacción microvascular • Deterioro de la reserva vasodilatadora

las intervenciones de estilo de vida, como el ejercicio y la reducción de peso, que tienen unos efectos favorables pleiotrópicos en las comorbilidades cardíacas y no cardíacas, mejoran la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en la ICfEp, principalmente a través de mejoras de los factores extracardíacos como la inflamación sistémica, la adiposidad y la utilización periférica de oxígeno en el músculo esquelético (12,30,32).

FRAGILIDAD E IE EN LA ICfEp

La fragilidad es un síndrome biológico que refleja la disminución de la reserva fisiológica y la vulnerabilidad a los factores de estrés (33), y es el factor clave que subyace en la heterogeneidad del deterioro funcional que se produce con la edad (34). Las 2 medidas más ampliamente aceptadas de la fragilidad, el modelo de fenotipo *Fried Frailty* y el *Frailty Index*, tienen ventajas e inconvenientes

en el contexto de la IC, tal como se describe en la **tabla 2** (33). El fenotipo *Fried Frailty* mide el deterioro de la reserva fisiológica en 5 dominios de función física: pérdida de peso, debilidad, poca resistencia, lentitud y bajo nivel de actividad física (33). El *Frailty Index* cuantifica la fragilidad mediante el déficit acumulado en múltiples sistemas del organismo que conduce a una disminución de la reserva fisiológica (35).

La prevalencia descrita de la fragilidad en los pacientes con ICfEp es de hasta un 75% (36,37). La fragilidad en los pacientes de edad avanzada con ICfEp se asocia a una mala calidad de vida, un mayor deterioro funcional y una reducción de la capacidad de ejercicio aerobio submáximo. La fragilidad predispone a una IE grave en la ICfEp, a través de varios mecanismos comunes, como la mayor carga de comorbilidades, la inflamación crónica, la sarcopenia y una disminución global de la reserva funcional. La fragilidad se asocia también a un mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad (37,38).

Teniendo en cuenta la prevalencia y la repercusión pronóstica de la fragilidad en la ICfEp, esto es algo que debe tenerse en cuenta al diseñar paradigmas de tratamiento para los pacientes de edad avanzada con ICfEp, con el objetivo de reducir la carga de síntomas, mejorar el estado funcional y la capacidad de ejercicio y, en última instancia, mejorar los resultados clínicos. Se están evaluando enfoques de tratamiento específicos para los pacientes frágiles con ICfEp; un estudio ha mostrado una mejora significativa con una intervención de rehabilitación física novedosa (39).

FISIOPATOLOGÍA DE LA IE EN LA ICfEp

Tanto las anomalías cardíacas como las extracardíacas contribuyen a producir la IE en la ICfEp, al reducir la ca-

pacidad de reserva fisiológica para los factores determinantes clave de la $VO_{2m\acute{a}x}$: gasto cardíaco y extracción de oxígeno periférica durante el ejercicio. Puede usarse un enfoque integrado para cuantificar las contribuciones relativas al deterioro de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en la ICfEp mediante el registro de la vía del oxígeno “de la boca a las mitocondrias”. Los déficits de ventilación alveolar, capacidad de difusión pulmonar, gasto cardíaco, hemoglobina, capacidad de difusión del O_2 en el músculo esquelético y respiración mitocondrial pueden contribuir a producir el deterioro de la $VO_{2m\acute{a}x}$ asociado a la ICfEp (11). Existe una heterogeneidad en las alteraciones de la vía del O_2 en los pacientes con ICfEp, la mayoría de los cuales tienen múltiples anomalías en ella (11). Dado el carácter secuencial de los pasos de la vía del O_2 , la actuación sobre un único paso puede no aportar una mejora global significativa de la utilización de O_2 (11). Los déficits de pasos concretos de la vía del O_2 pueden evaluarse mediante una monitorización hemodinámica invasiva durante el ejercicio y con pruebas del flujo sanguíneo periférico en el músculo esquelético, y de la difusión y utilización de O_2 .

Las mediciones hemodinámicas durante el ejercicio permiten evaluar la contribución relativa de los deterioros cardíaco y periférico y confirmar la presencia de una IC y la influencia de las anomalías extracardíacas. Las alteraciones esperadas en respuesta a las intervenciones terapéuticas pueden modelizarse entonces en el contexto de déficits combinados en la vía del O_2 . Pueden alcanzarse múltiples beneficios a través del entrenamiento de ejercicio, y ello ilustra cómo una intervención mejora de manera demostrable la IE en la ICfEp al reducir el deterioro existente en múltiples pasos de la vía del O_2 en múltiples sistemas del organismo (40). En el apartado siguiente comentamos detalladamente la contribución subyacente de diferentes anomalías cardíacas y extracar-

TABLA 2. Parámetros de medida de la fragilidad física

Parámetro de medida de la fragilidad	Descripción	Ventajas	Inconvenientes
Modelo de fenotipo <i>Fried Frailty</i>	<ul style="list-style-type: none"> Cuantifica el deterioro de la reserva fisiológica en 5 dominios de función física: pérdida de peso, debilidad, poca resistencia, lentitud y bajo nivel de actividad física 	<ul style="list-style-type: none"> Es la herramienta más comúnmente utilizada para evaluar la fragilidad en los estudios publicados 	<ul style="list-style-type: none"> Baja capacidad de discriminación Solapamiento de las manifestaciones clínicas de la IC y la fragilidad Requiere mucho tiempo y recursos
Frailty Index	<ul style="list-style-type: none"> Basado en el modelo de “golpes múltiples” (<i>múltiple hit</i>) Cuantifica la fragilidad como una acumulación de déficits en diversos dominios relacionados con la salud Se calcula mediante el cociente de los déficits totales presentes respecto al número de déficits evaluados en los signos, síntomas, índice de comorbilidad, valores analíticos y AVD 	<ul style="list-style-type: none"> Carácter continuo de la variable calculada, con un intervalo de distribución amplio Capacidad de usar datos preexistentes de la historia clínica para calcular la fragilidad Capacidad de calcular valores de corte para poblaciones clínicas específicas 	<ul style="list-style-type: none"> El número de déficits evaluados no se estandariza y varía según los datos disponibles Se centra más en el número de déficits y no tiene en cuenta la gravedad de estos

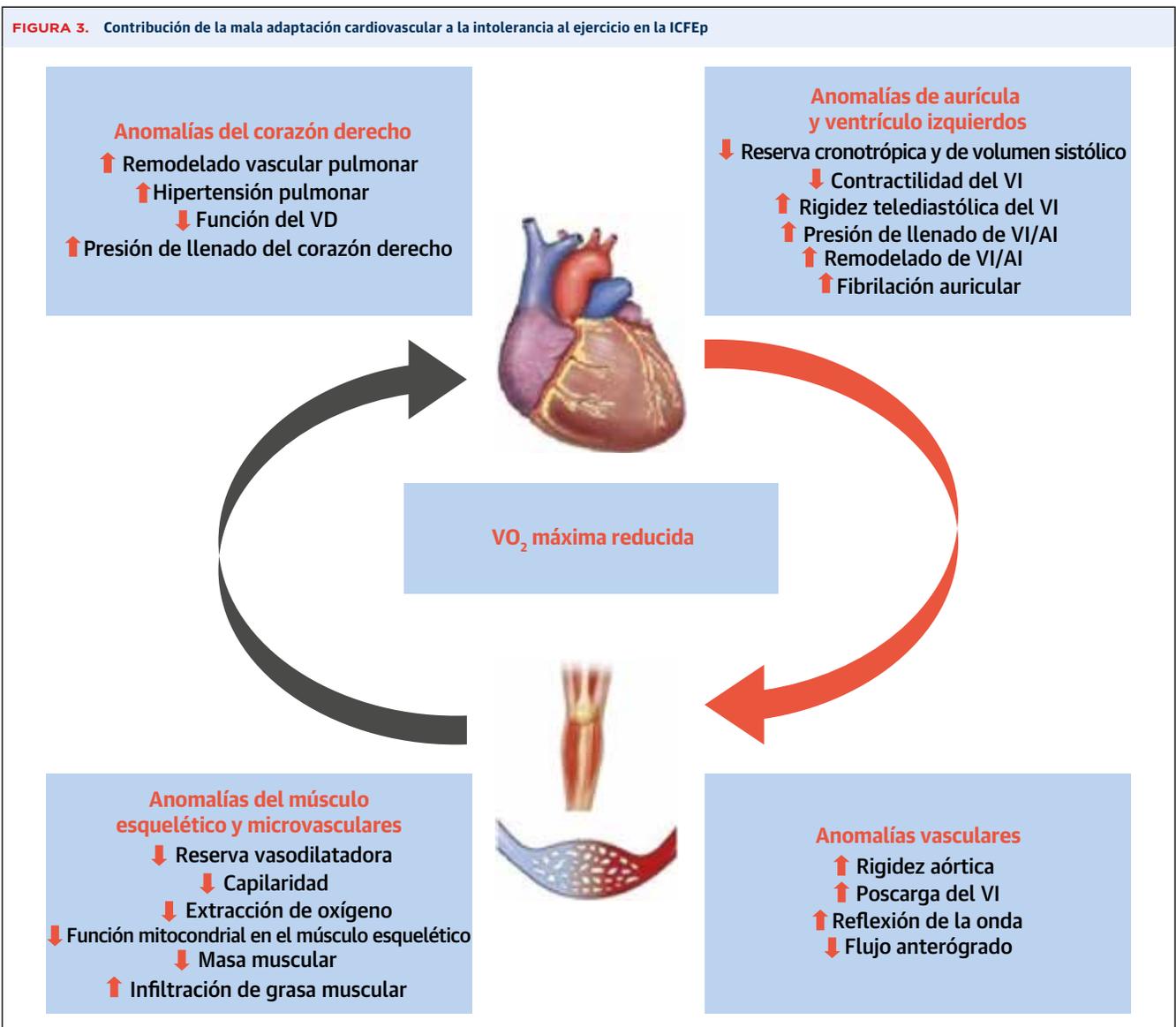
AVD = actividades de la vida diaria; IC = insuficiencia cardíaca.

díacas en la IE en los pacientes de edad avanzada con ICPEp.

FACTORES CARDIOVASCULARES QUE CONTRIBUYEN A PRODUCIR LA IE. Deterioro de la reserva auricular izquierda y ventricular izquierda. Las anomalías de la estructura, la función y la reserva del corazón izquierdo desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la IE en la ICPEp. Estos componentes se han descrito de forma detallada en otra publicación (41), se resumen en el Apéndice del Suplemento y se han integrado en la **figura 3**.

Función del corazón derecho y vasos sanguíneos pulmonares en la ICPEp. El remodelado de los vasos sanguíneos pulmonares, tanto arteriales como venosos, es frecuente e intenso en la ICPEp y está relacionado con varios factores, como la elevación crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo, la vasoconstricción, la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y la disregulación metabólica e inflamatoria (42). La hipertensión pulmonar tiene una prevalencia elevada, de hasta un 80%, en los pacientes con ICPEp y se asocia a un aumento de la morbilidad, la mortalidad y la IE (43).

FIGURA 3. Contribución de la mala adaptación cardiovascular a la intolerancia al ejercicio en la ICPEp



Los pacientes con ICPEp presentan un deterioro de la reserva de volumen de eyección y de la reserva cronotrópica, y un aumento de la poscarga, todo lo cual contribuye a producir una reducción del flujo anterógrado. Esta "limitación central", junto con el deterioro de la vasodilatación periférica y la reducción de la extracción de oxígeno contribuye a producir una reducción de la captación de oxígeno en el ejercicio máximo. ICPEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; AI = aurícula izquierda; VI = ventrículo izquierdo; VD = ventrículo derecho; VO₂ = captación de oxígeno.

Hay varios cambios asociados a la edad que es probable que subyazcan en las observaciones antes mencionadas, como la disminución de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho, que puede superar a los cambios correspondientes que se producen en el corazón izquierdo (44). El envejecimiento y la disregulación cardiometabólica asociada pueden contribuir también a causar un deterioro de la función ventricular derecha (**figura 3**) (45). Los parámetros de la función pulmonar y el intercambio de gases muestran un deterioro con el avance de la edad; esto puede estar relacionado, en parte, con las alteraciones de cifosis asociadas a la edad, una disminución en la función de los músculos respiratorios y una reducción de las unidades alveolo-capilares funcionales (46). Además, es probable que la distensibilidad estructural y dinámica de los vasos sanguíneos pulmonares se reduzca con la edad (47). Estas anomalías están amplificadas en los pacientes con ICfEp (48,49).

Factores vasculares sistémicos que contribuyen a producir la ICfEp. El árbol arterial sistémico desempeña un papel central en la modulación de la poscarga del VI, el acoplamiento ventricular-arterial, la función sistólica y diastólica y la distribución del gasto cardíaco en reposo y durante el ejercicio (50). Así pues, desempeña un papel importante en el mecanismo de varios pasos de la cascada de consumo de oxígeno y en el remodelado crónico mal adaptado del corazón y de otros órganos diana (**figura 3**). Dadas sus características muy diversas, en el texto que sigue se comentará por separado cada uno de los territorios del árbol arterial.

Aorta. Un sistema arterial sano proporciona un flujo relativamente constante a la microcirculación, a pesar de la eyección intermitente del VI, gracias en gran parte a la función de amortiguación (función *Windkessel* o de cámara neumática) de la aorta. El envejecimiento da lugar a una rigidez de la aorta, y esto es acelerado por las comorbilidades, en especial la hipertensión, la obesidad y la diabetes. La rigidez de la aorta es mayor en los pacientes con una ICfEp establecida que en los sujetos de control sanos igualados en cuanto a la edad. Una mayor rigidez de las arterias grandes en reposo se asocia a una $VO_{2máx}$ inferior en los pacientes de edad avanzada con ICfEp (51). Además, la rigidez arterial central empeora durante el ejercicio y ello contribuye a producir la IE en la IC (52,53). Las alteraciones existentes en las arterias grandes favorecen la aparición de patrones adversos de la presión del pulso, con las consiguientes alteraciones de la poscarga del VI pulsátil, que fomentan el remodelado, la fibrosis, la disfunción y la insuficiencia del VI (54). Las alteraciones aparecidas en las arterias grandes causan también un aporte excesivo de energía pulsátil a la microcirculación de los órganos diana, en función de la resistencia arteriolar (55). Así pues, además de su re-

percusión en el corazón, la rigidez de las arterias grandes puede ser uno de los factores que contribuya a producir la asociación de la ICfEp con diversas comorbilidades, como las de enfermedad renal crónica y demencia, en las personas ancianas.

Arterias musculares. La contracción del VI genera una onda de pulso que se desplaza hacia delante en las arterias y se refleja en parte en lugares de diferencias de impedancia, como los puntos de ramificación o del cambio del diámetro o rigidez de la pared. Numerosos reflejos periféricos se suman y dan lugar a una onda reflejada más grande, que se desplaza de forma retrógrada hacia el VI. En los adultos de edad avanzada, una menor distensibilidad vascular da lugar a una reducción del tiempo de tránsito de la onda (velocidad de onda del pulso) desde el VI hasta los lugares de reflexión y de vuelta hacia la aorta proximal. En algunos casos, las reflexiones de la onda vuelven al VI mientras la válvula aórtica está todavía abierta y dando salida a la sangre en la parte media-tardía de la sístole, lo cual comporta un aumento de la poscarga. Así pues, las reflexiones de la onda del pulso pueden aumentar la carga de trabajo del VI en la parte final de la sístole y tener el efecto adverso de desplazar la secuencia de carga del VI de la fase inicial a la fase final de la sístole, lo cual fomenta el remodelado y la disfunción del VI (54,55).

Los pacientes con ICfEp presentan un aumento de la carga sistólica tardía debida a las reflexiones de la onda durante el ejercicio, lo cual contribuye a producir una poscarga exagerada, un aumento de la presión de llenado del VI, una reducción del gasto cardíaco en el ejercicio y una disminución de la $VO_{2máx}$. Además, se ha observado que los tratamientos vasodilatadores, como los nitritos inorgánicos y el zumo de remolacha, mejoran la distensibilidad arterial y la $VO_{2máx}$ en los pacientes con ICfEp. En consecuencia, es posible que las reflexiones de la onda constituyan una diana terapéutica para nuevos tratamientos basados en el mecanismo de acción, como nitratos/nitritos inorgánicos (52,56).

Microcirculación. Además de su papel en la determinación de la presión arterial media y la carga de resistencia para el VI, la función microvascular desempeña una función importante en el aporte y la utilización del oxígeno en la periferia. Las respuestas vasodilatadoras durante el ejercicio facilitan la redistribución periférica del flujo sanguíneo hacia el músculo que realiza el trabajo, y ello es un componente fundamental de la respuesta hemodinámica normal al ejercicio, y depende de mecanismos vasodilatadores locales en el interior del músculo, así como de mecanismos de control simpático neurovascular (57). La vasodilatación hipóxica es un mecanismo local importante que asegura un grado suficiente de flujo sanguíneo local y de aporte de oxígeno al tejido muscular, y permite que la circulación local supere la vasoconstric-

ción que se produce a través de mecanismos humorales y reflejos durante el ejercicio (57). La reserva vasodilatadora microvascular es anormal en la ICfEp, contribuye a producir la IE y puede mejorar con el entrenamiento de ejercicio (29,58).

Los pacientes con ICfEp presentan también anomalías de la microcirculación coronaria, un deterioro de la reserva de flujo coronario y una mayor carga de lesión del miocardio con el ejercicio, como consecuencia del desacoplamiento entre aporte y demanda de oxígeno (59,60). La rigidez de las arterias grandes y las reflexiones de onda son los factores determinantes clave de la presión de perfusión del miocardio a través de sus efectos sobre el perfil de la presión diastólica (55). Es posible que la reducción de la reserva de perfusión microvascular coronaria en la ICfEp sea multifactorial y se deba a anomalías de la microcirculación coronaria, como la rarefacción microvascular del miocardio (61), la disfunción endotelial y una hemodinámica anormal en la aorta central.

CONTRIBUCIÓN DE LA MIOPATÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO A LA IE EN LA ICfEp. Descripción general del envejecimiento del músculo esquelético.

La sarcopenia, que consiste en una pérdida de la masa y la función del músculo esquelético asociada a la edad, da lugar a un deterioro de la movilidad, una reducción de la función física y un aumento de la discapacidad y la mortalidad (62). Las causas de la sarcopenia son multifactoriales, pero incluyen el mal estado nutricional, la inactividad física, la inflamación y las comorbilidades crónicas, es decir, las características distintivas del envejecimiento. La identificación de la sarcopenia como síndrome clínico importante con el avance de la edad ha conducido a mejoras en su detección, prevención y tratamiento (62-64).

La fuerza, la potencia y la resistencia son distintos dominios fisiológicos de la función muscular que tienen relaciones diferentes con el deterioro de la función física que se produce con el envejecimiento (tabla 3).

Vínculo entre la función vascular periférica y la sarcopenia. El envejecimiento se asocia a una reducción de la

sensibilidad de las proteínas del músculo esquelético a todos los estímulos anabólicos fundamentales: nutrición general, aminoácidos de la dieta, insulina y ejercicio de resistencia (65). Este fenómeno, al que se denomina resistencia anabólica, es fomentado por una señalización anormal del complejo 1 de rapamicina (mTOR) (un regulador clave de la respuesta anabólica en el músculo esquelético) y contribuye a producir la sarcopenia. La disfunción endotelial puede desempeñar también un papel fundamental en la resistencia anabólica del envejecimiento, tal como se muestra en la figura 4.

Dado que el flujo de nutrientes ayuda a regular el anabolismo de las proteínas del músculo esquelético, la disminución de la función endotelial que se produce con el envejecimiento contribuye a producir una resistencia anabólica y sarcopenia en los adultos de edad avanzada. La ICfEp se asocia a una peor función endotelial, y ello está correlacionado con los síntomas de IE y la reducción de la $VO_{2máx}$ (66), y podría agravar el deterioro del anabolismo muscular asociado a la edad.

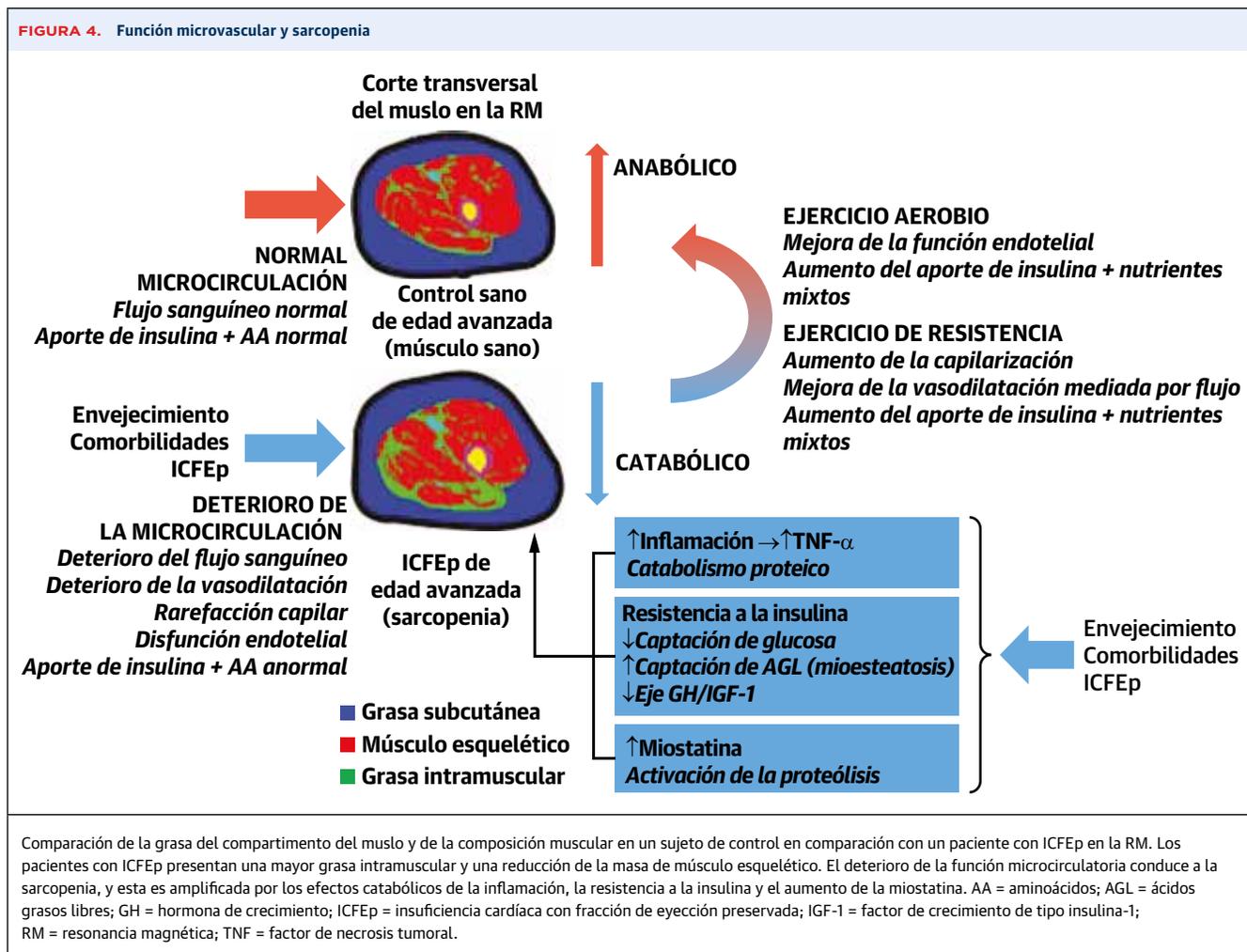
Deterioro de la arquitectura del músculo esquelético y el transporte de oxígeno en la ICfEp.

La reducción de la reserva de extracción de O_2 periférica que se produce a través de la ICfEp es también secundaria a un deterioro de la capacidad de difusión de O_2 del músculo esquelético (es decir, el transporte de O_2 de la microcirculación a las mitocondrias del músculo) (11). Los pacientes con ICfEp con una cinética de VO_2 más lenta tienen un deterioro más grave de la utilización de oxígeno periférica y un gasto cardíaco superior durante el ejercicio submáximo, en comparación con los pacientes con ICfEp que presentan una cinética de VO_2 más rápida o con los sujetos de control sanos, lo cual sugiere que la limitación de oxígeno durante el ejercicio submáximo no está relacionada con el deterioro del gasto cardíaco (67). Así pues, la evaluación de la cinética de VO_2 , mediante un ejercicio de baja intensidad breve, podría ser útil para determinar el fenotipo de los pacientes de edad avanzada con ICfEp que presentan limitaciones periféricas.

Dado que la mayor parte de la captación de O_2 durante el ejercicio se consume en el músculo esquelético activo, la disminución de la $VO_{2máx}$ en los pacientes de edad avanzada con ICfEp puede ser debida en parte a una pérdida de masa muscular que está reducida en la ICfEp (68). Haykowsky *et al.* (68) demostraron la existencia de una asociación intensa entre la masa magra (porcentaje total y también masa magra de las piernas) y la $VO_{2máx}$ máxima. Sin embargo, además de la masa muscular, Haykowsky *et al.* (68) observaron también la participación del deterioro de la calidad del músculo en la reducción de la $VO_{2máx}$ en los pacientes con ICfEp, de tal manera que la $VO_{2máx}$ indexada respecto a la masa magra total y de las piernas fue significativamente inferior y el

TABLA 3. Medidas de la función muscular de interés en los adultos de edad avanzada

Parámetro de medida de la función muscular	Descripción
Fuerza	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad máxima de generar tensión • Puede evaluarse con el empleo de un dinamómetro de prensión isométrico o con una medida más dinámica del máximo con 1 repetición
Potencia	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de rendimiento de trabajo físico • Tiene un componente de velocidad que puede tener interés clínico en los adultos de edad avanzada • La potencia máxima muestra una asociación más estrecha con la disminución de la función física que la que tiene la fuerza muscular en los adultos de edad avanzada
Resistencia	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de mantener un resultado de fuerza específico • Relacionada con la capacidad funcional en los adultos de edad avanzada



cambio de la $VO_{2m\acute{a}x}$ con el aumento del porcentaje de masa magra de las piernas mostró una reducción notable en la ICfEp en comparación con los sujetos de control sanos (68). Los pacientes de edad avanzada con ICfEp presentan también un aumento significativo del cociente de la grasa intermuscular del muslo y de la grasa intramuscular respecto al área muscular, en comparación con los sujetos de control sanos, y ambos presentan una relación inversa con la $VO_{2m\acute{a}x}$ (25). Además, los estudios de biopsias de músculo esquelético han puesto de manifiesto que los pacientes de edad avanzada con ICfEp presentan una desviación de la distribución del tipo de fibras, con una reducción del porcentaje de fibras de tipo I (oxidativas) y una reducción del cociente de capilares respecto a fibras (69). Y que ambas alteraciones se asocian a una reducción de la $VO_{2m\acute{a}x}$ (69). Esto contrasta con las alteraciones observadas en la arquitectura del músculo esquelético en el envejecimiento saludable, de tal modo que la pérdida de masa muscular en los adultos sanos ancianos en comparación con los jóvenes se ha atribuido a un menor tamaño de las fibras musculares de tipo II sin

una reducción sustancial del número de fibras (70). Consideradas en conjunto, las anomalías de la masa y la calidad del músculo esquelético contribuyen a producir la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp (figura 4) (25,68).

Mecanismos bioenergéticos mitocondriales del músculo esquelético e ICfEp. Los pacientes de edad avanzada con ICfEp tienen una utilización de oxígeno en el músculo esquelético anormal, que está relacionada con una reducción de la $VO_{2m\acute{a}x}$ (11,29,71). En la espectroscopia de resonancia magnética, el metabolismo oxidativo del músculo esquelético está reducido en los pacientes con ICfEp (72). Con el empleo de una monitorización hemodinámica durante el ejercicio, se observa que la capacidad de extracción de O_2 en los músculos esqueléticos y de reducir el contenido de O_2 venoso sufre un deterioro significativo en la ICfEp y contribuye de manera importante a reducir la $VO_{2m\acute{a}x}$ (11,73).

El contenido mitocondrial y la capacidad oxidativa muestran una reducción significativa en las muestras de

biopsia de músculo esquelético de pacientes de edad avanzada con ICfEp en comparación con los sujetos de control igualados en cuanto a la edad (74). Estas alteraciones mitocondriales están relacionadas con los parámetros de valoración de la capacidad de ejercicio aerobio, como la $VO_{2m\acute{a}x}$ y la distancia recorrida en 6 minutos. La mejora de la función mitocondrial contribuye a producir las mejoras de la $VO_{2m\acute{a}x}$ asociadas al entrenamiento de ejercicio, lo cual respalda también el concepto de que las anomalías mitocondriales del músculo esquelético contribuyen a producir la fisiopatología de la IE en los pacientes con ICfEp (2). El entrenamiento de ejercicio puede aumentar al doble la función enzimática de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, junto con un incremento del 60% de la masa mitocondrial (75), y se ha observado que aumenta la actividad de la cadena de transporte de electrones, el contenido de ADN mitocondrial y la actividad de la citrato-sintasa.

CONTRIBUCIÓN DE LA MIOESTEATOSIS A LA IE EN LA ICfEp. Los factores de riesgo frecuentes asociados a la ICfEp, como la obesidad, el envejecimiento y la inactividad física, contribuyen a alterar el metabolismo energético y a producir la inflexibilidad metabólica (76), es decir, una pérdida de la capacidad de cambiar de manera efectiva entre los ácidos grasos y los hidratos de carbono como combustible para la obtención de energía. Esto se asocia a un deterioro de los mecanismos energéticos del músculo esquelético y a un exceso de acumulación adiposa en el tejido muscular, que constituye la mioesteatosis. Los pacientes de edad avanzada con ICfEp presentan una mioesteatosis significativa y unos mecanismos energéticos anormales en el músculo liso, como son el deterioro de la función mitocondrial, la reducción de la densidad de mitocondrias y el deterioro de la extracción de O_2 periférica con el ejercicio, en comparación con los sujetos de control sanos igualados en cuanto a la edad, y esto muestra una correlación significativa con una IE grave (74,77,78). Además, la mejora de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en los pacientes obesos con ICfEp en respuesta a una reducción del peso mediante dieta y entrenamiento de ejercicio parece producirse, al menos en parte, a través de una mejora de la función mitocondrial del músculo esquelético, conjuntamente con una reducción de los depósitos adiposos en el tejido muscular esquelético (12).

CONTRIBUCIÓN DE LAS ANOMALÍAS METABÓLICAS SISTÉMICAS A LA IE EN LA ICfEp. Obesidad, adiposidad regional y sus consecuencias en la senescencia y la ICfEp. La obesidad, y en especial la adiposidad central y visceral, han surgido como factores de riesgo importantes para la ICfEp (9,25,79,80). Casi la mitad (~47%) de los pacientes con ICfEp son obesos, y los pacientes con ICfEp que presentan un índice de masa corporal situado dentro del rango “normal” tienen habi-

tualmente una adiposidad visceral significativa (81). La obesidad visceral se asocia a una mecánica cardíaca anormal antes de la aparición de la ICfEp (82), y si a la obesidad se le añade la hipertensión, ello acelera el desarrollo de la disfunción cardíaca y la elevación de las presiones de llenado (83).

Los cambios de la composición corporal asociados a la edad incluyen una redistribución de la masa adiposa principalmente al compartimento visceral. Se produce también un desplazamiento del depósito de los lípidos del tejido subcutáneo al TAV (84), y se cree que ello es debido a una disminución de la función de las células progenitoras y una acumulación de células de tejido adiposo senescente en la grasa subcutánea (85). Se produce también una redistribución del tejido adiposo hacia el compartimento abdominal, que se presume que se debe a la disminución de la testosterona en los hombres y a los estrógenos en las mujeres después de la menopausia. El TAV es proinflamatorio, vasoactivo y dismetabólico, y los adipocitos viscerales secretan múltiples factores que pueden contribuir a la patogenia de la ICfEp. De entre ellos, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)-1, codificado por el gen *SERPINE1*, es uno de los principales candidatos, dada su asociación conocida con el TAV, la senescencia acelerada y el riesgo de ICfEp incidente pero no de ICfEr en estudios de base poblacional (86-88). En modelos animales de la diabetes y del envejecimiento, las concentraciones de PAI-1 están elevadas y el déficit genético o la inhibición del PAI-1 previenen la diabetes y prolongan la esperanza de vida (86). Estos resultados se han replicado en el ser humano en personas con déficit genético de PAI-1 (87).

El envejecimiento se asocia también a cambios en la celularidad y la función del tejido adiposo subcutáneo (89). El tejido adiposo pardo se reduce con el avance de la edad y ello da lugar a un predominio del tejido adiposo blanco, que es proinflamatorio y acentúa la inflamación asociada al envejecimiento. En el tejido adiposo blanco, los adipocitos sufren hipertrofia, necrosis adipocitaria, inflamación del tejido adiposo y un desplazamiento hacia las citocinas clásicas proinflamatorias y las adipocinas. Además, se produce un reclutamiento de monocitos y de otras células inmunitarias para eliminar los adipocitos necróticos y participar en el remodelado tisular, en un intento de limitar la acumulación de lípidos, pero esto da lugar finalmente a un depósito ectópico de lípidos (por ejemplo, en el hígado y el músculo esquelético) y una resistencia a la insulina. Es importante señalar que se ha demostrado que las células inmunitarias desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la ICfEp (90). El estado de inflamación crónica de bajo grado e inflamación metabólica sistémica que se produce (90,91) y el aumento del estrés nitrosativo han sido relacionados con la ICfEp relacionada con la obesidad y la IE asociada a ello (83). En un modelo preclínico de la ICfEp con peso

normal, la señalización del péptido natriurético (NP) cardíaco causó alteraciones en el gasto de energía y en el metabolismo y fomentó unas características similares a las del tejido adiposo pardo en los depósitos de tejido adiposo blanco (92). El sistema nervioso simpático y la señalización del NP aumentan la actividad metabólica en el tejido adiposo al activar la lipólisis y modular el programa termogénico de la grasa parda. La señalización del NP es un regulador importante de la actividad global de NP en el tejido adiposo en la ICfEp, y será necesario explorar con mayor detalle su participación en la ICfEp con obesidad y en el envejecimiento.

Obesidad, adiposidad regional e IE en la ICfEp. Los pacientes obesos con ICfEp presentan una reducción de la $VO_{2m\acute{a}x}$ (ml/kg/min) relativa en comparación con los que no tienen obesidad (93). Esto está relacionado con las limitaciones tanto periféricas como centrales en la captación de oxígeno inducida por el ejercicio. Las personas obesas presentan una presión de llenado VI y una respuesta de presión arterial pulmonar al ejercicio exageradas, y ello contribuye a reducir el gasto cardíaco en el ejercicio. Además, las personas obesas muestran una mayor infiltración de tejido adiposo en los músculos esqueléticos periféricos, lo cual da lugar a un deterioro de la extracción de oxígeno (25). En estudios recientes se ha demostrado, asimismo, que las personas obesas presentan una depleción de la fuente energética miocárdica, es decir, la lanzadera de creatina-cinasa, que es el principal mecanismo de transferencia para mantener el aporte de ATP en las mitocondrias del miocardio (94). Como consecuencia de ello, el aporte de ATP no puede mantenerse con el estrés del ejercicio y ello da lugar a una reducción de la $VO_{2m\acute{a}x}$. Además, la reducción de peso intencionada se asocia a un restablecimiento del aporte de ATP con el ejercicio en el miocardio (94).

De entre los diversos depósitos adiposos regionales, el aumento del TAV es un factor contribuyente importante para la reducción de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en los pacientes obesos con ICfEp (25) y esto puede explicar, en parte, el predominio del sexo femenino en la ICfEp. Un estudio reciente ha demostrado que el exceso de TAV se asocia a un aumento más exagerado de la presión capilar pulmonar enclavada con el ejercicio en las mujeres, pero no en los hombres. La IE asociada al TAV es modificable, y una reducción de la grasa visceral con una restricción calórica (RC) muestra una intensa asociación con una mejora de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en los pacientes con ICfEp (12). Conjuntamente con el TAV, se produce también un aumento de la grasa pericárdica, que se asocia a una hemodinámica adversa y a un valor inferior de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en la ICfEp (95). Considerados en conjunto, la obesidad y el depósito adiposo regional excesivo pueden ser dianas importantes para obtener una mejora de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en los pacientes con ICfEp.

Contribución de la diabetes y la resistencia a la insulina a la IE en la ICfEp. El riesgo de IC aumenta sustancialmente con la diabetes, y hasta un 40% de los pacientes de los estudios de la ICfEp presentan diabetes (96). Los pacientes con ICfEp que presentan diabetes (en comparación con los que no la presentan) tienen una mayor carga de comorbilidades, una menor $VO_{2m\acute{a}x}$ y menor capacidad de ejercicio submáxima, unos niveles elevados de biomarcadores de la inflamación y un mayor riesgo de eventos clínicos adversos en el seguimiento (96). El valor inferior de $VO_{2m\acute{a}x}$ en los pacientes con ICfEp y diabetes puede estar relacionado con una presión de llenado VI superior, una incompetencia cronotrópica y un deterioro de la respuesta parasimpática y simpática al ejercicio como consecuencia de la neuropatía subyacente del sistema autónomo (97). Los pacientes con diabetes presentan también una reducción del aporte y la extracción de oxígeno en los músculos esqueléticos durante el ejercicio, debido a la mayor prevalencia de la anemia, la reducción de la reserva vasodilatadora, una mayor resistencia vascular periférica por la disfunción endotelial y la vasoconstricción, y un deterioro de la función mitocondrial (96,98,99). Teniendo en cuenta la mayor carga de IE, los pacientes con ICfEp y diabetes constituyen un objetivo importante para las estrategias de entrenamiento de ejercicio, que pueden mejorar la $VO_{2m\acute{a}x}$ a través de adaptaciones periféricas en la vía del O_2 . En ECA pequeños recientes se ha evaluado el papel de nuevos tratamientos farmacológicos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en pacientes con ICfEp con efectos variables (tabla 4). En la actualidad se están realizando ensayos clínicos más grandes con criterios de valoración clínicos de estos tratamientos en la ICfEp.

PRINCIPIOS DEL ENVEJECIMIENTO Y LA GEROCIENCIA: CONSECUENCIAS PARA LA IE EN LA ICfEp

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DEL ENVEJECIMIENTO: PAPEL EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD. En dos revisiones fundacionales se estableció el campo de la gerociencia al identificar una lista breve de procesos biológicos involucrados en el envejecimiento y conservados en las diversas especies que podrían constituir nuevas dianas terapéuticas para muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad y los síndromes geriátricos, incluida la ICfEp. Estas listas de entre 7 y 9 procesos biológicos seleccionados, a los que se ha denominado “características distintivas” o “pilares” del envejecimiento, proporcionan un marco de referencia para comprender el papel de los procesos biológicos conservados en la salud y la enfermedad (figura 5) (14,100). Estos procesos incluyen la lesión macromolecular, el metabolismo, la proteostasis, la inflamación, la adaptación al estrés, la

TABLA 4. Estrategias terapéuticas que han resultado prometedoras para reducir la intolerancia al ejercicio en los pacientes con ICfEp a través de factores extracardíacos

Abordaje terapéutico	Efectos terapéuticos conocidos y potenciales en la ICfEp
Ejercicio supervisado	Mejora de la VO_2 máxima Mejora de la calidad de vida Mejora de la extracción de oxígeno periférica en el ejercicio máximo
Intervención de función física multidominio (REHAB-HF) (39)	Mejora de función física Mejora de la carga de fragilidad Mejora de la calidad de vida
Reducción de peso	Mejora de VO_{2max} Mejora de la calidad de vida Reducción de la adiposidad visceral y la carga de inflamación sistémica Reducción de la miostasia
Antagonistas de receptores de IL-1 (agentes antiinflamatorios)	Reducción de los niveles de PCR y de NT-proBNP Mejora modesta del tiempo de ejercicio en cinta ergométrica entre la situación inicial y el seguimiento
Productos senoterapéuticos	Reducción de la carga de células senescentes y del FSAS en tejidos humanos En modelos murinos, alivio de la disfunción cardiovascular relacionada con la edad y con la senescencia, enfermedades pulmonares, síndromes metabólicos y fragilidad; y mejora de la supervivencia No se dispone de información sobre los efectos terapéuticos en modelos animales o en pacientes con ICfEp.
Nuevos tratamientos farmacológicos para la diabetes (inhibidores de SGLT-2/agonistas de GLP-1)	Mejora de los patrones de remodelado cardíaco adversos en modelos animales con el uso de liraglutida y dapagliflozina Ausencia de efectos significativos de la empagliflozina en la capacidad de ejercicio o calidad de vida en pacientes con ICfEp en ECA pequeños (EMPERIAL Preserved; NCT03448406)
Nitratos/nitritos inorgánicos	Se ha observado que una dosis única de zumo de remolacha (donante de nitratos inorgánicos) mejora la VO_{2max} y reduce la resistencia vascular sistémica y los reflejos de la onda arterial con el ejercicio Se ha observado que 1 semana de administración diaria de zumo de remolacha mejora la capacidad aerobia en un 24% Se ha observado que el nitrito de sodio inorgánico mejora la VO_{2max} , la conductancia de oxígeno del músculo esquelético, la cinética de la VO_2 , la conductancia de oxígeno de la membrana alveolo-capilar y la utilización de oxígeno durante el ejercicio submáximo Es posible que la ausencia de efectos del nitrito inhalado en la VO_{2max} en la ICfEp en el ensayo INDIE-HFpEF (NCT02742129) esté relacionada con el aporte de la medicación y con el carácter de acción corta de este tratamiento. Se está a la espera de otros estudios actualmente en curso.

PCR = proteína C reactiva; EMPERIAL-Preserved = *EMPagliflozin Compared With Placebo on Exercise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; ICfEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; INDIE-HFpEF = *Inorganic Nitrite Delivery to Improve Exercise Capacity in HFpEF*; NT-proBNP = propéptido natriurético cerebral aminoterminal; ECA = ensayo controlado y aleatorizado; REHAB-HF = *A Trial of Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients*; FSAS = fenotipo secretor asociado a la senescencia; VO_{2max} = captación de oxígeno en ejercicio máximo.

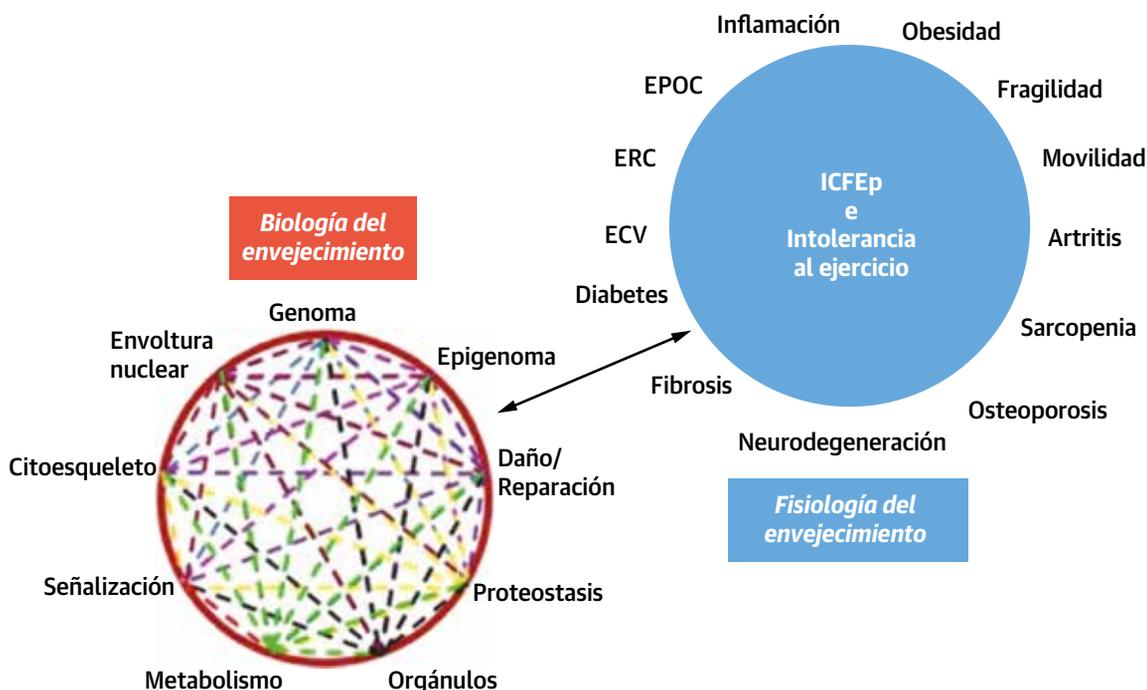
epigenética, la senescencia celular, las células madre/regeneración y los procesos pleiotrópicos. Como se ha comentado antes, el envejecimiento es un fenómeno universal que da lugar a un deterioro progresivo de la función integral a lo largo del tiempo. Estos deterioros asociados a la edad conducen, en última instancia, a un aumento de la probabilidad de muerte (101).

Hay aproximadamente 5-10 procesos moleculares y celulares muy interrelacionados que se han conservado a lo largo de la evolución como “denominadores comunes” que están involucrados en el envejecimiento biológico (14). Estos procesos biológicos están activos durante el “envejecimiento normal”, y si mejoran se retrasa el fenotipo del envejecimiento y sus secuelas. En cambio, cuando la actividad de una de las características distintivas aumenta, los procesos de envejecimiento fenotípicos se aceleran. Las características distintivas son interdependientes, de tal manera que los efectos de un proceso biológico activan los demás y conducen a un aumento de la disregulación en múltiples procesos de un modo que se acelera progresivamente con el paso del tiempo. En estudios en ratones se han puesto de manifiesto los efectos de intervenciones destinadas a mejorar las secuelas del en-

vejecimiento actuando sobre cada una de las diferentes características distintivas, y ello sugiere que esa mejora es posible en el ser humano (102).

La hipótesis de la gerociencia plantea que la enfermedad crónica incidente ligada al envejecimiento puede prevenirse, retrasarse o atenuarse mediante el abordaje terapéutico de esos procesos biológicos (103). Un ejemplo de ello es el del mTOR, que ha surgido como regulador clave del envejecimiento en los estudios de laboratorio, de tal manera que se ha observado que la inhibición genética o farmacológica del mTOR retrasa el envejecimiento en modelos animales (102,104). La evidencia existente sugiere que los antagonistas de mTOR pueden mejorar en cierta medida casi todos los procesos del envejecimiento biológico identificados, con una atenuación uniforme de múltiples interacciones de retroalimentación positiva entre las características distintivas (102). Otro ejemplo es la senescencia celular y la consiguiente generación de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (FSAS). Se ha planteado la hipótesis de que este constituye un nexo entre varias enfermedades crónicas relacionadas con la edad y los síndromes geriátricos (100). El FSAS es una consecuencia de la expresión génica alterada que contri-

FIGURA 5. Contribución de las características distintivas del envejecimiento a la ICfEp y la intolerancia al ejercicio



Las "características distintivas del envejecimiento" son procesos celulares y moleculares estrechamente interrelacionados que participan en el envejecimiento y están conservadas en las distintas especies, y que podrían ser útiles como nuevas dianas terapéuticas en muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad y en los síndromes geriátricos, incluida la ICfEp. Adaptado con permiso de Burch et al. (101). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV = enfermedades cardiovasculares; otras abreviaturas como en la figura 2.

buye a producir una inflamación estéril y un remodelado tisular adverso, así como una mayor acumulación de células senescentes *in vivo*. Entre las terapias experimentales dirigidas a la senescencia celular, las llamadas *senoterapias*, se encuentran los fármacos senolíticos (que eliminan de forma selectiva las células senescentes) y los fármacos senomórficos (que modulan o revierten el FSAS). Estos tratamientos constituyen una estrategia emergente para el tratamiento de la enfermedad o enfermedades relacionadas con la edad, incluida la ICfEp.

CONTRIBUCIÓN DE LA PROTEOSTASIS Y LA AUTOFAGIA A LA IE EN LA ICfEp. La proteostasis es una vía homeostásica que comporta la generación y eliminación de proteínas y orgánulos celulares con fines de regeneración y el aporte de sustratos energéticos (105). La maquinaria celular que participa en la proteostasis incluye el proteasoma y el autofagosoma/lisosoma. Es necesaria una proteostasis funcional para la salud del tejido, y su deterioro se asocia a la disfunción tisular y la enfermedad. El envejecimiento comporta una reducción global de la proteostasis celular, en especial del proceso de autofagia, en diversos tejidos como el músculo esquelético, el tejido cardíaco y el hígado (106).

En el tejido cardíaco, el envejecimiento se asocia a una reducción de la autofagia y la proteostasis tisular (107). Aunque es relativamente poco lo que se sabe acerca del papel de la proteostasis cardíaca en la ICfEp, en modelos murinos de la ICfEp se ha observado un deterioro de la proteostasis y la autofagia en el músculo esquelético y en el tejido hepático (108). El ejercicio, que aumenta la autofagia del músculo en muchas otras situaciones, no incrementa la autofagia en un modelo de la ICfEp en ratas jóvenes (109). Considerados en conjunto, tanto el envejecimiento como la ICfEp reducen de manera independiente la proteostasis en los tejidos que intervienen en la patogenia de la ICfEp.

INFLAMACIÓN, "ÓMICA" DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS E IE EN LA ICfEp. Se ha involucrado a la inflamación crónica, que es una de las características distintivas del envejecimiento, considerándola la vía clave que unifica los mecanismos multifactoriales e interrelacionados que conducen a la ICfEp (110). En estudios previos se ha demostrado que los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios circulantes, incluida la interleucina (IL)-6 y la proteína C reactiva (PCR), están presentes en la ICfEp establecida y se asocian al riesgo de aparición de la

ICfEp, así como a la gravedad y el pronóstico de esta (111). Además, la reducción de peso mediante la dieta en la ICfEp con obesidad da lugar a una mejora de los síntomas, la $VO_{2m\acute{a}x}$ y la calidad de vida; y esta mejora se asocia a una reducción de los biomarcadores de la inflamación (12). Los resultados de un reciente ensayo clínico aleatorizado (ECA) han respaldado la existencia de un papel causal de la inflamación en la IC al mostrar que un tratamiento antiinflamatorio dirigido a la IL1 β puede reducir el riesgo de IC (112). En pacientes con ICfEp, un ensayo clínico de fase II, controlado con placebo, de 12 semanas de duración demostró que se produjeron reducciones significativas de los niveles de PCR y de péptido natriurético cerebral aminoterminal con el empleo de bloqueadores del receptor de IL-1, así como una mejora modesta del tiempo de ejercicio en cinta ergométrica, que es una medida del rendimiento del ejercicio aerobio, en el grupo de tratamiento (113).

El conocimiento actual de los vínculos existentes en el mecanismo de acción de la inflamación y el de la ICfEp procede principalmente de modelos animales (114). La respuesta inflamatoria es un mecanismo protector en el que las células inmunitarias activadas fagocitan y eliminan los patógenos. Sin embargo, durante la inflamación crónica, las células de la inmunidad innata, como los monocitos, pueden ser reprogramados y fomentar respuestas inflamatorias exageradas tras infiltrar el miocardio (114,115). Así pues, la determinación del perfil “ómico” de las células inmunitarias humanas, en especial de células inmunitarias circulantes fácilmente accesibles, parece muy prometedora para explicar los mecanismos de células específicas que conducen a la ICfEp y puede facilitar el desarrollo de intervenciones innovadoras a través de la modulación de estas células. Además, los enfoques “ómicos” permiten generar una visión sistémica de mecanismos fundamentales del proceso de envejecimiento y su interconexión. Por ejemplo, se ha descrito un deterioro asociado a la edad en varios módulos génicos interrelacionados importantes para la función mitocondrial en un estudio transcriptómico de monocitos periféricos humanos (116). La regulación negativa de los genes relacionados con la función mitocondrial es una característica común del envejecimiento en diversos tejidos en el ser humano y en otras especies (117) y puede contribuir a producir la IE en la ICfEp (14).

ENFOQUES PARA ABORDAR LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD QUE CONTRIBUYEN A PRODUCIR LA IE EN LA ICfEp

ENTRENAMIENTO DE EJERCICIO E INTERVENCIONES EN MÚLTIPLES DOMINIOS DE LA FUNCIÓN FÍSICA EN LA ICfEp. El entrenamiento de ejercicio se ha asociado a

corto plazo a una mejora significativa de la $VO_{2m\acute{a}x}$ (~20%) y de la calidad de vida en los pacientes con ICfEp (40). El entrenamiento de ejercicio puede mejorar la $VO_{2m\acute{a}x}$ al influir favorablemente en múltiples deterioros fisiopatológicos en la vía del oxígeno, como se ha comentado antes y se resume en la **tabla 4**. A pesar de los efectos beneficiosos bien conocidos del entrenamiento de ejercicio, no está clara cuál es su intensidad y duración óptimas para los pacientes con ICfEp. En un reciente ensayo multicéntrico amplio del entrenamiento de ejercicio, el empleo de un entrenamiento de ejercicio continuo moderado y de intensidad alta durante 3 meses se asoció a mejoras comparables de la $VO_{2m\acute{a}x}$ en pacientes con ICfEp (32). La adherencia a largo plazo a un entrenamiento de ejercicio en los pacientes de edad avanzada con ICfEp suele ser deficiente. Los pacientes de edad avanzada con ICfEp, y en especial los que han sido hospitalizados recientemente, presentan con frecuencia fragilidad y tienen deterioros de la función física en múltiples dominios, como los del equilibrio, la movilidad y la fuerza, así como en su resistencia, y pueden obtener un efecto beneficioso con una intervención novedosa de función física en múltiples dominios, temprana e individualizada, en mayor medida que los pacientes con una ICfEp, según lo descrito en el reciente ensayo REHAB-HF (*Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients*) (39,118). Sin embargo, estas intervenciones tendrán que ser evaluadas en ECA más amplios de pacientes de edad avanzada con ICfEp para evaluar su eficacia para mejorar no solo la función física y la calidad de vida, sino también los resultados clínicos (rehospitalización, muerte), ya que ello es importante para asegurar la aceptación y amplia aplicación de una intervención de este tipo por parte de los pacientes, los sistemas de asistencia sanitaria y los pagadores.

RC, REDUCCIÓN DEL PESO Y NUTRICIÓN. La RC mediante la dieta tiene un gran potencial como estrategia para prevenir la ICfEp con obesidad y para reducir la IE cuando se produce la ICfEp. La reducción de peso intencionada mediante RC y cirugía bariátrica en pacientes obesos se asocia a un menor riesgo de ICfEp (119). En un ensayo controlado de 20 semanas de RC, con y sin ejercicio, en 100 pacientes con ICfEp y obesidad, la RC produjo una reducción de peso significativa, superior a la del ejercicio solo, y tanto la RC como el ejercicio produjeron mejoras aditivas importantes de la $VO_{2m\acute{a}x}$ (ml/kg/min). Las mejoras significativas de la capacidad de ejercicio se confirmaron por la mejora en parámetros que no están indexados respecto al peso corporal, como la reserva de VO_2 , el tiempo de ejercicio hasta el agotamiento, la carga de trabajo y la potencia de las piernas, lo cual respalda el concepto de mejora real de la capacidad de ejercicio con la reducción del peso. La RC se asoció también a una mayor mejora de la calidad de vida que la obtenida con el

ejercicio. En el grupo de RC, en comparación con el grupo de ejercicio solo y con los pacientes de control, el TAV se redujo en un 15%-20% y las concentraciones de PCR de alta sensibilidad se redujeron; ambas reducciones se asociaron a una mejora de la $VO_{2\text{máx}}$ (12).

Los estudios de RC en modelos animales han mostrado numerosos efectos favorables robustos en las vías relacionadas con el envejecimiento, de tal manera que los beneficios aportados por la RC en la ICfEp podrían extenderse más allá de las vías examinadas en los párrafos previos (120). En los ratones, ello incluye mecanismos a los que se ha involucrado directamente con la fisiopatología de la ICfEp; la RC desde el inicio de la edad adulta previene la disfunción diastólica, la disfunción endotelial y el aumento de la rigidez arterial, e incluso en los ratones de edad avanzada, la RC reduce el estrés oxidativo, mejora la función endotelial y aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico (121,122). En comparación con los sujetos de control igualados en cuanto a la edad, los voluntarios humanos que participaron en una RC moderada a largo plazo (manteniendo al mismo tiempo una buena calidad nutricional) presentaron cambios favorables en las vías relacionadas con el envejecimiento, como las de PI3 K+/AKT y AMPK/SIRT y el aumento de las defensas antioxidantes, la reparación del ADN, la proteostasis y los genes relacionados con la autofagia (123).

En un ECA de la RC, una RC de un 10%-30% en participantes jóvenes o de mediana edad, no obesos, redujo la tasa metabólica en reposo, mejoró la sensibilidad a la insulina, redujo el TAV, redujo el estrés oxidativo y el daño del ADN asociado, y aumentó el contenido de ADN mitocondrial del músculo esquelético, con lo que se confirmó la viabilidad, seguridad y potencial anti-envejecimiento de la RC a largo plazo (123-125).

En los ensayos de la RC en adultos no obesos, al igual que en los pacientes obesos con ICfEp, la RC se asoció a una disminución de la masa de músculo esquelético, a pesar de que se prestara una atención cuidadosa al aporte suficiente de proteínas y micronutrientes (12,124,125). Sin embargo, la RC produjo una ganancia en cuanto a la resistencia y la fuerza, a pesar de la reducción de la masa muscular. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la seguridad a largo plazo de la RC en los pacientes obesos con ICfEp. Entre las demás intervenciones basadas en la dieta, algunos ensayos recientes sugieren que centrarse en la calidad de la dieta en los pacientes hospitalizados por IC puede mejorar su calidad de vida, prevenir los reingresos y reducir la mortalidad (126). Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la eficacia de estas intervenciones basadas en la dieta en los pacientes con obesidad e ICfEp.

SENOTERAPIA: UN NUEVO POSIBLE PARADIGMA DE TRATAMIENTO PARA LA IE EN LA ICfEp. La senoterapia

y los fármacos senolíticos son prometedores como dianas terapéuticas para mejorar la función, los síndromes geriátricos y las enfermedades crónicas asociadas a la edad, incluida la ICfEp. Se han identificado varias vías antiapoptóticas de las células senescentes que favorecen la supervivencia a partir de análisis de bioinformática de células humanas senescentes en comparación con las no senescentes, así como de estudios de interferencia del ARN. El dasatinib, un inhibidor de la tirosina-cinasa que se emplea clínicamente para el tratamiento de la leucemia, y la quercetina, uno de los primeros fármacos senolíticos identificados, es un producto natural dirigido contra el linfoma de linfocitos B, la insulina y el factor de crecimiento de tipo insulínico 1, y los componentes de la red de la vía antiapoptótica de las células senescentes del factor inducible por hipoxia 1α (127). La combinación de estos 2 fármacos reduce la carga de células senescentes en el FSAS en los tejidos humanos. En modelos animales, la combinación de dasatinib y quercetina alivia una amplia variedad de trastornos relacionados con la edad y la senescencia en los ratones, incluida la disfunción cardiovascular, las enfermedades pulmonares relacionadas con la fibrosis, la lipotoxicidad, la hipercolesterolemia, los síndromes metabólicos, la depresión, el cáncer, la fragilidad, y aumenta sustancialmente la supervivencia (127). Serán necesarios nuevos estudios en animales y en el ser humano para evaluar intervenciones similares dirigidas a las características distintivas biológicas del envejecimiento para el tratamiento de la ICfEp.

LAGUNAS DEL CONOCIMIENTO Y RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA

Se han identificado varias lagunas en el conocimiento relativo a la forma en la que los factores extracardíacos contribuyen a producir la IE en los pacientes con ICfEp, y que se resumen en diferentes dominios extracardíacos en la **tabla 5**. La investigación futura deberá centrarse en 4 prioridades clave en los pacientes de edad avanzada con ICfEp: 1) comprender mejor la fisiopatología de la IE; 2) desarrollar nuevos enfoques para la clasificación fenotípica de la ICfEp basados en la fisiopatología subyacente; 3) identificar nuevas dianas prometedoras para la prevención y atenuación de la IE; y 4) diseñar y poner a prueba intervenciones transdisciplinarias destinadas a prevenir y mitigar la IE (**figura 6**).

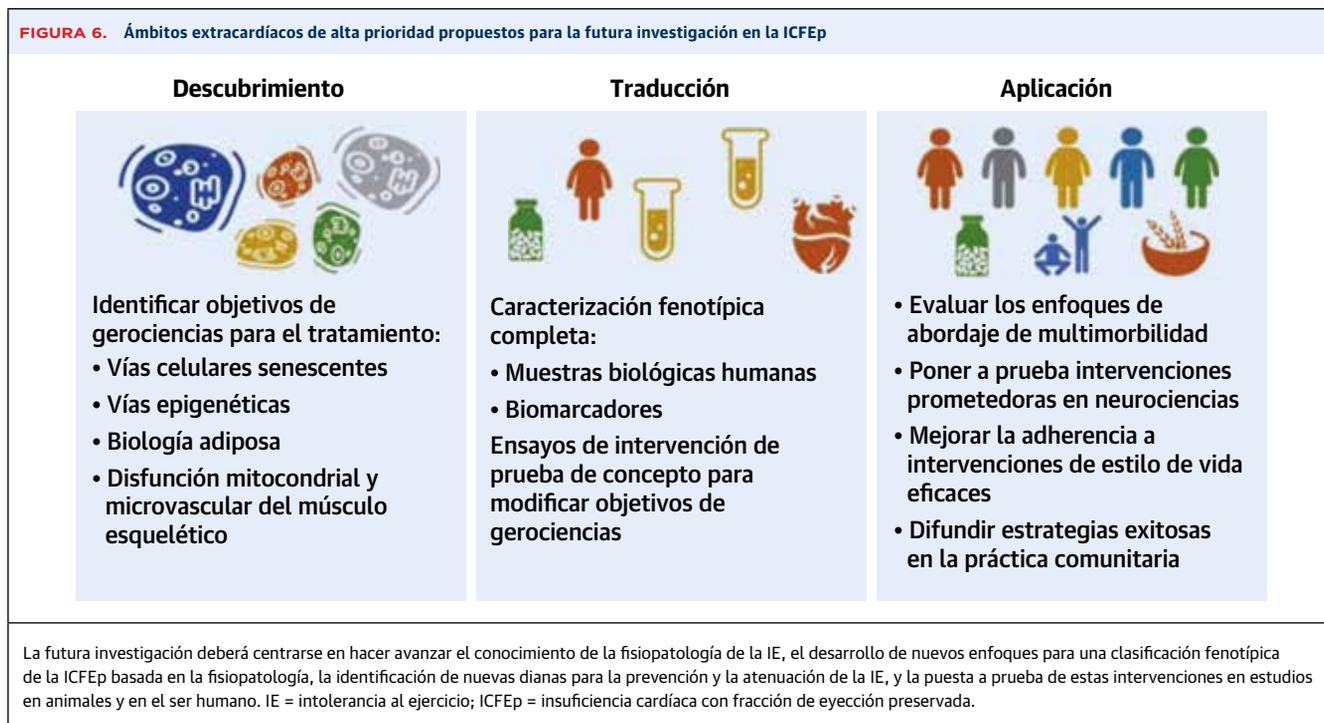
Un paso clave para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la IE en la ICfEp sería desarrollar un enfoque integral uniforme para la caracterización fenotípica de los pacientes con ICfEp reconociendo que los fenotipos pueden diferir según la distribución de edades. Esto comportaría realizar en la situación inicial y en el seguimiento una evaluación de la función física, la fun-

TABLA 5. Lagunas clave en nuestro conocimiento de los factores contribuyentes extracardíacos a la intolerancia al ejercicio en la ICfEp

Sistema orgánico/Dominio	Vía/objetivo específicos	Lagunas clave del conocimiento para la investigación futura
Músculo esquelético	Sarcopenia	<ol style="list-style-type: none"> Integración de la "fisiopatología del desarrollo de la sarcopenia" en el diseño de medicamentos para la ICfEp Examen de las alteraciones estructurales y funcionales del músculo en los ensayos de la ICfEp Papel de los suplementos de proteínas y/o el entrenamiento de resistencia en la atenuación del desarrollo de la sarcopenia
	Utilización de oxígeno	<ol style="list-style-type: none"> Repercusión del ejercicio y de las intervenciones de reducción de peso en la función mitocondrial del músculo esquelético Papel de la cinética de la VO_2 durante el reposo para la transición del ejercicio de bajo nivel en la determinación del fenotipo de los pacientes con ICfEp, con una limitación "periférica" del ejercicio Evaluación de la contribución de las adaptaciones periféricas a la mejora de la $VO_{2m\acute{a}x}$ con un entrenamiento de ejercicio y/o RC en pacientes de edad avanzada con ICfEp
	Disfunción endotelial	<ol style="list-style-type: none"> Los mecanismos moleculares que vinculan la disfunción endotelial y la resistencia anabólica del músculo asociada a la edad Determinar si el tratamiento de la disfunción endotelial mejora la masa y la función musculares en los adultos de edad avanzada Efectos de la función endotelial y la nutrición en el anabolismo del músculo esquelético y la función física en pacientes de edad avanzada con ICfEp
Sistema pulmonar y ventricular derecho	Función cardíaca derecha y pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> Delimitar la interacción de otras comorbilidades con la hipertensión pulmonar en la ICfEp Examinar las contribuciones relativas del remodelado venoso pulmonar en comparación con el arterial a la IE Mejorar el conocimiento de la respuesta del ventrículo derecho al envejecimiento y la enfermedad cardiorrespiratoria
Trastornos metabólicos	Obesidad	<ol style="list-style-type: none"> Papel de la conversión del tejido adiposo pardo en blanco en la aparición y la evolución de la ICfEp Mecanismos a través de los cuales el aumento de la adiposidad remota, intercelular e intracelular contribuye a producir la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp Mayor representación de pacientes obesos en los ensayos de la ICfEp
	Diabetes y resistencia a la insulina	<ol style="list-style-type: none"> Mecanismos que subyacen en el aumento del riesgo de ICfEp en los pacientes con diabetes Deterioro periférico y central de la reserva de ejercicio en los pacientes con ICfEp que presentan diabetes o resistencia a la insulina Adaptaciones periféricas y centrales al entrenamiento de ejercicio en pacientes con ICfEp y diabetes Efectos de los inhibidores de SGLT-2 en la capacidad de ejercicio en la ICfEp en ensayos más grandes
Mecanismo de gerociencia	Senescencia	<ol style="list-style-type: none"> Carga de células senescentes en la ICfEp Identificar marcadores adiposos, de músculo esquelético y cardíacos de la senescencia en pacientes con ICfEp Evaluar el papel de un agente senolítico en el tratamiento de los pacientes con ICfEp
	Proteostasis	<ol style="list-style-type: none"> Papel de la proteostasis del músculo cardíaco y el músculo esquelético en el desarrollo de la ICfEp Papel de la función proteostásica como posible marcador molecular de la disfunción periférica en la ICfEp y como posible mecanismo subyacente en la IE
	Inflamación	<ol style="list-style-type: none"> Vías inflamatorias específicas en la ICfEp Delimitar los perfiles "ómicos" de las células inmunitarias humanas, en especial de las células inmunitarias circulantes fácilmente accesibles, con objeto de comprender el papel de las características distintivas del envejecimiento en la ICfEp Papel de los tratamientos antiinflamatorios y de los tratamientos dirigidos a células inmunitarias específicos para la ICfEp para reducir la IE y mejorar otros resultados en los pacientes con ICfEp
	Fragilidad	<ol style="list-style-type: none"> Poner a prueba intervenciones diseñadas para reducir la fragilidad física y sus consecuencias adversas en pacientes de edad avanzada con ICfEp Desarrollar y evaluar estrategias destinadas a superar los obstáculos para la evaluación de la fragilidad en la asistencia clínica de pacientes con ICfEp Desarrollar nuevas herramientas de detección sistemática que permitan detectar de manera eficiente la fragilidad
Intervención de estilo de vida	Intervenciones de restricción calórica, ejercicio y función física en múltiples dominios	<ol style="list-style-type: none"> Examinar los efectos de la dieta y el ejercicio en la evolución clínica de los pacientes con ICfEp Evaluar la eficacia de una intervención de función física en múltiples dominios para mejorar el estado funcional (equilibrio, fuerza, movilidad y resistencia) y la evolución clínica en la ICfEp Estrategias óptimas de reducción del peso mediante la dieta en pacientes con ICfEp, en especial en pacientes con una elevación modesta del índice de masa corporal Características óptimas de la intensidad del entrenamiento de ejercicio (intervalo de alta intensidad frente a intensidad moderada continua), la modalidad (resistencia frente a aerobia frente a una combinación de ellas) y la duración en los pacientes con ICfEp Elaboración de estrategias para reducir al mínimo la pérdida de músculo esquelético durante la RC en pacientes con ICfEp Elaboración de estrategias para potenciar la adherencia a largo plazo a los regímenes de dieta y ejercicio

RC = restricción calórica; IE = intolerancia al ejercicio; ICfEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

FIGURA 6. Ámbitos extracardíacos de alta prioridad propuestos para la futura investigación en la ICfEp



ción metabólica y la reserva de ejercicio cardiorrespiratorio utilizando métodos invasivos y no invasivos y una obtención uniforme de muestras biológicas del tejido cardíaco, el tejido adiposo, el músculo esquelético y células endoteliales y hemáticas. Estos trabajos podrían organizarse en forma de estudios interrelacionados, de un registro, de un biobanco de precisión o de estudios complementarios a un ensayo clínico. Los datos obtenidos podrían examinarse con modelos informáticos y métodos de aprendizaje automático para esclarecer los mecanismos biológicos y los fenotipos de relevancia clínica en las personas de edad avanzada con ICfEp.

Las investigaciones deberán dar prioridad a la determinación del papel que desempeñan las características distintivas biológicas del envejecimiento en la aparición de la IE en la ICfEp, con el objetivo de identificar dianas terapéuticas clave de gerociencia como las vías celulares senescentes, las vías epigenéticas, la biología del tejido adiposo, la biología del músculo esquelético y la disfunción mitocondrial. Deberán realizarse esfuerzos por aprovechar los enfoques recientemente desarrollados para su uso en trabajos contemporáneos patrocinados por el NIA, como los de SOMMA (*Study of Muscle, Mobility and Aging*), MoTrPAC (*Molecular Transducers of Physical Activity Consortium*), LIFE (*Lifestyle Interventions and Independence for Elders*) y la red Geroscience (128-131). Adecuar los enfoques utilizados a lo aportado por estos trabajos podría proporcionar también grupos de comparación/control sin ICfEp. Deberán realizarse también nuevos esfuerzos por aprovechar otros recursos del NIA,

como el *Pepper Center Network*, el *Nathan Shock Center* y los estudios clínicos en curso pertinentes.

Una vez identificadas dianas prometedoras, podrán diseñarse ensayos de intervención de prueba de concepto para evaluar si son modificables y, de ser así, si ello mejora la IE y otros resultados clínicos clave, incluidas las características distintivas del envejecimiento, en los pacientes de edad avanzada con ICfEp. Los estudios de prueba de concepto con resultados positivos deberán ampliarse entonces a ensayos más grandes y de ámbito comunitario para confirmar la prueba de concepto y aplicar y propagar el uso de las intervenciones.

Hay una necesidad crucial de estudios que aborden la adherencia a largo plazo, en especial por lo que respecta a las intervenciones conductuales y de estilo de vida, como el ejercicio, la RC y la nutrición. Dado que estas intervenciones han sido las más eficaces para mejorar la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp, los estudios diseñados para esclarecer sus mecanismos de mejora podrían aportar perspectivas importantes que podrían traducirse en otras intervenciones. En los estudios deberá tenerse muy en cuenta también y deberá abordarse la multimorbilidad, que es una característica clave de la ICfEp en los pacientes de edad avanzada y contribuye de modo importante a producir los resultados adversos, y será preciso abordar la presencia y la repercusión de la depresión y la disfunción cognitiva.

Las iniciativas de investigación antes mencionadas requerirán una amplia variedad de enfoques y mecanismos de financiación, incluidos los proyectos exploratorios,

piloto, de desarrollo y de programas; conferencias clínicas para la elaboración de consensos; subvenciones para la creación de infraestructuras; y el desarrollo de registros, biobancos de precisión y ensayos clínicos multicéntricos grandes.

CONCLUSIONES

La IE es la manifestación principal de la ICFe crónica, que es la forma más común de IC en la población de edad avanzada. Su fisiopatología no se conoce bien, y hay pocos tratamientos de eficacia probada. Los avances en este campo pueden optimizarse y acelerarse con equipos transdisciplinarios formados por expertos en los cambios del envejecimiento y de la ECV, con el reconocimiento de los principios clave de ambos campos y con el empleo de una amplia variedad de enfoques.

AGRADECIMIENTOS. Los Drs. Susan Ziemann y Lyndon Joseph prepararon, organizaron y codirigieron el taller “A Gero-centric Approach to Exercise Intolerance and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Older Adults: Elucidating and Targeting Extra-cardiac Contributors” con el Dr. Kitzman.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El taller “A Gero-centric Approach to Exercise Intolerance and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Older Adults: Elucidating and Targeting Extra-cardiac Contributors” fue financiado por el *National Institute on Aging*. El contenido de este artículo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los *National Institutes of Health* (NIH). El Dr. Pandey cuenta con el apoyo de una beca Texas Health Resources Clinical Scholarship, el Gilead Sciences Research Scholar Program, la subvención GEMSSTAR (1R03AG067960-01) del National Institute of Aging y Applied Therapeutics; ha formado parte del consejo asesor de Roche Diagnostics; y ha recibido apoyo no económico de Pfizer y Merck. El Dr. Butler ha sido consultor de Abbott, Adrenomed, Arena Pharma, Array, Amgen, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardior, CVRx, Eli Lilly, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Relypsa, Roche, Sequana Medical, V-Wave Limited y Vifor. El Dr. Kellogg Jr cuenta con el apoyo de las subvenciones del NIH P30 AG044271 y K01AG059837. El Dr. Mentz ha recibido apoyo para investigación y honorarios de Abbott, American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly, Boston Scientific, Cytokinetics, Fast BioMedical, Gilead, Medtronic, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Vifor. El Dr. Forman cuenta con la financiación de las subvenciones del NIH R01AG060499, R01AG058883, R01AG051376 y P30AG024827. El Dr. Borlaug cuenta con la financiación

de la subvención del NIH R01 HL128526. El Dr. Simon ha recibido subvenciones de Aadi; y ha sido consultor de Acceleron, Actelion y United Therapeutics. El Dr. Chirinos cuenta con el apoyo de las subvenciones del NIH R01-HL 121510, R33-HL-146390, R01-AG058969, 1R01-HL104106, P01-HL094307, R03-HL146874, R56-HL136730 y 1R01HL153646-01; ha sido consultor de Bayer, Sanifit, Fukuda-Denshi, Bristol Myers Squibb, Johnson & Johnson, Edwards Lifesciences, Merck y el Galway-Mayo Institute of Technology; consta como inventor en una patente de la University of Pennsylvania para el uso de nitratos/nitritos inorgánicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ha recibido subvenciones de investigación para la University of Pennsylvania de National Institutes of Health, Fukuda-Denshi, Bristol Myers Squibb, Microsoft y Abbott; ha recibido pagos por funciones editoriales de American Heart Association, American College of Cardiology y Wiley; y ha recibido préstamos para dispositivos de investigación de Atcor Medical, Fukuda-Denshi, Uscom, NDD Medical Technologies, Microsoft y MicroVision Medical. La Dra. Sam cuenta con el apoyo de la subvención del NIH R01HL145985. El Dr. Molina cuenta con el apoyo de la subvención del NIH R21 AG051077. El Dr. Pipinos cuenta con el apoyo de la subvención R01AG062198. El Dr. Lewis ha recibido financiación para investigación de National Institutes of Health R01-HL 151841, R01-HL131029, American Heart Association 15GPGC-24800006, y de Amgen, Cytokinetics, Applied Therapeutics, AstraZeneca y Sonivie en relación con proyectos distintos del presente trabajo; ha recibido honorarios sin relación con el presente estudio de Pfizer, Merck, Boehringer Ingelheim, Novartis, American Regent, Cycleron, Cytokinetics y Amgen; y recibe derechos de autor de UpToDate por la autoría de contenido científico relacionado con la fisiología del ejercicio. El Dr. Bertoni cuenta, en parte, con el apoyo de la subvención del NIH 1R01HL127028-01; y ha sido consultor de Premier/Merck para un proyecto de mejora de la calidad en la diabetes. El Dr. Justice ha recibido apoyo de las subvenciones del NIH K01AG059837 y P30AG021332. El Dr. Hummel cuenta con el apoyo de las subvenciones del NIH R01AG062582 y R01HL139813, y la subvención de la VA I01CX001636. El Dr. Kitzman cuenta, en parte, con el apoyo de las subvenciones del NIH R01AG18915, R01AG045551, P30AG021332 y U24AG059624, y de la Cátedra Kermit G. Phillips de Medicina Cardiovascular; ha recibido honorarios sin relación con el presente estudio como consultor de AbbVie, Bayer, Merck, Medtronic, Relypsa, Merck, Corvia Medical, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, AstraZeneca y Novartis; ha recibido financiación, sin relación con el presente estudio, a través de subvenciones de Novartis, Bayer, Novo Nordisk y AstraZeneca; y posee acciones de Gilead Sciences. 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 Dalane W. Kitzman, Sections on Cardiovascular Medicine and Geriatrics/Gerontology, Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, North Carolina 27157-1045, Estados Unidos. Correo electrónico: dkitzman@wakehealth.edu. Twitter: @ambarish4786, @UTSWCards.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-419.
2. Upadhyay B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:2431-2440.
3. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group summary. *Circulation*. 2020;141:1001-1026.
4. Nayor M, Houstis NE, Namavivayam M, et al. Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: quantification of multiorgan system reserve capacity. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:605-617.
5. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134:73-90.
6. Luchi RJ, Snow E, Luchi JM, Nelson CL, Pircher FJ. Left ventricular function in hospitalized geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 1982;30:700-705.
7. Loffredo FS, Steinhilber ML, Jay SM, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013;153:828-839.
8. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953-1959.
9. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, et al. Association of intensive lifestyle intervention, fitness, and body mass index with risk of heart failure in overweight or obese adults with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the Look AHEAD Trial. *Circulation*. 2020;141:1295-1306.
10. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-2150.
11. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes using personalized O₂ pathway analysis. *Circulation*. 2018;137:148-161.
12. 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.
13. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364:1218-1229.
14. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217.
15. Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1952-1967.
16. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112:674-682.
17. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, Kitzman DW. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:111-121.
18. Gonzalez-Freire M, Scalzo P, D'Agostino J, et al. Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell*. 2018;17:e12725.
19. Pandey A, Omar W, Ayers C, et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137:1814-1823.
20. Mauricio R, Patel KV, Agusala V, et al. Sex differences in cardiac function, biomarkers and exercise performance in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1476-1479.
21. Lau ES, Cunningham T, Hardin KM, et al. Sex differences in cardiometabolic traits and determinants of exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2020;5:30-37.
22. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:239-249.
23. Oneglia A, Nelson MD, Merz CNB. Sex differences in cardiovascular aging and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17:409-423.
24. Weinberg EO, Thienel CD, Katz SE, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:264-273.
25. Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, et al. Regional adipose distribution and its relationship to exercise intolerance in older obese patients who have heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:640-649.
26. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1595-1605.
27. Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, et al. Temporal trends in prevalence and prognostic implications of comorbidities among patients with acute decompensated heart failure: the ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2020;142:230-243.
28. Ather S, Chan W, Borkutz B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998-1005.
29. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:265-274.
30. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:120-128.
31. Kitzman DW, Haykowsky MJ, Tomczak CR. Making the case for skeletal muscle myopathy and its contribution to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004281.
32. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of high-intensity interval training, moderate continuous training, or guideline-based physical activity advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:542-551.
33. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.
34. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002;2:1.
35. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-727.
36. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults \geq 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005254.
37. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1570-1577.
38. Pandey A, Kitzman D, Whellan DJ, et al. Frailty among older decompensated heart failure patients: prevalence, association with patient-centered outcomes, and efficient detection methods. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:1079-1088.
39. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385(3):203-216.
40. 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.
41. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598-1617.
42. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melonovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J*. 2018;39:2825-2835.
43. Vanderpool RR, Saul M, Nouria M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:298-306.

44. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40:689-697.
45. Harhay MO, Kizer JR, Criqui MH, et al. Adipokines and the right ventricle: the MESA-RV Study. *PLoS One*. 2015;10:e0136818.
46. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1489-1496.
47. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2012;39:319-328.
48. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:2810-2821.
49. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:490-498.
50. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Vascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2016;22:12-16.
51. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2013;61:112-119.
52. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136-148.
53. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:796-802.
54. Chirinos JA. Deep phenotyping of systemic arterial hemodynamics in HFpEF (part 2): clinical and therapeutic considerations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10:261-274.
55. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1237-1263.
56. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:371-380. discussion 380.
57. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H1050-H1063.
58. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138-2147.
59. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Myocardial injury and cardiac reserve in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:29-40.
60. Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):765-772.
61. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:550-559.
62. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:547-558.
63. Reginster JY, Cooper C, Rizzoli R, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28:47-58.
64. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-423.
65. Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skeletal Muscle*. 2011;1:11.
66. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845-854.
67. Hearon CM, Jr, Sarma S, Dias KA, Hieda M, Levine BD. Impaired oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2019;105(20):1552-1558.
68. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:968-975.
69. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1364-H1370.
70. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol*. 2013;48:492-498.
71. Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:117-126.
72. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1296-1304.
73. 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;8:286-294.
74. 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;4:636-645.
75. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1967;242:2278-2282.
76. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab*. 2017;25:1027-1036.
77. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119:739-744.
78. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113:1211-1216.
79. Rao VN, Zhao D, Allison MA, et al. Adiposity and incident heart failure and its subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:999-1007.
80. Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation*. 2020;142:2420-2430.
81. Caughey MC, Vaduganathan M, Arora S, et al. Racial differences and temporal obesity trends in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:1309-1318.
82. Kondamudi N, Thangada N, Patel KV, et al. Regional adiposity, cardiorespiratory fitness, and left ventricular strain: an analysis from the Dallas Heart Study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23:78.
83. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature*. 2019;568:351-356.
84. Schwartz RS, Shuman WP, Bradbury VL, et al. Body fat distribution in healthy young and older men. *J Gerontol*. 1990;45:M181-M185.
85. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010;9:667-684.
86. Eren M, Boe AE, Klyachko EA, Vaughan DE. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in senescence and aging. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:645-651.
87. Vaughan DE, Rai R, Khan SS, Eren M, Ghosh AK. Plasminogen activator inhibitor-1 is a marker and a mediator of senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1446-1452.
88. de Boer RA, Nayor M, deFilippi CR, et al. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:215-224.

89. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983;72:1150-1162.
90. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018;215:423-440.
91. Oh A, Okazaki R, Sam F, Valero-Munoz M. Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:110.
92. Valero-Munoz M, Li S, Wilson RM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces beiging in adipose tissue. *Circ Heart Fail*. 2016;9: e002724.
93. Carbone S, Canada JM, Buckley LF, et al. Obesity contributes to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2487-2488.
94. Rayner JJ, Peterzan MA, Watson WD, et al. Myocardial energetics in obesity. *Circulation*. 2020;141:1152-1163.
95. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and functional impact of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:657-666.
96. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:541-549.
97. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-397.
98. Wu YW, Hsu CL, Wang SS, et al. Impaired exercise capacity in diabetic patients after coronary bypass surgery: effects of diastolic and endothelial function. *Cardiology*. 2008;110:191-198.
99. Bauer TA, Reusch JE, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2880-2885.
100. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159:709-713.
101. Burch JB, Augustine AD, Frieden LA, et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S1-S3.
102. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013;493:338-345.
103. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61.
104. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392-395.
105. Vilchez D, Simic MS, Dillin A. Proteostasis and aging of stem cells. *Trends Cell Biol*. 2014;24:161-170.
106. Klaipts CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol*. 2018;217:51-63.
107. Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging. *Cell Death Differ*. 2019;26:653-664.
108. Seiler M, Bowen TS, Rolim N, et al. Skeletal muscle alterations are exacerbated in heart failure with reduced compared with preserved ejection fraction: mediated by circulating cytokines? *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003027.
109. Bowen TS, Herz C, Rolim NPL, et al. Effects of endurance training on detrimental structural, cellular, and functional alterations in skeletal muscles of heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2018;24:603-613.
110. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-271.
111. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2129-2137.
112. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2019;139:1289-1299.
113. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005036.
114. Waddingham MT, Paulus WJ. Microvascular paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: a quest for proof of concept. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e004179.
115. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352:aaf1098.
116. Reynolds LM, Ding J, Taylor JR, et al. Transcriptomic profiles of aging in purified human immune cells. *BMC Genomics*. 2015;16:333.
117. de Magalhaes JP, Curado J, Church GM. Meta-analysis of age-related gene expression profiles identifies common signatures of aging. *Bioinformatics*. 2009;25:875-881.
118. Mentz RJ, Whellan DJ, Reeves GR, et al. Rehabilitation intervention in older patients with acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. Published online June 29, 2021.
119. Persson CE, Björck L, Lagergren J, Lappas G, Giang KW, Rosengren A. Risk of heart failure in obese patients with and without bariatric surgery in Sweden—a registry-based study. *J Card Fail*. 2017;23:530-537.
120. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010;328:321-326.
121. Donato AJ, Walker AE, Magerko KA, et al. Life-long caloric restriction reduces oxidative stress and preserves nitric oxide bioavailability and function in arteries of old mice. *Aging Cell*. 2013;12:772-783.
122. Rippe C, Lesniewski L, Connell M, LaRocca T, Donato A, Seals D. Short-term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress. *Aging Cell*. 2010;9:304-312.
123. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev*. 2017;39:36-45.
124. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1539-1548.
125. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, et al, for the Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:943-950.
126. Hummel SL, Karmally W, Gilespie BG, et al. Home-delivered meals postdischarge from heart failure hospitalization: the GOURMET-HF Pilot Study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004886.
127. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14: 644-658.
128. University of Pittsburgh Center for Aging and Population Health. SOMMA Study of Muscle, Mobility and Aging. Accessed June 8, 2020. <https://www.caph.pitt.edu/somma/>
129. MoTrPAC. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium. Accessed June 8, 2020. <https://www.motr-pac.org/>
130. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.
131. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

PALABRAS CLAVE envejecimiento, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, senescencia, músculo esquelético

APÉNDICE Puede consultarse una información detallada sobre el deterioro de la reserva de función cardíaca izquierda en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Pilar Mazón
Ramos

Intolerancia al Ejercicio en Adultos Mayores con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada. *Más allá del corazón*

Pilar Mazón Ramos, MD

La población mundial está envejeciendo. El número de personas en el mundo que podemos considerar “adultos mayores”, aquellos de más de 65 años, está aumentando en las últimas décadas. Según datos del Banco Mundial, en 2019 las personas de 65 años o más representaban el 9,1 % de la población mundial, casi 700 millones de personas, y se calcula que en el 2050 este porcentaje se duplicará. En nuestro país, en el año 2020 había 9.2 millones de personas de más de 65 años, siendo 4.5 millones los que superaban los 75 años (1). Es en este grupo de edad en el que la prevalencia de insuficiencia cardíaca constituye un problema sanitario más grave, predominando la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), entidad que aún no dispone de estrategias terapéuticas de demostrado beneficio pronóstico (2). Entre las diferentes manifestaciones clínicas, destaca la intolerancia al ejercicio (IE) que provoca un importante deterioro de la calidad de vida en estos pacientes (3).

Pandey y cols. (4) nos ofrecen una actualización del problema de la IE en estos pacientes, cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica. El artículo se basa en las conclusiones de una reunión sobre “Envejecimiento e Intolerancia al Ejercicio en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada” patrocinada por el *National Institute of Aging (NIA)*, (Instituto Nacional de Envejecimiento de Estados Unidos) que tuvo lugar en 2019, incorporándose también evidencias más recientes.

El punto de partida del documento es el nuevo paradigma de que la ICFEp no es únicamente una disfunción ventricular izquierda, sino que se trata de un síndrome geriátrico multiorgánico, sistémico. Este concepto más amplio puede explicar la dificultad de encontrar tratamientos eficaces y la necesidad de una aproximación integradora basada en la gerociencia, que intenta comprender todos los mecanismos biológicos (genéticos,

moleculares y celulares) que hacen del envejecimiento un factor de riesgo importante de enfermedades crónicas de los adultos mayores (5).

Partiendo de la IE como manifestación clave, los autores repasan los principales determinantes de esta situación, destacando el deterioro funcional que acompaña al envejecimiento, medido por la caída del consumo pico de oxígeno, pero que no depende solo de la afectación cardíaca, sino también de múltiples comorbilidades extracardíacas (4). Se calcula que los pacientes con ICFEp presentan al menos otras 5 patologías (pulmonares, hepáticas, renales, vasculares..) con importante repercusión en su pronóstico y que deben tenerse en cuenta a la hora de indicar medidas terapéuticas. Al analizar la IE es fundamental incluir la Fragilidad, definida como un síndrome clínico-biológico caracterizado por una disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones estresantes. Hasta el 75% de los pacientes con ICFEp de edad avanzada son frágiles. La fragilidad predispone a una IE más grave en estos pacientes por varios mecanismos: mayor carga de comorbilidad, inflamación crónica, sarcopenia y disminución global de la reserva funcional. Se considera fundamental, al plantear objetivos terapéuticos en esta población, la fragilidad y sus consecuencias, y valorar la mejoría funcional y la capacidad de ejercicio, como ha quedado demostrado en un estudio reciente de rehabilitación cardíaca (6,7).

Pandey y cols. (4) hacen una revisión detallada de los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la IE en la ICFEp. Se incluyen alteraciones del aparato cardiovascular: anomalías de la estructura y función de aurícula y ventrículo izquierdos, disfunción de cavidades derechas y de la circulación pulmonar y de la circulación sistémica, desde la aorta hasta las arterias musculares y la microcirculación. En cuanto a la contribución de la

miopatía del músculo esquelético a la IE en la ICfEp se analiza la relación entre la función vascular periférica y la sarcopenia, la afectación de la arquitectura del músculo esquelético y el transporte de oxígeno, y la bioenergética de las mitocondrias del músculo esquelético. También se incorpora el concepto de mioesteatosis, infiltración grasa en el músculo esquelético y otras anomalías metabólicas, como la obesidad, la adiposidad regional y la diabetes e insulin-resistencia.

En la IE de pacientes mayores con ICfEp están implicados los conocidos como “*Hallmarks of aging*” o señas de identidad del envejecimiento, que son aquellos procesos biológicos, presentes en todas las especies, con rol en la salud y en la enfermedad, que pueden ser un objetivo terapéutico de muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad y síndromes geriátricos, incluyendo ICfEp (8). Estos procesos incluyen daño macromolecular, metabolismo, proteostasis, inflamación, adaptación al estrés, epigenética, senescencia celular, regeneración celular y procesos pleiotrópicos (9).

La identificación de los principales factores que contribuyen a la IE de los pacientes mayores con ICfEp permite diseñar estrategias como el entrenamiento físico que ha demostrado mejorar el consumo pico de oxígeno y la calidad de vida (10,11). Aun no se sabe cuál debe ser la intensidad y la duración óptimas de estos programas, pero es importante, sobre todo en los más frágiles, incorporar actividades que mejoren fuerza, movilidad, equilibrio y resistencia. Otras intervenciones, como la restricción calórica, la pérdida de peso en obesos y una nutrición adecuada, también se acompañan de efectos beneficiosos. Desde el punto de vista farmacológico, las esperanzas están depositadas en los senoterapéuticos, fármacos que actúan sobre las células senescentes o envejecidas; hasta la fecha, hay algunos agentes senolíticos con otras indicaciones, como es Dasatinib, inhibidor de tirosin-kinasa utilizado en el tratamiento de la leucemia

o Quercetin, producto natural para tratar el linfoma de células B. Hay algunos resultados experimentales con estas drogas en tejidos humanos y en animales con resultados positivos frente a los procesos de envejecimiento, que deben reproducirse en futuros estudios (12).

Tras la revisión exhaustiva del problema de la IE, el grupo de expertos asistentes a la reunión del NIA nos proponen 4 prioridades para profundizar en el estudio de los pacientes mayores con ICfEp (4):

- 1) mayor entendimiento de la fisiopatología de la IE,
- 2) desarrollo de nuevos enfoques de una clasificación fenotípica de la ICfEp basada en la fisiopatología subyacente,
- 3) identificación de novedosos y prometedores objetivos para prevenir y mitigar la IE, y
- 4) diseñar y probar intervenciones multidisciplinarias para prevenir y mitigar la IE.

La investigación debe dirigirse a reconocer el papel de los procesos biológicos del envejecimiento en el desarrollo de la IE en la ICfEp, basados en la gerociencia, identificando objetivos clave como las vías celulares senescentes, las vías epigenéticas, la biología del tejido adiposo y del músculo esquelético y la disfunción mitocondrial. Una vez identificados, se diseñarán estudios a diferentes niveles (prueba de concepto, ensayos clínicos a mayor escala, registros comunitarios...) con la participación de diferentes profesionales de varias disciplinas, tanto relacionados con la enfermedad cardiovascular como con el envejecimiento.

Además de una completa actualización de la fisiopatología de la IE en los pacientes adultos mayores con ICfEp, este trabajo es una fantástica revisión sobre el proceso biológico del envejecimiento; aporta una información muy relevante para los profesionales que atendemos a estos pacientes, habitualmente centrados en las cardiopatías y tras su lectura, como reza el título de un clásico tango, entenderemos el problema “más allá del corazón”.

BIBLIOGRAFIA

1. Estadística del Padrón Continuo. Instituto nacional estadística. www.ine.es
2. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol.* 2001;87:413-419.
3. Naylor M, Houstis NE, Namasivayam M, et al. Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: quantification of multiorgan system reserve capacity. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8:605-617.
4. Pandey A, Shah S, Butler J, et al. Exercise Intolerance and HFpEF Among Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:1166-87
5. Kennedy B, Berger S, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014;159:709-13.
6. Kitzman D, Whellan D, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 203-16.
7. Anker S & Coats A. Exercise for Frail, Elderly Patients with Acute Heart Failure – A Strong Step Forward. *N Engl J Med*; 2021: 385: 276-7.
8. Burch JB, Augustine AD, Frieden LA, et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl 1):S1-S3.
9. López-Otín C, Blasco M, Partridge L, et al. The Hallmarks of Aging. *Cell* 2013; 153:1194-217.
10. Florido R, Kwak L, Lazo M, et al. Physical Activity and Incident Heart Failure in High-Risk Subgroups: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014885. DOI: 10.1161/JAHA.119.014885
11. Pandey A & Kitzman D. Preventing Heart Failure With Habitual Physical Activity: Dependence on Heart Failure Phenotype and Concomitant Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:016635. DOI: 10.1161/JAHA.120.016635.
12. Martel J, Ojcius D, Wu C, et al. Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases. *Med Res Rev* 2020; 40:2114-131.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Patrones del sueño saludables y riesgo de arritmias incidentes



Xiang Li, MD, PhD,^a Tao Zhou, MD, PhD,^{a,b} Hao Ma, PhD,^a Tao Huang, PhD,^c Xiang Gao, MD, PhD,^d JoAnn E. Manson, DRPH, MD,^{e,f,g} Lu Qi, MD, PhD^{a,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Están surgiendo evidencias que relacionan las conductas del sueño con el riesgo de arritmias cardíacas. Las diversas conductas del sueño muestran una correlación característica; sin embargo, la mayor parte de los estudios previos se han centrado únicamente en aspectos individuales de la conducta del sueño, sin considerar los patrones globales.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar prospectivamente las asociaciones entre un patrón del sueño saludable y el riesgo de arritmias cardíacas.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a un total de 403.187 participantes del *UK Biobank*. El patrón del sueño saludable se definió mediante el cronotipo, la duración del sueño, el insomnio, los ronquidos y la somnolencia diurna. Se calculó una puntuación ponderada del riesgo genético de fibrilación auricular.

RESULTADOS Se observó una asociación significativa entre el patrón del sueño saludable y un menor riesgo de fibrilación/flutter (aleteo) auricular (FA) (HR para la comparación de las categorías extremas: 0,71; IC del 95%: 0,64-0,80) y de bradiarritmia (HR: 0,65; IC del 95%: 0,54-0,77), pero no con las arritmias ventriculares, tras un ajuste para los factores demográficos, de estilo de vida y de riesgo genético. En comparación con las personas con una puntuación del sueño saludable de 0-1 (grupo de sueño poco saludable), las que tenían una puntuación del sueño saludable de 5 tuvieron un riesgo un 29% y un 35% inferior de presentar FA y bradiarritmia, respectivamente. Además, la predisposición genética a la FA modificó significativamente la asociación del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA (p para la interacción = 0,017). La asociación inversa del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA fue más intensa aún en las personas con un menor riesgo genético de FA.

CONCLUSIONES Nuestros resultados indican que un patrón del sueño saludable se asocia a un menor riesgo de FA y de bradiarritmia, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales, y que la asociación con la FA es modificada por la susceptibilidad genética. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1197-1207) © 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

^a Department of Epidemiology, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, New Orleans, Louisiana, Estados Unidos; ^b Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Guangdong, Guangzhou, China; ^c Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing, China; ^d Department of Nutritional Sciences, The Pennsylvania State University, State College, Pennsylvania, Estados Unidos; ^e Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^f Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^g Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; y ^h Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

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 16 de abril de 2021; original revisado recibido el 14 de julio de 2021, aceptado el 19 de julio de 2021.

Las anomalías del ritmo cardíaco, caracterizadas por una frecuencia o un ritmo cardíaco anormales, se asocian a una considerable morbilidad, mortalidad y coste económico (1-3). Se prevé que la prevalencia de las arritmias cardíacas sea una amenaza cada vez mayor para la salud (4,5), debido en parte a la mejora de los tratamientos para otros trastornos cardíacos y a la mejora de la supervivencia. La fibrilación auricular, que es el tipo de arritmia cardíaca más frecuente, da lugar a un aumento significativo del riesgo de ictus y de insuficiencia cardíaca, y conlleva un incremento del riesgo de mortalidad a aproximadamente el doble (6-9). Otras formas de trastornos de la conducción, como las arritmias ventriculares y las bradiarritmias, pueden causar síncope y muerte súbita cardíaca (10-12). Dado que la fibrilación auricular es con frecuencia asintomática (13,14) y es probable que con frecuencia no se detecte clínicamente (15), podría subestimarse notablemente el riesgo posterior atribuido (16). Al tratarse de un trastorno en una fase temprana, las arritmias cardíacas pueden conducir a complicaciones con peligro para la vida si no se tratan. Por consiguiente, la prevención de las arritmias constituye una prioridad urgente para la salud pública. Excepto por los factores de estilo de vida identificados con anterioridad, como el consumo de alcohol (6,17), el tabaquismo (18), los niveles extremos de actividad física (19) y la obesidad (20,21), las evidencias que están apareciendo han mostrado una asociación de varias conductas del sueño, como la somnolencia diurna excesiva (22), la calidad del sueño (23), la duración del sueño (24,25) y el insomnio con las arritmias (26).

Es de destacar que diversas conductas del sueño tienen una intrincada relación entre ellas. En consecuencia, es importante evaluar los patrones del sueño globales que combinan estas diversas conductas del sueño, que podrían estar relacionados con la salud humana o el riesgo de enfermedad de un modo concertado. Sin embargo, la mayoría de los estudios previos se han centrado tan solo en factores del sueño específicos (22,25). Recientemente hemos generado un patrón del sueño saludable en el que se incorporaron 5 conductas del sueño diferentes en el *UK Biobank*, y lo hemos reproducido en una cohorte grande independiente (27,28). Basándonos en la evidencia previa, planteamos la hipótesis de que el patrón del sueño saludable, que incorpora múltiples conductas del sueño ideales, podría asociarse a un menor riesgo de arritmias cardíacas. Además, las arritmias se ven afectadas por factores tanto ambientales como genéticos (29,30); sin embargo, continúa sin haberse determinado si la predisposición genética interacciona con el patrón del sueño saludable en relación con el riesgo de arritmias.

El objetivo del presente estudio fue analizar de forma prospectiva las asociaciones entre el patrón del sueño saludable recientemente elaborado y el riesgo de arritmias,

incluidas las de fibrilación/flutter (aleteo) auricular (FA), arritmias ventriculares y bradiarritmia, en un total de 403.187 participantes del *UK Biobank*. También investigamos la posible interacción y asociación conjunta del patrón del sueño saludable y la susceptibilidad genética con las arritmias incidentes.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. El *UK Biobank* es un gran estudio de cohorte prospectivo que contiene información de salud e información genética detallada de medio millón de participantes del Reino Unido. El diseño detallado del estudio se ha descrito ya anteriormente en otra publicación (31). De forma resumida, se reclutó a alrededor de medio millón de participantes en diversos lugares de Inglaterra, Escocia y Gales en el período de 2006-2010. Los participantes proporcionaron una amplia gama de informaciones relativas a la salud, a través de cuestionarios en pantallas táctiles, mediciones físicas y muestras biológicas. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el servicio nacional de ética de investigación del *National Health Service* (Ref: 11/NW/0382) y por el consejo de ética de la investigación interno de la *Tulane University* (2018-1872).

Para el presente análisis, excluimos a los participantes con FA, arritmias ventriculares o bradiarritmia ($n = 9295$) en la situación inicial, así como a aquellos en los que faltaba información sobre la conducta del sueño ($n = 91.810$), con lo que quedó un total de 403.187 participantes para el análisis principal. En el análisis de la susceptibilidad genética, incluimos tan solo a 358.600 participantes de ascendencia europea y con datos de genotipo completos.

EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS DEL SUEÑO. Se recogió información sobre las conductas del sueño a través del cuestionario en pantallas táctiles. El cronotipo se evaluó mediante la siguiente pregunta: ¿Cómo se considera usted: 1) claramente una persona “de la mañana”; 2) más una persona “de la mañana” que una persona “de la tarde/noche”; 3) más una persona “de la tarde/noche” que una persona “de la mañana”; 4) claramente una persona “de la tarde/noche”. La información sobre la duración del sueño se registró mediante el número de horas de sueño en cada 24 horas (incluidas las siestas). Los síntomas de insomnio se obtuvieron mediante la siguiente pregunta: ¿Tiene dificultades para dormirse por la noche o se despierta en mitad de la noche? Se proporcionaron varias opciones de respuesta para ella: 1) nunca/rara vez; 2) a veces y 3) habitualmente. Por lo que respecta a los ronquidos, se planteó la siguiente pregunta: ¿Se queja su pareja o un familiar cercano o amigo de sus ronquidos? Las respuestas posi-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación/flutter (aleteo) auricular

GRS = puntuación de riesgo genético

GWAS = estudio de asociación de genoma completo

IMC = índice de masa corporal

MET = equivalente metabólico

SNV = variación de nucleótido único

bles fueron: 1) sí o 2) no. Para la somnolencia diurna se preguntó lo siguiente: ¿Qué probabilidad hay de que se adormezca o se quede dormido de día, sin pretenderlo (por ejemplo, mientras trabaja, lee o conduce)? Las opciones de respuesta proporcionadas fueron: 1) nunca/rara vez; 2) a veces; 3) a menudo y 4) siempre.

Se elaboró una puntuación índice para el patrón del sueño saludable que incluía 5 aspectos de conductas del sueño: cronotipo, duración del sueño, insomnio, ronquidos y somnolencia diurna excesiva (27,28). Los factores del sueño saludables se definieron como un cronotipo temprano (“de la mañana” o “más de la mañana que de la tarde/noche”); una duración del sueño de 7-8 h/día; síntomas de insomnio declarados nunca/rara vez o a veces; ausencia de ronquidos referidos por el participante; y ausencia de somnolencia diurna excesiva (“nunca/rara vez” o “a veces”). A cada uno de los factores del sueño se le atribuyó un código de 1 si se cumplía el criterio saludable y de 0 si no era así. La puntuación índice para el patrón del sueño saludable se obtuvo sumando los 5 factores del sueño. Una puntuación más alta indica un patrón del sueño más saludable. También lo clasificamos como “patrón del sueño saludable” (puntuación del sueño saludable ≥ 4), “patrón del sueño intermedio” ($2 \leq$ puntuación del sueño saludable ≤ 3) o “patrón del sueño poco saludable” (puntuación del sueño saludable ≤ 1).

EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN. Los criterios de valoración principales fueron la FA, las arritmias ventriculares y la bradiarritmia, con un seguimiento hasta marzo de 2020. Los eventos incidentes de FA, arritmias ventriculares y bradiarritmia se clasificaron mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades-10^a edición para los trastornos indicados como diagnóstico principal, diagnóstico secundario o causa de la muerte para un contacto médico vinculado. Se utilizaron también los códigos de procedimientos pertinentes para cada subgrupo de arritmia y la información aportada por el propio participante para definir los criterios de valoración. Se presenta una definición detallada de la enfermedad en la [tabla 1 del Suplemento](#). Los ingresos hospitalarios se identificaron a través de la vinculación con los *Health Episode Statistics Records* (Inglaterra y Gales) y los *Scottish Morbidity Records* (Escocia). La fecha y la causa de la muerte se obtuvieron a partir de los certificados de defunción del *National Health Service Information Centre* para los participantes de Inglaterra y Gales y del *NHS Central Register Scotland* para los participantes de Escocia. Por lo que respecta a los trastornos médicos notificados por los propios participantes, si el participante no estaba seguro del tipo de enfermedad, la describía al entrevistador (personal de enfermería formado al respecto) y, en caso necesario, a un médico, que intentaba ubicarlo en el árbol de códigos de enfermedad.

DATOS DE GENOTIPOS. La determinación del genotipo, la imputación y el control de calidad de los datos genéticos corrieron a cargo del equipo del *UK Biobank*. Puede consultarse una información detallada en otra publicación (32). Se identificó un total de 134 variaciones de nucleótido único (SNV) (anteriormente SNP) independientes que se asocian a la FA en el metanálisis más reciente de un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) (29). La información de las 134 SNV independientes se presenta en la [tabla 2 del suplemento](#). La puntuación de riesgo genético (GRS) de la FA se calculó con el método ponderado: $GRS = (\beta_1 \times SNV_1 + \beta_2 \times SNV_2 + \dots + \beta_{134} \times SNV_{134}) \times (134 / \text{suma de los coeficientes } \beta)$. A cada SNV se le asignó el código 0, 1 o 2 según el número de alelos de riesgo. El coeficiente β se obtuvo a partir del metanálisis de GWAS publicado (29). El GRS de la FA en el presente análisis va de 84,6 a 147. Una puntuación superior indica una mayor predisposición genética a la FA. Determinamos si los participantes tenían un riesgo genético bajo, intermedio o alto de FA en función de la distribución en terciles de la GRS de FA.

EVALUACIÓN DE OTRAS COVARIABLES. Se obtuvieron datos de parámetros demográficos y de conductas de estilo de vida en la situación inicial mediante un cuestionario en pantalla táctil. Se determinó el índice de deprivación de Townsend (según el código postal del participante; las puntuaciones más altas indican un mayor grado de deprivación). El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. El consumo de alcohol y el tabaquismo se determinaron mediante el cuestionario en pantalla táctil. La actividad física se reflejó en el total de equivalentes metabólicos (MET) min/semana (33). Las horas de sedentarismo se cuantificaron sumando el tiempo empleado en ver la televisión, usar un ordenador (fuera del trabajo) y conducir. Se utilizó una puntuación de dieta saludable adaptada, con permiso de la guía de la AHA (34). Por lo que respecta a la presión arterial sistólica y la glucemia, se promediaron los valores obtenidos en 2 determinaciones automáticas repetidas (Omron 705 IT; OMRON Healthcare Europe BV). Pueden consultarse *online* los métodos detallados utilizados (35).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. El tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha de reclutamiento hasta la fecha del diagnóstico de cada criterio de valoración, la fecha de la muerte o el último seguimiento conocido, lo que sucediera antes. Las características iniciales de los participantes en el estudio se resumieron para las diversas puntuaciones del sueño saludable en forma de media \pm DE o mediana (RIC) para las variables continuas y de n (%) para las variables discretas. Dado el bajo número de participantes con puntuaciones del sueño saludable de 0 y 1, combinamos estos dos grupos en 1 categoría. Examinamos la

forma de la asociación de la puntuación índice continua para el patrón del sueño saludable con el riesgo de cada uno de los criterios de valoración (FA, arritmias ventriculares y bradiarritmias) utilizando un análisis de *splines* cúbicos restringido (36). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales para calcular los valores de HR y de IC 95% de los eventos incidentes de FA, arritmias ventriculares y bradiarritmia asociados al patrón del sueño saludable, respectivamente. Se verificó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales creando una variable dependiente del tiempo y no se observó ninguna violación del supuesto. Los modelos de regresión de Cox se ajustaron respecto a la edad, el origen étnico y el sexo en el modelo 1. En el modelo 2, introdujimos también un ajuste respecto al centro de evaluación, el índice de privación de Townsend, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la puntuación de dieta saludable, los niveles de actividad física total y las horas de sedentarismo. En el modelo 3 se utilizó un ajuste adicional para la presión arterial sistólica, la glucosa en suero, el colesterol alto, el uso de medicación antihipertensiva, los medicamentos para la diabetes y la GRS para la FA. Para los análisis de

cada uno de los factores individuales del sueño, incluimos simultáneamente los 5 factores del sueño en el modelo. Realizamos análisis estratificados para los análisis principales y verificamos las posibles interacciones del patrón del sueño saludable con la edad, el sexo, el IMC, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la actividad física añadiendo un término de interacción multiplicativo entre la puntuación del sueño saludable y el posible modificador al modelo.

También realizamos varios análisis de sensibilidad. En primer lugar, los estudios previos sugerían que la obesidad podía ser un mediador en la relación entre las conductas del sueño y la enfermedad cardiovascular (37), por lo que introdujimos un ajuste adicional respecto al IMC en los análisis de sensibilidad. En segundo lugar, teniendo en cuenta que las medicaciones para dormir y algunas enfermedades pueden inducir arritmias, excluimos a los participantes que tomaban medicaciones para dormir (n = 1652) y a los que tenían enfermedades cardiovasculares (n = 13.998), insuficiencia cardíaca (n = 1076) o patologías cardíacas estructurales (n = 11.298). En la tabla 3 del Suplemento se muestra una información deta-

TABLA 1. Características iniciales de 403.187 participantes en el UK Biobank según los quintiles de la puntuación del sueño saludable

	Puntuación del sueño saludable				
	0-1 (n = 9731)	2 (n = 45.377)	3 (n = 113.303)	4 (n = 148.293)	5 (n = 86.483)
Edad, años	56,5 ± 7,7	56,6 ± 7,8	56,6 ± 8,0	56,3 ± 8,1	56,1 ± 8,3
Hombres	4704 (48,3)	21.320 (47,0)	54.240 (47,9)	67.573 (45,6)	31.693 (36,7)
Blancos	8702 (89,8)	41.025 (90,7)	102.955 (91,1)	134.853 (91,2)	79.085 (91,7)
Índice de privación de Townsend	-0,6 ± 3,4	-1,0 ± 3,2	-1,3 ± 3,1	-1,5 ± 3,0	-1,6 ± 2,9
IMC, kg/m ²	30,0 ± 5,8	28,7 ± 5,2	27,8 ± 4,8	27,1 ± 4,5	26,2 ± 4,2
PAS, mm Hg	138,5 ± 17,6	138,5 ± 17,7	138,4 ± 18,1	137,7 ± 18,2	136,5 ± 18,3
PAD, mm Hg	83,5 ± 10,0	83 ± 9,9	82,7 ± 9,8	82,1 ± 9,8	81,2 ± 9,7
Glucosa, mmol/l	5,3 ± 1,7	5,2 ± 1,2	5,1 ± 1,2	5,1 ± 1,1	5,0 ± 0,9
Puntuación de dieta saludable	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2,2 ± 0,9
Actividad física, MET (min/semana)	2411,6 ± 2524,1	2493 ± 2442,0	2605,4 ± 2466,8	2685,2 ± 2452,3	2812,8 ± 2471,7
Horas de sedentarismo, h/d	5,2 ± 2,6	4,9 ± 2,5	4,6 ± 2,4	4,4 ± 2,3	4,0 ± 2,2
Tabaquismo					
Nunca ha fumado	4160 (42,9)	21.215 (46,9)	58.041 (51,4)	82.687 (55,9)	53.816 (62,4)
Exfumador	3788 (39,0)	17.274 (38,2)	41.208 (36,5)	51.141 (34,6)	26.639 (30,9)
Fumador actual	1757 (18,1)	6745 (14,9)	13.684 (12,1)	14.042 (9,5)	5821 (6,8)
Consumo de alcohol					
Cada día o casi cada día	1997 (20,5)	9888 (21,8)	24.721 (21,8)	30.992 (20,9)	15.601 (18,1)
3-4 veces/sem	1853 (19,1)	9718 (21,4)	26.477 (23,4)	36.012 (24,3)	20.702 (24,0)
1-2 veces/sem	2322 (23,9)	11.302 (24,9)	28.820 (25,5)	39.054 (26,4)	23.530 (27,2)
1-3 veces/mes	1164 (12,0)	5093 (11,2)	12.351 (10,9)	15.940 (10,8)	9973 (11,5)
Tan solo en ocasiones especiales	1416 (14,6)	5657 (12,5)	12.458 (11,0)	15.526 (10,5)	9742 (11,3)
Nunca	974 (10,0)	3686 (8,1)	8408 (7,4)	10.709 (7,2)	6898 (8,0)
Hipertensión	5774 (59,4)	25.286 (55,8)	60.200 (53,2)	74.287 (50,1)	39.753 (46,0)
Diabetes tipo 2	594 (6,1)	1762 (3,9)	3151 (2,8)	3076 (2,1)	1296 (1,5)
Colesterol elevado	1765 (18,1)	6831 (15,1)	14.834 (13,1)	16.750 (11,3)	8061 (9,3)
ECV (IM o ictus)	659 (6,8)	2224 (4,9)	4412 (3,9)	4580 (3,1)	2123 (2,5)
Insuficiencia cardíaca	62 (0,6)	181 (0,4)	314 (0,3)	364 (0,3)	155 (0,2)
Cardiopatías estructurales	416 (4,3)	1555 (3,4)	3405 (3,0)	3897 (2,6)	2025 (2,3)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%), salvo que se indique lo contrario.
IMC = índice de masa corporal; ECV = enfermedad cardiovascular; PAD = presión arterial diastólica; IM = infarto de miocardio; PAS = presión arterial sistólica.

llada de estos trastornos/enfermedades que motivaron la exclusión. En tercer lugar, para evitar la causalidad inversa, excluimos a los participantes que presentaron arritmias en un período de seguimiento de 2 años. Por último, elaboramos un modelo de riesgos con subdistribución de Fine-Gray para tener en cuenta el riesgo competidor de muerte.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc). Todos los valores de *p* fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* < 0,05.

RESULTADOS

En los 403.187 participantes en el estudio documentamos un total de 11.724 eventos incidentes de FA, 1725 eventos incidentes de arritmias ventriculares y 4349 eventos incidentes de bradiarritmia durante una mediana de 11 años de seguimiento. Las características iniciales de los participantes en el estudio según la puntuación índice del patrón del sueño saludable se muestran en la **tabla 1**. Un total de 86.483 (21,4%) participantes presentaron una puntuación del sueño saludable igual a 5. Las mujeres y los no fumadores tienen una mayor probabilidad de presentar un patrón del sueño más saludable. Los participantes con patrones del sueño más saludables mostraron también una privación sustancialmente

menor; un IMC inferior; una mayor actividad física; un menor sedentarismo; y una menor probabilidad de presentar hipertensión, diabetes tipo 2 o colesterol alto.

La asociación entre la puntuación índice del patrón del sueño saludable y el riesgo de arritmias se muestra en la **tabla 2**. La puntuación índice del patrón del sueño saludable presentó una asociación inversa con el riesgo de FA y con el riesgo de bradiarritmia (*p* < 0,0001 en ambos casos). Tras introducir un ajuste respecto a edad, raza, sexo, centro de evaluación, índice de privación de Townsend y factores de estilo de vida, cada unidad de aumento de la puntuación del sueño saludable se asociaba a una HR de 0,91 (IC del 95%: 0,90-0,93) para la FA y de 0,90 (IC del 95%: 0,87-0,92) para la bradiarritmia (**tabla 2**, modelo 2). Las asociaciones mostraron una ligera atenuación pero continuaron siendo significativas tras introducir un ajuste adicional para la presión arterial sistólica, la glucosa, el colesterol alto, las medicaciones antihipertensivas, los medicamentos para la diabetes y la GRS para la FA (**tabla 2**, modelo 3). La asociación entre la puntuación índice del patrón del sueño saludable y las arritmias ventriculares fue significativa en el modelo con ajuste para la edad, la raza y el sexo, pero se atenuó hasta dejar de ser significativa con un ajuste para otras covariables adicionales (*p* > 0,05 en los modelos 2-3). En comparación con los participantes con una puntuación del sueño saludable de 0-1, la HR con ajuste multivariante

TABLA 2. Asociaciones entre la puntuación del sueño saludable y la arritmia incidente en 403.187 participantes en el UK Biobank

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p
FA						
Puntuación del sueño saludable	0,89 (0,88-0,91)	< 0,001	0,91 (0,90-0,93)	< 0,001	0,93 (0,91-0,95)	< 0,001
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,80 (0,72-0,89)	< 0,001	0,83 (0,74-0,93)	< 0,001	0,86 (0,76-0,96)	0,008
3	0,72 (0,65-0,80)	< 0,001	0,75 (0,68-0,84)	< 0,001	0,79 (0,71-0,88)	< 0,001
4	0,62 (0,56-0,69)	< 0,001	0,67 (0,60-0,74)	< 0,001	0,72 (0,65-0,80)	< 0,001
5	0,60 (0,54-0,67)	< 0,001	0,66 (0,59-0,74)	< 0,001	0,71 (0,64-0,80)	< 0,001
Arritmias ventriculares						
Puntuación del sueño saludable	0,92 (0,88-0,96)	< 0,001	0,95 (0,91-1,00)	0,05	0,98 (0,93-1,03)	0,44
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,92 (0,69-1,23)	0,58	0,93 (0,69-1,25)	0,62	1,00 (0,74-1,38)	0,96
3	0,78 (0,59-1,03)	0,08	0,83 (0,63-1,11)	0,21	0,94 (0,70-1,26)	0,67
4	0,72 (0,55-0,95)	0,02	0,80 (0,61-1,06)	0,12	0,91 (0,68-1,22)	0,54
5	0,71 (0,53-0,94)	0,02	0,81 (0,60-1,08)	0,15	0,94 (0,69-1,28)	0,71
Bradiarritmia						
Puntuación del sueño saludable	0,89 (0,86-0,91)	< 0,001	0,90 (0,87-0,92)	< 0,001	0,91 (0,88-0,94)	< 0,001
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,79 (0,67-0,95)	0,011	0,84 (0,70-1,01)	0,067	0,83 (0,69-1,00)	0,045
3	0,72 (0,61-0,85)	< 0,001	0,76 (0,64-0,91)	0,002	0,76 (0,64-0,91)	0,002
4	0,63 (0,53-0,74)	< 0,001	0,68 (0,57-0,80)	< 0,001	0,69 (0,58-0,82)	< 0,001
5	0,57 (0,48-0,68)	< 0,001	0,62 (0,52-0,74)	< 0,001	0,65 (0,54-0,77)	< 0,001

Modelo 1: edad, raza y sexo. Modelo 2: Modelo 1 + centro, índice de privación de Townsend, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable. Modelo 3: Modelo 2 + presión arterial sistólica, glucosa, colesterol elevado, medicación antihipertensiva, medicamentos para la diabetes y GRS para la FA.

FA = fibrilación/flutter (aleteo) auricular; IC = intervalo de confianza; GRS = puntuación de riesgo genético; HR = hazard ratio.

para los que tenían una puntuación del sueño de 5 fue de 0,71 (IC del 95%: 0,64-0,80) para la FA, de 0,94 (IC del 95%: 0,69-1,28) para las arritmias ventriculares y de 0,65 (IC del 95%: 0,54-0,77) para las bradiarritmias, respectivamente. En los análisis de sensibilidad con un ajuste para el IMC, la relación entre el patrón del sueño saludable y las arritmias mostró una ligera atenuación, pero continuó siendo estadísticamente significativa (tabla 4 del Suplemento). Tras la exclusión de los participantes que tomaban medicamentos para dormir y de los que tenían cardiopatías (patología cardíaca estructural, infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca) no hubo ningún cambio sustancial en las asociaciones (tabla 5 del Suplemento). Al excluir los casos incidentes que se produjeron en los 2 primeros años de seguimiento se observaron resultados similares, lo cual aportaba una evidencia en contra de la existencia de una causalidad inversa (tabla 6 del Suplemento). Con el empleo del modelo de riesgos con subdistribución de Fine-Gray se generaron resultados similares (tabla 7 del Suplemento). En los análisis de la relación dosis-respuesta, las asociaciones de la puntuación índice de los patrones del sueño saludables con la FA y con la bradiarritmia fueron lineales (figura 1) (p para la linealidad < 0,0001 en ambos casos).

Las asociaciones de cada componente binario (bajo riesgo frente a alto riesgo) del patrón del sueño saludable y del riesgo de cada subtipo de arritmia se presentan en la tabla 3. La duración del sueño de 7-8 h/d, la ausencia de insomnio frecuente y la ausencia de somnolencia diurna frecuente se asociaron de manera independiente a un riesgo un 8%, 12% y 19% inferior de FA, respectivamente, y a un riesgo un 15%, 13% y 21% inferior de bradiarritmia, respectivamente (tabla 3, modelo 3).

Las relaciones entre la puntuación índice del patrón del sueño saludable y el riesgo de cada uno de los criterios de valoración fueron, en general, similares en los diversos subgrupos definidos según la edad (< 60 o ≥ 60 años), en los hombres y las mujeres, en las diversas categorías del IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad) así como según el tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador o fumador actual), el consumo de alcohol (nunca, ≤ 2 bebidas/semana o > 2 bebidas/semana) o la actividad física (< 600 MET, 600-3000 MET, ≥ 3000 MET) (figura 2).

Observamos que la predisposición genética a la FA modificaba de forma significativa la asociación del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA (p para la interacción = 0,017) (ilustración central, tabla 8 del Suplemento). La asociación inversa del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA fue más intensa aún en las personas con un menor riesgo genético de FA. La asociación conjunta del patrón del sueño saludable y de la GRS para la FA con el riesgo de FA se muestra en la figura 1 del Suplemento. En comparación con los participantes con un patrón del sueño poco saludable y un riesgo genético alto de FA, los que tenían un riesgo genético bajo de FA y un patrón del sueño saludable mostraron un riesgo de FA casi un 50% inferior (HR: 0,54; IC del 95%: 0,42-0,69).

DISCUSIÓN

En esta gran cohorte prospectiva, observamos que el patrón del sueño saludable se asoció significativamente a un menor riesgo de FA y de bradiarritmia, pero no de arritmias ventriculares. En comparación con las personas con una puntuación de sueño saludable de 0-1, las que tenían una puntuación de sueño saludable de 5 tu-

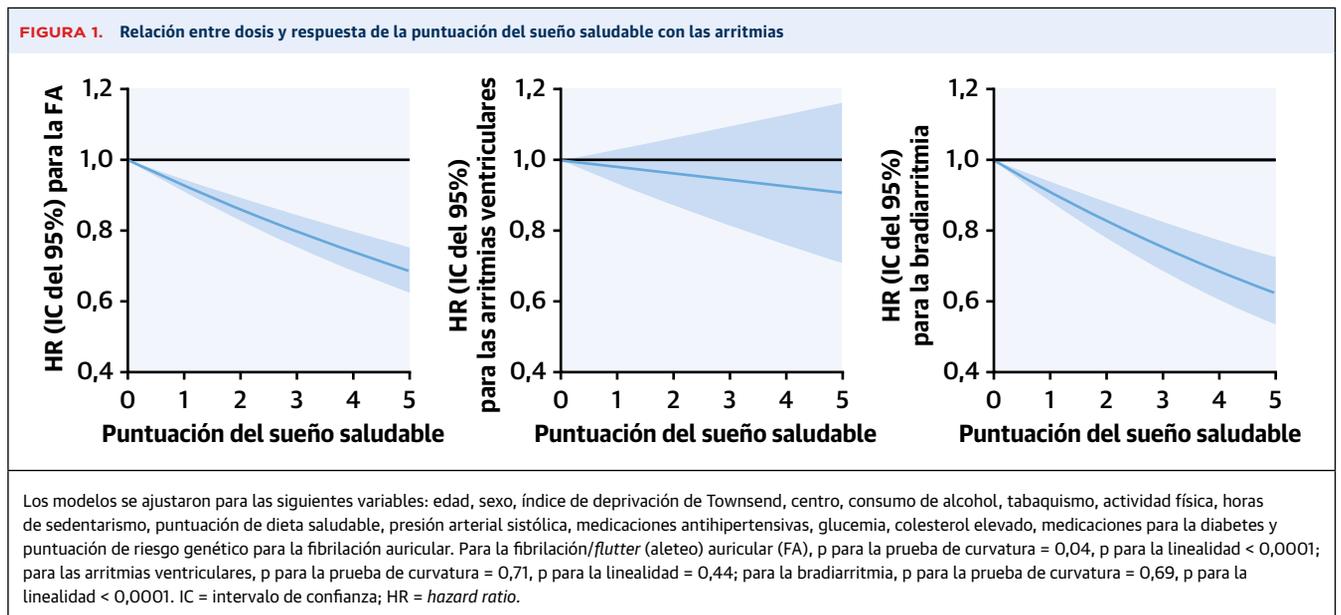


TABLA 3. Valores de HR para las arritmias según cada uno de los factores del sueño saludable en 403.187 participantes en el UK Biobank

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p
FA						
Cronotipo temprano	0,94 (0,91-0,98)	0,002	0,97 (0,93-1,00)	0,075	0,96 (0,92-1,00)	0,059
Sueño 7-8 h/d	0,88 (0,84-0,91)	< 0,001	0,90 (0,87-0,94)	< 0,001	0,92 (0,89-0,96)	< 0,001
Sin insomnio frecuente	0,84 (0,81-0,88)	< 0,001	0,86 (0,82-0,89)	< 0,001	0,88 (0,84-0,92)	< 0,001
Sin ronquidos según lo indicado por el participante	0,96 (0,92-0,99)	0,017	0,96 (0,93-1,00)	0,052	0,99 (0,95-1,02)	0,440
Sin somnolencia diurna frecuente	0,78 (0,71-0,85)	< 0,001	0,81 (0,74-0,88)	< 0,001	0,81 (0,74-0,89)	< 0,001
Arritmias ventriculares						
Cronotipo temprano	0,90 (0,82-0,99)	0,032	0,95 (0,86-1,05)	0,290	0,94 (0,85-1,05)	0,280
Sueño 7-8 h/d	0,89 (0,80-0,98)	0,020	0,95 (0,86-1,05)	0,300	0,98 (0,88-1,10)	0,770
Sin insomnio frecuente	0,87 (0,78-0,96)	0,008	0,89 (0,80-0,99)	0,040	0,92 (0,82-1,02)	0,120
Sin ronquidos según lo indicado por el participante	1,06 (0,96-1,17)	0,220	1,07 (0,97-1,18)	0,190	1,10 (0,99-1,22)	0,080
Sin somnolencia diurna frecuente	0,84 (0,65-1,08)	0,170	0,90 (0,70-1,16)	0,430	0,97 (0,74-1,27)	0,820
Bradiarritmia						
Cronotipo temprano	1,00 (0,94-1,07)	0,940	1,01 (0,95-1,07)	0,800	1,00 (0,94-1,07)	0,940
Sueño 7-8 h/día	0,79 (0,74-0,84)	< 0,001	0,82 (0,77-0,87)	< 0,001	0,85 (0,80-0,91)	< 0,001
Sin insomnio frecuente	0,87 (0,81-0,93)	< 0,001	0,88 (0,82-0,94)	< 0,001	0,87 (0,82-0,94)	< 0,001
Sin ronquidos según lo indicado por el participante	0,95 (0,89-1,01)	0,091	0,94 (0,88-1,00)	0,050	0,97 (0,91-1,04)	0,360
Sin somnolencia diurna frecuente	0,76 (0,66-0,88)	< 0,001	0,79 (0,68-0,92)	0,002	0,79 (0,68-0,92)	0,003

Cada uno de los componentes se introdujo en el modelo como variable binaria: cumple o no cumple el criterio saludable. Los 5 componentes individuales se incluyeron en el modelo de forma simultánea. Modelo 1: edad, raza, sexo. Modelo 2: Modelo 1 + centro de evaluación, índice de privación de Townsend, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable. Modelo 3: Modelo 2 + presión arterial sistólica, glucosa, colesterol elevado, medicación antihipertensiva, medicamentos para la diabetes y GRS para la FA.

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

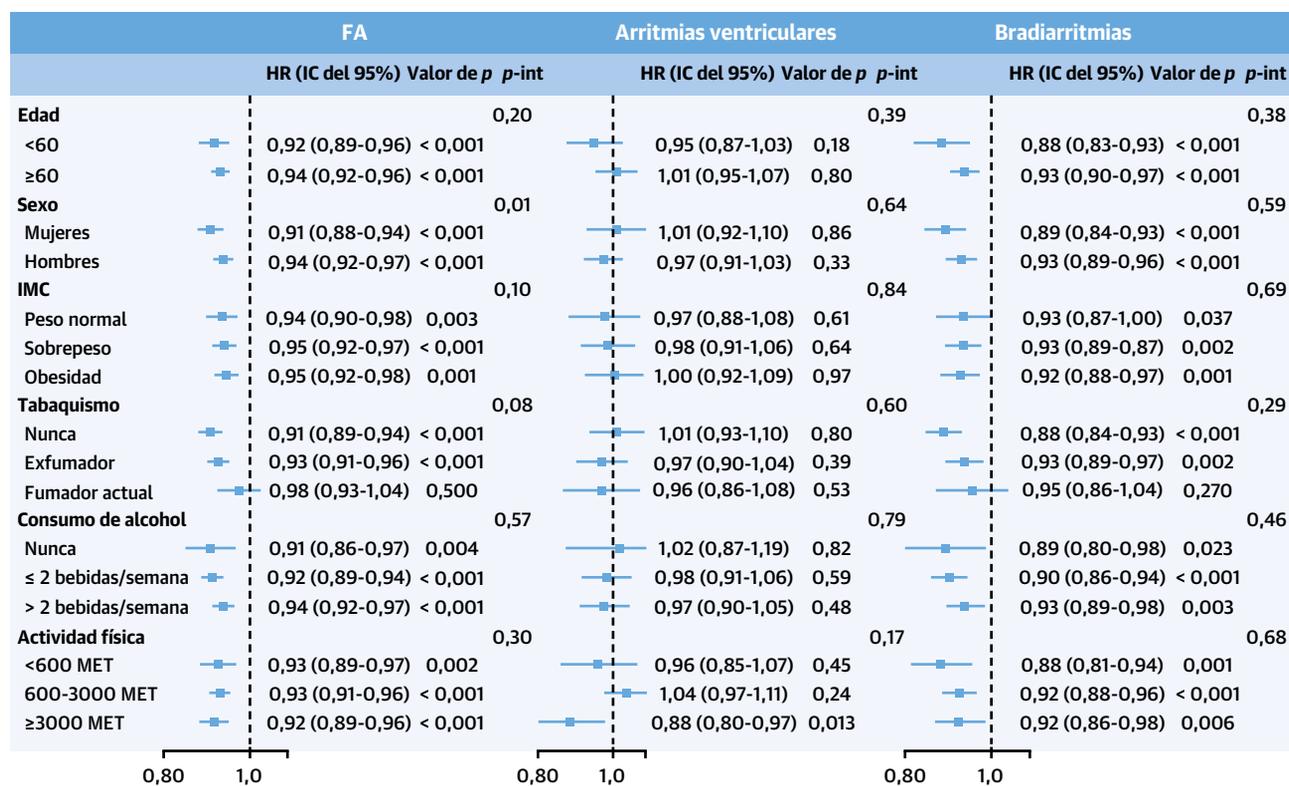
vieron un riesgo un 29% y un 35% inferior de presentar FA y bradiarritmia, respectivamente. La duración del sueño adecuada (7-8 h/d), la ausencia de insomnio frecuente y la ausencia de somnolencia diurna frecuente fueron todos ellos factores asociados de manera independiente a un menor riesgo de FA y de bradiarritmia.

Nuestros resultados están respaldados por varios estudios previos que han evaluado las relaciones de cada una de las conductas del sueño con las arritmias, en los que una duración del sueño breve o prolongada (24,25), el insomnio (26) y la somnolencia diurna excesiva (22) se asociaron a un aumento del riesgo de arritmias cardíacas, incluida la FA, las arritmias ventriculares y la bradiarritmia. Aunque los ronquidos se han asociado a la insuficiencia cardíaca y a las enfermedades cardiovasculares (38,39), no observamos ninguna asociación significativa con las arritmias, lo cual es coherente con lo indicado por la mayoría de estudios epidemiológicos previos (25,40). Además, los ronquidos determinados según lo indicado por los participantes son tan solo un indicador indirecto de una apnea obstructiva del sueño. Es posible que no podamos detectar un efecto pequeño o moderado de este tipo de la apnea obstructiva del sueño en las arritmias debido a errores de clasificación. Serán necesarios nuevos estudios con mediciones exactas para explorar con mayor detalle una relación de este tipo. La asociación nula entre el patrón del sueño saludable y el

riesgo de arritmias ventriculares podría explicarse por el número relativamente bajo de casos, que puede limitar el poder estadístico para detectar una asociación. Además, los casos no captados y los posibles errores de clasificación en los criterios de valoración pueden contribuir también a producir el resultado nulo.

En nuestro estudio se han examinado, por primera vez, de manera exhaustiva los patrones del sueño globales en relación con el riesgo de arritmias cardíacas, incluida la FA, las arritmias ventriculares y la bradiarritmia. Anteriormente hemos observado que la adherencia a un patrón del sueño saludable se asoció a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y de insuficiencia cardíaca (27,28). Las arritmias cardíacas se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, en especial de ictus y de insuficiencia cardíaca. El presente análisis es coherente con nuestros resultados anteriores y amplía lo indicado por estudios publicados al aportar una evidencia indicativa de las asociaciones protectoras de un patrón del sueño saludable con los factores de riesgo clínicos para las enfermedades cardiovasculares en una etapa temprana. Los resultados del presente estudio, junto con nuestros trabajos anteriores, resaltan la importancia de mejorar las conductas generales del sueño para la prevención de la enfermedad cardiovascular en una etapa temprana en las poblaciones de alto riesgo. Nuestros resultados respaldan el posible uso de intervencio-

FIGURA 2. Valores de HR con ajuste multivariante para las arritmias en los subgrupos



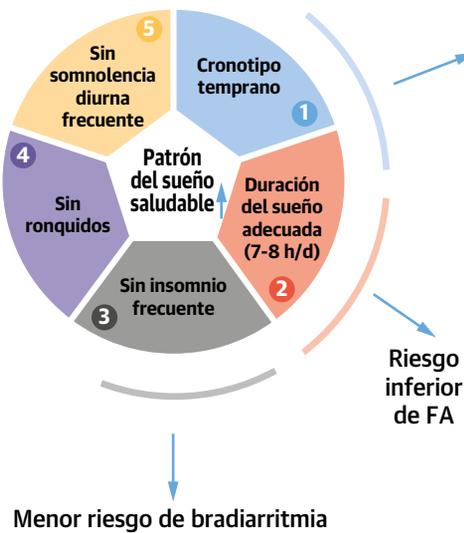
Se realizó un análisis estratificado según los subgrupos de cada covariable. Los modelos se ajustaron para las siguientes variables: edad, sexo, índice de deprivación de Townsend, centro, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable, presión arterial sistólica, medicaciones antihipertensivas, glucemia, colesterol elevado, medicaciones para la diabetes y puntuación de riesgo genético para la fibrilación auricular. Se incluyó en el modelo el término de interacción de la puntuación del sueño saludable con cada posible factor modificador. FA = fibrilación/flutter (aleteo) auricular; IMC = índice de masa corporal; MET = equivalente metabólico. Otras abreviaturas como en la figura 1.

nes destinadas a mejorar múltiples conductas del sueño para la prevención de las arritmias y del riesgo de enfermedad cardiovascular en general.

Es interesante señalar que observamos una interacción moderada entre la puntuación del sueño saludable y la predisposición genética en cuanto al riesgo de FA. La asociación protectora observada de un patrón del sueño saludable en relación con la enfermedad es más evidente en las personas con un menor riesgo genético de FA. Este resultado, que es coherente con lo indicado por estudios previos sobre la interacción entre genes y entorno (41,42), sugiere que los factores de estilo de vida saludables y el menor riesgo genético pueden reducir conjuntamente el riesgo de enfermedad. Las manifestaciones de los trastornos clínicos suelen verse menos afectadas por los factores de estilo de vida y ambientales cuando el riesgo genético es más dominante, como ocurre en las enfermedades monogénicas. Nosotros partimos del supuesto de que cuando el riesgo genético era bajo, el riesgo de enfermedad era más probable que fuera acentuado

por los patrones del sueño anormales (en otras palabras, que el riesgo de enfermedad era más probable que fuera atenuado por un patrón del sueño saludable). Es de destacar que, aunque se observa una interacción significativa, las asociaciones favorables de un patrón del sueño saludable con una reducción del riesgo se observaron en todos los subgrupos de predisposición genética alta, intermedia y baja.

Hay varios posibles mecanismos que podrían explicar las asociaciones observadas entre el patrón del sueño saludable y la reducción del riesgo de arritmias. Se ha observado que la deprivación del sueño puede alterar el equilibrio de los estímulos simpáticos y vagales del sistema nervioso autónomo (43,44), lo cual se ha asociado con la inducción de arritmias sostenidas. Además, hay una amplia variedad de alteraciones metabólicas, como los perfiles lipídicos, la inflamación vascular, el metabolismo de la glucosa y el estrés oxidativo, que pueden explicar también la relación observada entre las conductas del sueño y las arritmias cardíacas (45-47). Dado que hay

ILUSTRACIÓN CENTRAL Patrón del sueño saludable y riesgo de arritmias incidentes

Arritmias ventriculares (asociación no significativa)

Asociación entre el patrón del sueño saludable y la FA por terciles de la GRS para la FA		HR (IC del 95%)	
GRS para la FA baja	Sueño saludable	0,59	(0,47-0,73)
	Sueño intermedio	0,65	(0,53-0,81)
	Sueño poco saludable	ref	
GRS para la FA intermedia	Sueño saludable	0,70	(0,58-0,85)
	Sueño intermedio	0,82	(0,68-0,99)
	Sueño poco saludable	ref	
GRS para la FA alta	Sueño saludable	0,81	(0,69-0,95)
	Sueño intermedio	0,91	(0,77-1,06)
	Sueño poco saludable	ref	

p para la interacción = 0,017

Li, X. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(12):1197-1207.

Análisis estratificado según los terciles de la GRS para la FA. Los modelos se ajustaron para las siguientes variables: edad, raza, sexo, centro de evaluación, índice de deprivación de Townsend, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable, presión arterial sistólica, glucosa, colesterol elevado, medicaciones antihipertensivas y medicaciones para la diabetes.

FA = fibrilación/flutter (aletteo) auricular; IC = intervalo de confianza; GRS = puntuación de riesgo genético; HR = hazard ratio.

diversas conductas del sueño que afectan a la aparición de arritmias cardíacas a través de vías diferentes y complementarias, no es de extrañar que sus asociaciones con las arritmias muestren un carácter aditivo cuando se analizan conjuntamente en el patrón del sueño, tal como se observó en nuestro estudio.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer análisis prospectivo grande en el que se examina la asociación de la adherencia a un patrón del sueño saludable general con el riesgo de arritmias. Este patrón del sueño saludable integra 5 aspectos de conductas del sueño, consistentes en el cronotipo, la duración del sueño, el insomnio, los ronquidos y la somnolencia diurna excesiva. Las conductas del sueño presentan correlaciones intrincadas; el cambio en un factor conduce generalmente a cambios en los demás factores del sueño. Por consiguiente, es crucial evaluar las conductas globales del sueño. Otros puntos fuertes de nuestro estudio son el gran tamaño muestral y el diseño prospectivo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, las conductas del sueño se evaluaron a través de un cuestionario respondido por los propios participantes. El sesgo de recuerdo y los errores de clasificación eran, pues, inevita-

bles. Por ejemplo, en estudios previos se observó que la duración del sueño declarada por el propio sujeto sobervaloraba la duración real del sueño medida de manera objetiva (48). En segundo lugar, las conductas se registraron solamente en la situación inicial. En tercer lugar, es probable que una cantidad sustancial de casos de arritmia no fueran detectados. La relación entre el patrón del sueño saludable y el riesgo de arritmias podría haberse infravalorado. Así pues, es necesario resaltar la importancia de prevenir las arritmias mediante la adherencia a unos patrones del sueño saludables. En cuarto lugar, es inevitable que pueda haber factores de confusión residuales no medidos o desconocidos. En quinto lugar, la GRS para la FA se obtuvo a partir de un gran metanálisis de GWAS, que incluía a los participantes en el *UK Biobank*. Así pues, esto puede plantear un problema de sobreajuste. Por último, dado el carácter observacional del estudio, no podemos determinar la causalidad entre las conductas del sueño y el riesgo de arritmias cardíacas.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que la adherencia a un patrón del sueño saludable se asocia a un menor riesgo de

FA y de bradiarritmia, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales y de la predisposición genética. Dado que las arritmias cardíacas son un factor de riesgo de una “etapa temprana” para las enfermedades cardiovasculares y son potencialmente reversibles, nuestros resultados resaltan la especial importancia de mejorar las arritmias cardíacas mediante la adherencia a un patrón del sueño saludable en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

DISPONIBILIDAD DE DATOS. Pueden enviarse al *UK Biobank* solicitudes de acceso al conjunto de datos por parte de investigadores cualificados con formación respecto a los protocolos de confidencialidad de sujetos humanos.

AGRADECIMIENTOS. Los autores agradecen a los participantes en el *UK Biobank* su participación y contribución en la investigación.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El estudio se ha realizado con el empleo del *UK Biobank Resource* dentro de la Solicitud 29256. El estudio contó con el apoyo de subvenciones del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (HL071981, HL034594, HL126024), el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (DK115679, DK091718, DK100383), el *Fogarty International Center* (TW010790) y los *Tulane Research Centers of Excellence Awards*. El Dr. Li recibió una beca de formación predoctoral de la *American Heart*

Association (19PRE34380036). 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 Lu Qi, Department of Epidemiology, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, 1440 Canal Street, Suite 1724, New Orleans, Louisiana 70112, Estados Unidos. Correo electrónico: lqi1@tulane.edu. Twitter: @XiangL9.

PERSPECTIVAS

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

Un patrón del sueño saludable reduce el riesgo de FA y de bradiarritmia, con independencia de los demás factores de riesgo. La asociación entre los patrones del sueño y el riesgo de FA es más pronunciada en los individuos con un menor riesgo genético de aparición de FA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios a largo plazo para evaluar la repercusión de la adherencia a un patrón del sueño saludable en otros resultados cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:837-847.
2. Freeman JV, Wang Y, Akar J, Desai N, Krumholz H. National trends in atrial fibrillation hospitalization, readmission, and mortality for Medicare beneficiaries, 1999-2013. *Circulation*. 2017;135:1227-1239.
3. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147.
6. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:427-436.
7. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1353-1359.
8. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229-234.
9. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8:1040-1047.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e6-e75.
11. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:213-228.
12. Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:311.
13. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224-227.
14. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2:125-131.
15. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696-1701.
16. Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:185-189.
17. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281-289.

18. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160-1166.
19. La GA, Hein H. Can intensive exercise harm the heart? *Circulation*. 2014;130:992-1002.
20. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-2477.
21. Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: The Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J*. 2015;170:770-777.e5.
22. Full KM, Lutsey PL, Norby FL, et al. Association between excessive daytime sleepiness and measures of supraventricular arrhythmia burden: evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Sleep Breath*. 2020;24:1223-1227.
23. Kwon Y, Gharib SA, Biggs ML, et al. Association of sleep characteristics with atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2015;70:873-879.
24. Khawaja O, Sarwar A, Albert CM, Gaziano JM, Djoussé L. Sleep duration and risk of atrial fibrillation (from the Physicians' Health Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:547-551.
25. Song Q, Liu X, Hu W, et al. Long sleep duration is an independent risk factor for incident atrial fibrillation in a Chinese population: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:3679.
26. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48:964-972.
27. Fan M, Sun D, Zhou T, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants. *Eur Heart J*. 2020;41:1182-1189.
28. Li X, Xue Q, Wang M, et al. Adherence to a healthy sleep pattern and incident heart failure: a prospective study of 408 802 UK Biobank Participants. *Circulation*. 2021;143:97-99.
29. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, et al. Multiethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2018:1-9.
30. Gallagher C, Middeldorp ME, Hendriks JM, Lau DH, Sanders P. Lifestyle as a risk factor for atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13: 263-272.
31. Sudlow G, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12:e1001779.
32. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. Genome-wide genetic data on ~500,000 UK Biobank participants. *bioRxiv*. 2017.
33. Cassidy S, Chau JY, Catt M, Bauman A, Trenell MI. Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233,110 adults from the UK Biobank; the behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2016;6:e010038.
34. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.
35. Fry D, Almond R, Moffat S, Gordon M, Singh P. UK Biobank Biomarker Project - companion document to accompany serum biomarker data. Version 1.0. November 3, 2019. Accessed July 27, 2021. https://kirov.psymc.cf.ac.uk/BiochemicalL_markers/BB%20document_serum_biochemistry.pdf
36. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. 1989;8:551-561.
37. Nedeltcheva AV, Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:293-298.
38. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Self-reported sleep duration, napping, and incident heart failure: prospective associations in the British Regional Heart Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1845-1850.
39. Li D, Liu D, Wang X, He D. Self-reported habitual snoring and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2014;235:189-195.
40. Lin G-M, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, et al. Association of sleep apnea and snoring with incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2015;182:49-57.
41. Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study. *Circulation*. 2018;137(24):2583-2591. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432>
42. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012;367:1387-1396.
43. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol*. 2005;98:2024-2032.
44. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6: e005947.
45. Qi L. MicroRNAs and other mechanisms underlying the relation between sleep patterns and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41:2502.
46. Sanja J, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117:2270-2278.
47. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-2464.
48. Jackson CL, Patel SR, Jackson WB 2nd, Lutsey PL, Redline S. Agreement between self-reported and objectively measured sleep duration among white, black, Hispanic, and Chinese adults in the United States: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*. 2018;41:zsy057.

PALABRAS CLAVE arritmias cardíacas, estudio de cohorte, riesgo genético, patrón del sueño

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

COMENTARIO EDITORIAL

Patrones de sueño y riesgo de arritmias: ¿debería desvelarnos esta asociación?



Juan Cruz López Díez

Juan Cruz López Díez, MD, Nicolás Vecchio, MD, Claudio Militello, MD

Los trastornos del sueño en la actualidad son el foco de múltiples estudios clínicos. Gracias a estas investigaciones, se ha logrado establecer una relación clara entre calidad del sueño y distintos aspectos de la salud física, mental y emocional.(1)

Es bien conocido el impacto que distintos trastornos del sueño, como el insomnio, la narcolepsia o la apnea obstructiva del sueño tienen sobre la calidad de vida (2,3). Además presentan una relación directa con el riesgo de padecer obesidad (4), trastornos de ansiedad (5) y ciertas enfermedades cardiovasculares (6,7). Por todo esto, estudios recientes han relacionado la calidad del sueño, su duración, el insomnio o la hipersomnia diurna con el aumento de la incidencia de arritmias cardíacas. (8-12)

En este sentido, resulta de especial interés el trabajo de Li y cols. (13). Los autores desarrollaron un score de valoración de calidad de sueño a partir de interrelacionar 5 tipos de conductas del sueño, asociando un bajo puntaje (peor calidad de sueño) con mayor riesgo de padecer arritmias cardíacas. Los datos para la inclusión de pacientes fueron obtenidos de la base de datos del UK Biobank (14), un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo entre los años 2006 y 2017, que incluyó más de 500.000 participantes de entre 40 y 70 años en quienes se realizó una evaluación exhaustiva de múltiples aspectos vinculados a la salud. De los cuestionarios respondidos se obtuvieron 5 preguntas sobre calidad del sueño en base a cronotipo, duración, insomnio, ronquidos, y somnolencia diurna. Se excluyeron aquellos participantes que tuvieran algún tipo de arritmia previamente. Estos datos fueron cruzados con los registros de atención médica y certificados de defunción emitidos hasta marzo del 2020 para determinar la incidencia de arritmias en esa población. Se consignaron tres categorías de eventos arrítmicos: 1) Fibrilación/flutter auricular, 2) bradiarritmias y 3) arritmias ventriculares. En las dos primeras se encontró una asociación estadísticamente significativa con patrones de sueño alterados.

La asociación entre mala calidad de sueño y fibrilación/flutter auricular o bradiarritmias se ajustó según variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y genotipo, manteniéndose su significancia estadística.

Sin embargo, el diseño del estudio debilita los resultados obtenidos. En primer lugar el utilizar el ICD-10 (International Classification of Diseases) hizo que la definición de los tipos de arritmia fuera muy amplia, sin poder consignarse, entre otras cosas, tipo y tiempo de evolución de la fibrilación auricular, clase y gravedad de las bradiarritmias, así como el tipo de arritmias ventriculares. Debemos consignar además que la falta de un registro y seguimiento propio, de variables clínicas asociadas, y más importante aún, la frágil asociación temporal entre el score y el evento, otorgan un valor relativo a los resultados. Asimismo, tal como mencionan los autores, las conductas del sueño solo fueron evaluadas al enrolamiento, sin conocer su evolución en el tiempo o el estado clínico y calidad del sueño al momento de presentar el episodio arrítmico. Además, debido a que el ajuste estadístico se realizó sobre los datos iniciales y no al momento de presentar la arritmia, los participantes podrían haber desarrollado primero algún factor de riesgo, como por ejemplo, hipertensión arterial y luego presentar el episodio.

Lo cierto es que un peor puntaje de calidad de sueño posiblemente se relacione con eventos arrítmicos a largo plazo. El score utilizado está basado en diversos trastornos que ya han demostrado estar asociados significativamente con arritmias cardíacas y enfermedad cardiovascular, (15-17) por lo que la sumatoria de ellos debería tener los mismos resultados. Previamente los autores publicaron dos trabajos sobre la asociación del mismo score con enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardíaca. (18,19) Esto podría sugerir que la incidencia de arritmias cardíacas se relaciona con peor calidad de sueño indirectamente a través del deterioro de la salud cardiovascular.

Finalmente, los autores encontraron que el efecto cardioprotector de un patrón de sueño saludable es más evidente en aquellos pacientes que presentan una carga genética favorable. (13) Esto sugiere que, al igual que en otras patologías, la incidencia de arritmias cardíacas es multifactorial, dependiendo del estilo de vida, los modificadores ambientales y la carga genética.

Cabe destacar que los autores han aportado un nuevo score, con un análisis estadístico sólido sobre una base de datos y registros médicos extensos. Los resultados de este estudio aportan una conclusión preliminar y abren la puerta para la elaboración y el análisis de nuevas hipótesis.

A no dormirse en los laureles ya que se necesitan estudios dirigidos que confirmen estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Holland V, Dement W, Raynal D. Polysomnography responding to a need for improving communication. Presented at annual meeting of Sleep Research Society. Jacson Hole, Wyoming, 1974.
- Zhang HS, Mai YB, Li WD, et al. Sleep quality and health service utilization in Chinese general population: a cross-sectional study in Dongguan, China. *Sleep Med*. 2016;27-28:9-14.
- Yeung C, Doran D, Hammond S, Hopman W, Redfearn D, Simpson C, Abdollah H, Baranchuk A. Extended Cardiac Monitoring in Patients With Severe Sleep Apnea and No History of Atrial Fibrillation (The Reveal XT-SA Study). *Am J Cardiol* 2018 Dec 1;122(11):1885-1889
- Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med*. 2014;15(12):1456-1462.
- Grandner MA. Sleep, health, and society. *Sleep Med Clin*. 2020;15(2):319-340.
- Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005947.
- Hsieh CG, Martin JL. Short Sleep, Insomnia, and Cardiovascular Disease. *Curr Sleep Med Rep*. 2019 Dec;5(4):234-242. doi: 10.1007/s40675-019-00157-8. Epub 2019 Nov 29. PMID: 33344144; PMCID: PMC7747467.
- Kwon Y, Gharib SA, Biggs ML, et al. Association of sleep characteristics with atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2015;70:873-879.
- Song Q, Liu X, Hu W, et al. Long sleep duration is an independent risk factor for incident atrial fibrillation in a Chinese population: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:3679.
- Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48:964-972.
- Full KM, Lutsey PL, Norby FL, et al. Association between excessive daytime sleepiness and measures of supraventricular arrhythmia burden: evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Sleep Breath*. 2020;24:1223-1227.
- Martí-Almor J, Jiménez-López J, Casteigt B, Conejos J, Valles E, Farré N, Flor MF. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Feb 20;23(3):20.
- Li X, Zhou T, Ma H, Huang T, Gao X, Manson JE, Qi L. Healthy Sleep Patterns and Risk of Incident Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 21; 78(12):1197-1207.
- Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12:e1001779.
- Kato M, Yamamoto K. Sleep Disorder and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. 2021 Jul;17(3):369-376
- Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, Agostoni P; Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure members. Heart failure and sleep disorders. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jul;13(7):389-403.
- Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*. 2017 Aug;152(2): 435-444.
- Fan M, Sun D, Zhou T, Heianza Y, Lv J, Li L, Qi L. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385292 UK biobank participants. *Eur Heart J*. 2020 Mar 14;41(11):1182-1189.
- Li X, Xue Q, Wang M, Zhou T, Ma H, Heianza Y, Qi L. Adherence to a Healthy Sleep Pattern and Incident Heart Failure: A Prospective Study of 408 802 UK Biobank Participants. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):97-99.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Revascularización miocárdica percutánea en pacientes con IAMCEST y presentación tardía



Frédéric Bouisset, MD,^{a,*} Edouard Gerbaud, MD, PHD,^{b,*} Vincent Bataille, PHD,^{a,c} Pierre Coste, MD, PHD,^b Etienne Puymirat, MD, PHD,^d Loic Belle, MD, PHD,^e Clément Delmas, MD,^a Guillaume Cayla, MD, PHD,^f Pascal Motreff, MD, PHD,^g Gilles Lemesle, MD, PHD,^h Nadia Aissaoui, MD, PHD,ⁱ Didier Blanchard, MD,^j François Schiele, MD, PHD,^k Tabassome Simon, MD, PHD,^l Nicolas Danchin, MD, PHD,^d Jean Ferrières, MD, PHD,^a en nombre de los investigadores del FAST-MI

RESUMEN

ANTECEDENTES El tratamiento óptimo de los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y una presentación tardía (> 12 horas después del inicio de los síntomas) continúa siendo objeto de controversia.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue describir las características, las tendencias a lo largo del tiempo y la repercusión de la revascularización en una población amplia de pacientes con IAMCEST y presentación tardía.

MÉTODOS Los autores analizaron los datos de 3 estudios observacionales de ámbito nacional del programa FAST-MI (*French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction*; registro francés del infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST), llevados a cabo a lo largo de un período de 1 mes en los años 2005, 2010 y 2015. Se clasificó como pacientes de presentación tardía a los que acudieron entre 12 y 48 horas después del inicio de los síntomas.

RESULTADOS Se incluyó a un total de 6273 pacientes con IAMCEST en las 3 cohortes, de los cuales 1169 (18,6%) fueron pacientes con una presentación tardía. Tras la exclusión de los pacientes tratados con fibrinólisis y los pacientes que fallecieron en un plazo de 2 días tras el ingreso, se analizó a un total de 1077 pacientes, de los cuales 729 (67,7%) fueron revascularizados en un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital. A los 30 días de seguimiento, la tasa de mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en los pacientes con presentación tardía revascularizados (2,1% frente a 7,2%; $p < 0,001$). Tras una mediana de seguimiento de 58 meses, la tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 30,4 (IC del 95%: 25,7-35,9) por 1000 pacientes-año en el grupo de pacientes con presentación tardía revascularizados frente a 78,7 (IC del 95%: 67,2-92,3) por 1000 pacientes-año en el grupo de pacientes con presentación tardía no revascularizados ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, la revascularización de los pacientes con IAMCEST y presentación tardía mostró una asociación independiente con una reducción significativa de la frecuencia de la mortalidad durante el período de seguimiento (HR: 0,65 [IC del 95%: 0,50-0,84]; $p = 0,001$).

CONCLUSIONES La revascularización coronaria en los pacientes con IAMCEST y presentación tardía se asocia a un mejor resultado clínico tanto a corto como a largo plazo. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1291-1305) © 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

^a Department of Cardiology, Toulouse Rangueil University Hospital, UMR 1295 INSERM, Toulouse, Francia; ^b Cardiology Intensive Care Unit and Interventional Cardiology, Hôpital Cardiologique du Haut Lévêque, Pessac, Francia; ^c Association pour la Diffusion de la Médecine de Prévention, Toulouse, Francia; ^d Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Department of Cardiology, Université Paris-Descartes, INSERM U-970, París, Francia; ^e Department of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

ECG = electrocardiograma

IAM = infarto agudo de miocardio

IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST

ICP = intervención coronaria percutánea

Una parte sustancial de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) continúan acudiendo de forma tardía tras el inicio de los síntomas (es decir, retraso atribuible al paciente de > 12 horas) (1-3), y constituyen una población que plantea un verdadero reto. De hecho, la presentación tardía se asocia a resultados clínicos adversos importantes (3-5). La guía de la *American College of Cardiology Foundation* y la *American Heart Association* afirma que la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria es un tratamiento razonable en los pacientes con IAMCEST si hay signos clínicos y/o electrocardiográficos (ECG) de una isquemia persistente entre 12 y 24 horas después del inicio de los síntomas (clase de la recomendación: IIa, nivel de la evidencia: B) (6). De forma análoga, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda considerar la posible conveniencia de una estrategia de ICP primaria sistemática en los pacientes que acuden tardíamente (12-48 horas) después del inicio de los síntomas (clase de la recomendación: IIa, nivel de la evidencia: B) (7). Sin embargo, continúa existiendo una controversia respecto al efecto beneficioso de la ICP tardía, en especial en los pacientes con un IAMCEST y una presentación tardía que acuden en un plazo de entre 12 y 48 horas, para los que se dispone de pocos datos (8-13). En consecuencia, no existe un consenso real respecto a si la ICP aporta también o no un beneficio en los pacientes que acuden > 12 horas después del inicio de los síntomas si no hay signos clínicos y/o electrocardiográficos de una isquemia persistente. El objetivo del presente estudio fue evaluar los resultados a largo plazo en pacientes con un IAMCEST y una presentación tardía por lo que respecta al uso de la revascularización en 3 estudios secuenciales de ámbito nacional realizados en Francia entre los años 2005 y 2015.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Se llevaron a cabo tres registros de ámbito nacional en Francia a lo largo de un período

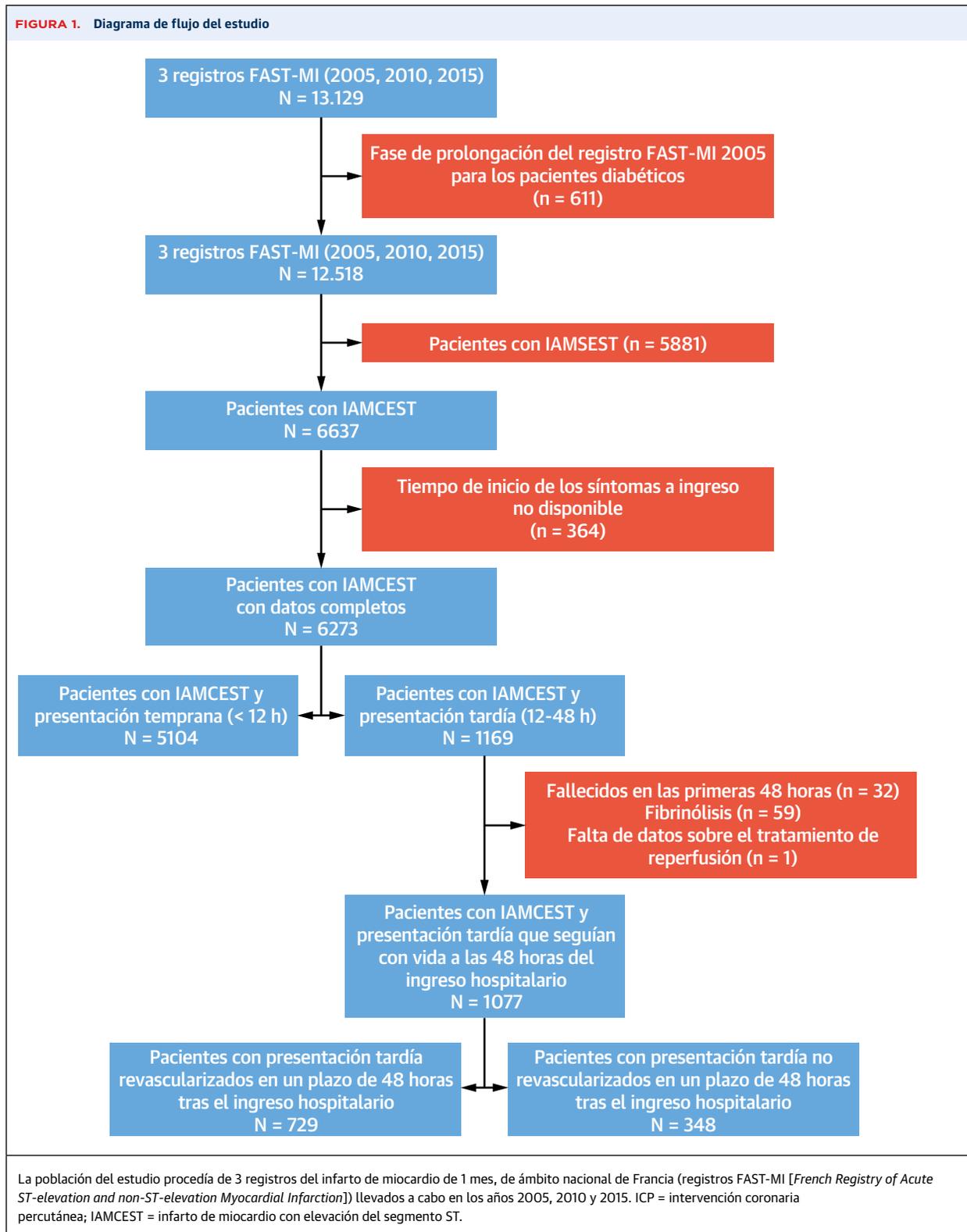
de 1 mes, con 5 años de separación entre ellos, dentro de un período de 10 años (2005-2015): FAST-MI (*French Registry of Acute ST-Elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction*) 2005 (NCT00673036) (14), FAST-MI 2010 (NCT01237418) (15) y FAST-MI 2015 (NCT02566200) (16) (Apéndice del Suplemento). Los métodos empleados para llevar a cabo estos registros se han presentado de forma detallada con anterioridad (14-18). De forma resumida, sus objetivos principales fueron evaluar las características, el tratamiento y los resultados obtenidos en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), según lo observado en la práctica clínica habitual, a nivel de todo el país.

En los 3 registros se incluyó de forma consecutiva a los pacientes con IAMCEST ingresados en unidades de cuidados intensivos cardiovasculares (ICIC) en un plazo de 48 horas tras el inicio de los síntomas, a lo largo de un período especificado de 1 mes (octubre a diciembre de 2005, 2010 y 2015). El IAM se definió por el aumento de las concentraciones de biomarcadores cardíacos (troponinas, CK o CK-MB) junto con la presencia de síntomas o alteraciones del ECG compatibles. Los pacientes que fallecieron poco después del ingreso y para los que no se dispuso de determinaciones de los marcadores cardíacos fueron incluidos si presentaban signos o síntomas asociados a alteraciones características del segmento ST. Se incluyó a un total de 13.129 pacientes en los 3 estudios. Se excluyó del análisis a los pacientes diabéticos incluidos en la fase de prolongación del FAST-MI de 2005 (n = 611) y para el presente análisis se tuvieron en cuenta solamente los pacientes con IAMCEST (n = 6637). Tras la exclusión de los pacientes en los que no se disponía del parámetro de “tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso” (n = 364), se evaluó a un total de 6273 pacientes con IAMCEST. El análisis se centró en la revascularización de los pacientes con una presentación tardía y se llevó a cabo tras la exclusión de los pacientes tratados con fibrinólisis (n = 59), los pacientes para los que no se disponía de datos acerca de la reperusión (n = 1) y los pacientes fallecidos en un plazo de 2 días tras el ingreso en el hospital (n = 32), con objeto de descartar el sesgo del período de inmortalidad. Se presenta un diagrama de flujo detallado en la **figura 1**.

Cardiology, Centre hospitalier Annecy Genevois, Epagny Metz-Tessy, Francia; ^f Centre Hospitalier Universitaire Nîmes, Université de Montpellier, Nîmes, Francia; ^g Department of Cardiology, University Hospital of Clermont-Ferrand, UMR 6284 Auvergne University, Clermont-Ferrand, Francia; ^h Department of Cardiology, Lille Regional University Hospital, Lille, Francia; ⁱ Department of Critical Care, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, Francia; ^j Clinique St Gatien, Tours, Francia; ^k University Hospital Jean Minjot, Department of Cardiology, Besançon, Francia; y el ^l AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Department of Clinical Pharmacology and Unité de Recherche Clinique, Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris 06), INSERM U-698, Paris, Francia. *Los Drs. Bouisset y Gerbaud contribuyeron por igual en este trabajo y comparten la primera autoría.

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 mayo de 2021; original revisado recibido el 28 de junio de 2021, aceptado el 19 de julio de 2021.



El estudio se llevó a cabo cumpliendo lo indicado en las guías de buenas prácticas clínicas y en la reglamentación en vigor en Francia. El registro de 2005 fue examina-

do y aprobado por el Comité de Protección de los Sujetos Humanos (CPP) en la Investigación Médica del Hospital Universitario Saint Antoine de París; el registro de 2010

fue examinado y aprobado por el CPP del Hospital Universitario Saint Louis de París; y el protocolo del registro de 2015 fue examinado y aprobado por el CPP del Hospital Universitario Saint Louis de París, Ile de France IV. La obtención y conservación de los archivos de datos fue autorizada por la *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*. Se obtuvo el consentimiento por escrito para los tres estudios.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS. Los datos relativos a las características iniciales, incluidos los parámetros demográficos, y los de antecedentes patológicos y características del ECG inicial, se obtuvieron según se ha descrito en publicaciones anteriores (14-18). Se registró el retraso atribuible al paciente, es decir, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera llamada o primer contacto médico, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCIC y el tiempo entre la primera llamada o contacto médico y la ICP primaria (incluido el ingreso directo desde el exterior al laboratorio de hemodinámica o el traslado indirecto al laboratorio de hemodinámica). A continuación, los pacientes con IAMCEST fueron clasificados en los grupos de presentación temprana (es decir, un tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCIC de ≤ 12 horas) o presentación tardía (es decir, un tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCIC de > 12 horas y ≤ 48 horas). Se registró la información sobre el uso y el tipo de terapia de reperfusión (ICP primaria o fibrinólisis) en los pacientes con IAMCEST, el uso de procedimientos cardíacos (coronariografía, ICP, balón de contrapulsación intraaórtico [BCIA] y otros dispositivos cardíacos) y el uso de ventilación mecánica a lo largo de todo el período de estancia en el hospital. El tratamiento de reperfusión se definió como el uso de fibrinólisis intravenosa (antes de la llegada al hospital o en el ingreso hospitalario) o el intento de ICP primaria, es decir, una coronariografía con intención de practicar una ICP. Se registró el uso de medicaciones administradas en el contexto prehospitalario, en las primeras 48 horas y al alta del hospital. Se obtuvo también información sobre otras variables adicionales, como los antecedentes previos de ICP, cirugía de bypass arterial coronario (CABG), insuficiencia renal crónica, datos analíticos (proteína C reactiva) o fracción de eyección ventricular izquierda. Se determinaron también las complicaciones clínicas al ingreso o durante el período de la hospitalización inicial, así como el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) generales. Los pacientes fueron asignados al grupo de "revascularización" si se les había practicado una ICP o una CABG en un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital. Los parámetros de seguimiento, incluida la tasa de mortalidad a 30 días, la recidiva del IAM, la mortalidad por cualquier causa, la hospitalización por cualquier causa, la hospitalización de

causa cardiovascular, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la hemorragia, se centralizaron en la Sociedad Francesa de Cardiología.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios fueron la recidiva del IAM, el ictus y la hemorragia (clasificados según los criterios TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*]) (19).

Los datos de seguimiento fueron recogidos anualmente por técnicos de investigación de la Sociedad Francesa de Cardiología (SFC) con el empleo del siguiente procedimiento secuencial:

1. Consulta a las oficinas del registro de los lugares de nacimiento de los pacientes para obtener los certificados de defunción.
2. Contacto con los médicos generales y/o los cardiólogos de los pacientes.
3. Contacto con los pacientes o sus familiares. En muchos casos, la comunicación escrita fue seguida de una entrevista telefónica con el paciente o con su familia.
4. Consulta de la base de datos nacional de Francia, que incluye un registro de todas las muertes que se producen en la población francesa (RNIPP: *Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques*).

Para cada evento notificado que motivó una hospitalización o la muerte del paciente, se obtuvieron los informes de alta hospitalaria, que fueron analizados como mínimo por 1 médico del equipo de investigación. Todos los casos de eventos cardiovasculares fueron examinados de forma centralizada por un mínimo de 1 médico. Los casos en los que el diagnóstico final no era claro o era discutible fueron examinados por un comité de eventos críticos formado por 3 médicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los datos de variables continuas se expresaron en forma de media \pm DE cuando tenían una distribución normal, y en forma de mediana (rango intercuartílico [RIC]) si no era así. Los datos de variables discretas se presentaron en forma de número y porcentaje. Las comparaciones de grupos se realizaron con pruebas de t de Student o análisis de la varianza para las variables continuas, y con la prueba de X^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables discretas.

Se calcularon las tasas de incidencia de las complicaciones aparecidas durante la hospitalización y durante el seguimiento. Las tasas de incidencia de los criterios de valoración durante el período de seguimiento se expresan en forma de número por 1000 pacientes-año. Se comparó la frecuencia de las complicaciones en los pacientes con una presentación tardía con la de los pacientes con una presentación temprana, y también la de los pacientes con presentación tardía tratados con revascularización con la de los pacientes con presentación tardía no revas-

cularizados, con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox tras un ajuste respecto a la edad y el año de inclusión en el registro. Los análisis de la supervivencia se realizaron con el método de Kaplan-Meier. En la subpoblación de pacientes con una presentación tardía, se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox retrógrada escalonada para identificar los factores que tenían una asociación independiente con la mortalidad durante el seguimiento, teniendo en cuenta las variables que se observó que tenían una relación con la mortalidad con un valor de $p < 0,15$ en los análisis univariantes. La significación estadística se definió por un valor de $p < 0,05$ para todas las pruebas utilizadas. Se elaboró un análisis con emparejamiento mediante puntuación de propensión para comparar a los pacientes con presentación tardía revascularizados con los no revascularizados con unas características similares, con objeto de determinar la repercusión que tenía la revascularización en la población de pacientes con una presentación tardía. Los análisis relativos a la repercusión de la revascularización miocárdica se realizaron fijando un T0 a las 48 horas. Todos los parámetros estadísticos se calcularon con el programa informático de estadística Stata versión 14 (StataCorp).

RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Se incluyó a un total de 6273 pacientes con IAMCEST para los que se dispuso de datos completos en la agrupación de los 3 registros FAST-MI (1943 pacientes en el FAST-IM de 2005, 2274 en el FAST-IM de 2010 y 2346 en el FAST-MI de 2015). De ellos, 1169 (18,6%) acudieron tarde (es decir, > 12 horas después del inicio de los síntomas) y fueron clasificados como pacientes con *presentación tardía*. La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI fue de 3,5 horas (RIC: 2,3-5,7 horas) en la población de pacientes con una presentación temprana en comparación con 20,2 horas (RIC: 15,4-27,9 horas) en la población de pacientes con una presentación tardía ($p < 0,001$). La mediana de seguimiento global fue de 59 meses (RIC: 40-110 meses). Entre el año 2005 y el 2015, la proporción de pacientes con presentación tardía en el conjunto de la población con IAMCEST se redujo del 22,7% al 16,1% ($p < 0,001$) (figura 1 del Suplemento).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN LA PRESENTACIÓN INICIAL. Los pacientes con una presentación tardía fueron con más frecuencia mujeres (30,8% frente a 25,2%; $p < 0,001$) y tuvieron una edad significativamente superior ($65,2 \pm 14,8$ años frente a $62,6 \pm 14,1$ años; $p < 0,001$) en comparación con los pacientes con una presentación temprana. La prevalencia de la diabetes y la hipertensión fue mayor en la población con

presentación tardía (21,3% frente a 15,5% y 53,2% frente a 46,1%, respectivamente; $p < 0,001$ en ambos casos). El antecedente de insuficiencia cardíaca fue más frecuente en los pacientes con una presentación tardía (5,0% frente a 2,5%; $p < 0,001$). En cambio, el antecedente de un IAM previo o una ICP previa fueron significativamente menos comunes en los pacientes con una presentación tardía (9,4% frente a 12,3% y 8,1% frente a 11,4%, respectivamente; $p < 0,001$). Al ingreso, el dolor torácico fue típico con menor frecuencia en los pacientes con una presentación tardía (78,5% frente a 87,5%; $p < 0,001$). En los pacientes con una presentación tardía fue menos frecuente el ingreso a través de una UCI móvil (56,3% frente a 78,9%; $p < 0,001$) y fue más común el ingreso a través del servicio de emergencias médicas (69,2% frente a 43,9%; $p < 0,001$). En la **tabla 1** se presenta una descripción de las características de los pacientes en función del tiempo de presentación, y en la **tabla 1 del Suplemento** se muestra una comparación de las características de los pacientes con una presentación tardía en función de su año de ingreso. Las características relacionadas de manera independiente con una presentación tardía que se identificaron en el análisis multivariante fueron las siguientes: edad, diabetes, dolor torácico atípico, insuficiencia cardíaca previa e ingreso a través del servicio de emergencias médicas antes del ingreso en cardiología; se presentan detalladamente en la **tabla 2 del suplemento**.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES. En los pacientes con una presentación tardía fue menos frecuente el uso de coronariografía (91,9% frente a 96,5%; $p < 0,001$) y, como resultado de ello, a estos pacientes se les practicaron menos ICP (76,8% frente a 86,5%; $p < 0,001$). Cuando se realizó una ICP en esta población, el resultado final en la coronariografía no fue tan bueno como en los pacientes con una presentación temprana, de tal manera que se obtuvo un flujo de grado TIMI 2/3 tras la ICP en un 80,4% de los pacientes con presentación tardía frente al 88,5% de los pacientes con presentación temprana ($p < 0,001$). Al alta, la prescripción de ácido acetilsalicílico, inhibidores de P2Y₁₂ y estatinas fue significativamente menor en los pacientes con una presentación tardía. No se observaron diferencias por lo que respecta a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)/antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA) o los betabloqueantes, mientras que la prescripción de diuréticos fue significativamente mayor en los pacientes con una presentación tardía (24,3% frente a 19,9%; $p < 0,001$). En la **tabla 1** se presenta una descripción detallada del tratamiento de los pacientes en función de su tiempo de presentación.

COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON UNA PRESENTACIÓN TARDÍA REVASCULARIZADOS FRENTE A LOS NO REVASCULARIZADOS. Tras la exclusión de los

TABLA 1. Comparación de las características y del tratamiento de los pacientes con una presentación temprana y con una presentación tardía				
	Todos los pacientes (N = 6273)	Pacientes con una presentación temprana (n = 5104)	Pacientes con una presentación tardía (n = 1169)	Valor de p
Parámetros demográficos				
Edad, años	63,1 ± 14,3	62,6 ± 14,1	65,2 ± 14,8	< 0,001
Edad ≥ 75 años	1574 (25,1)	1203 (23,6)	371 (31,7)	< 0,001
Mujeres	1648 (26,3)	1288 (25,2)	360 (30,8)	< 0,001
Factores de riesgo				
Hipertensión	2967/6253 (47,5)	2346/5086 (46,1)	621/1167 (53,2)	< 0,001
Hipercolesterolemia	2511/6244 (40,2)	2023/5080 (39,8)	488/1164 (41,9)	0,187
Diabetes	1036/6242 (16,6)	789/5080 (15,5)	247/1162 (21,3)	< 0,001
Tabaquismo actual	2517/6120 (41,1)	2069/4974 (41,6)	448/1146 (39,1)	0,120
Antecedentes familiares de EC	1570/5928 (26,5)	1295/4822 (26,9)	275/1106 (24,9)	0,176
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1175/5860 (20,1)	948/4781 (19,8)	227/1079 (21,0)	0,370
Antecedentes y comorbilidades cardiovasculares				
IAM previo	730/6221 (11,7)	621/5061 (12,3)	109/1160 (9,4)	0,006
ICP previa	673/6237 (10,8)	579/5077 (11,4)	94/1160 (8,1)	0,001
Ictus/AIT previo	294/6258 (4,7)	225/5091 (4,4)	69/1167 (5,9)	0,030
Enfermedad arterial periférica	321/6253 (5,1)	248/5086 (4,9)	73/1167 (6,3)	0,054
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	184/6254 (2,9)	126/5087 (2,5)	58/1167 (5,0)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	185/6254 (3,0)	147/5087 (2,9)	38/1167 (3,3)	0,505
Insuficiencia respiratoria	226/6243 (3,6)	184/5077 (3,6)	42/1166 (3,6)	0,971
Antecedentes de cáncer	491/6243 (7,9)	383/5077 (7,5)	108/1166 (9,3)	0,049
Medicación antes del IAM				
Tratamiento antiagregante plaquetario	1392 (22,2)	1131 (22,2)	261 (22,3)	0,901
Estatina	1441 (23,0)	1168 (22,9)	273 (23,4)	0,731
Betabloqueante	1289 (20,6)	1042 (20,4)	247 (21,1)	0,586
Inhibidor de la ECA o ARA	1580 (25,2)	1245 (24,4)	335 (28,7)	0,002
Forma de presentación clínica				
PAS, mm Hg	132 ± 26 6068	132 ± 26 4931	135 ± 26 1137	< 0,001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	78 ± 18 6037	77 ± 18 4910	80 ± 19 1127	< 0,001
FEVI, %	50,1 ± 11,4 4625	50,4 ± 11,3 3716	49,0 ± 11,9 1127	0,002
IAM de cara anterior	2583/5865 (44,0)	2102/4793 (43,9)	481/1072 (44,9)	0,546
Dolor torácico típico	5335/6217 (85,8)	4432/5066 (87,5)	903/1151 (78,5)	< 0,001
Shock cardiogénico	100/6008 (1,7)	79/4889 (1,6)	21/1119 (1,9)	0,538
Puntuación de riesgo GRACE	144 ± 35 5851	143 ± 34 4749	147 ± 37 1102	0,003
Clase Killip > 2	284/6008 (4,7)	217/4889 (4,4)	67/1119 (6,0)	0,028
Parada cardíaca fuera del hospital	151/6051 (2,5)	138/4934 (2,8)	13/1117 (1,2)	0,002
PCR, mg/l	5 (3-13) 4556	5 (3-10) 3688	9 (4-30) 868	< 0,001
Intervalos de tiempo				
Tiempo desde el inicio hasta la primera llamada o contacto, h	1,3 (0,5-4,2) 6229	1,0 (0,5-2,4) 5076	13,5 (8,0-21,0) 1153	< 0,001
Tiempo desde la primera llamada o contacto hasta la UCI, h	2,2 (1,3-4,0) 6242	2,0 (1,3-3,2) 5089	4,8 (2,3-10,2) 1153	< 0,001
Tiempo desde el inicio hasta el ingreso en UCI, h	4,3 (2,5-9,0) 6273	3,5 (2,3-5,7) 5104	20,2 (15,4-27,9) 1169	< 0,001
Tiempo desde el inicio hasta la coronariografía, h	5,6 (3,0-18,9) 5816	4,4 (2,8-9,1) 4783	27,5 (18,0-45,8) 1033	< 0,001
Tiempo desde el inicio hasta el balón, h	5,8 (3,3-18,5) 5259	4,7 (3,0-9,5) 4364	26,5 (17,5-45,5) 895	< 0,001
Tiempo de puerta a balón, h	1,7 (0,7-6,7) 5227	1,4 (0,6-4,4) 4346	5,4 (1,9-24,5) 881	< 0,001
Tiempo desde el ingreso en UCI y la coronariografía, h	0,7 (0,3-7,6) 4988	0,6 (0,3-3,1) 4106	3,3 (0,7-22,1) 882	< 0,001
Tiempo de ingreso en UCI a balón, h	1,0 (0,5-7,0) 4561	0,8 (0,5-3,2) 3806	3,2 (0,9-22,7) 755	< 0,001

Continúa en la página siguiente

TABLA 1. Continuación

	Todos los pacientes (N = 6273)	Pacientes con una presentación temprana (n = 5104)	Pacientes con una presentación tardía (n = 1169)	Valor de p
Trayecto prehospitalario				
UCI móvil	4667/6247 (74,7)	4013/5086 (78,9)	654/1161 (56,3)	< 0,001
El traslado del paciente incluye SEM	3036/6247 (48,6)	2233/5086 (43,9)	803/1161 (69,2)	< 0,001
Terapia de reperfusión				
Ninguna	821 (13,1)	564 (11,1)	257 (22,0)	< 0,001
Trombólisis	968 (15,4)	905 (17,7)	63 (5,4)	
Sin trombólisis pero con ICP	4481 (71,5)	3634 (71,2)	847 (72,6)	
Intervención durante la hospitalización				
Coronariografía	5993/6269 (95,6)	4920/5101 (96,5)	1073/1168 (91,9)	< 0,001
ICP	5307/6268 (84,7)	4411/5101 (86,5)	896/1167 (76,8)	< 0,001
Flujo de grado TIMI 2 o 3 antes de ICP	1289/5258 (37,8)	1671/4280 (39,0)	318/978 (32,5)	< 0,001
Flujo de grado TIMI 2 o 3 después de ICP	4686/5384 (87,0)	3906/4414 (88,5)	780/970 (80,4)	< 0,001
CABG	115/6272 (1,8)	85/5104 (1,7)	30/1168 (2,6)	0,038
Apoyo hemodinámico y respiratorio				
BCIA	116/6119 (1,9)	91/5071 (1,8)	25/1164 (2,2)	0,421
Otros	27/6235 (0,4)	23/5071 (0,5)	4/1164 (0,3)	0,607
Ventilación asistida	166/6205 (2,7)	133/5045 (2,6)	33/1160 (2,8)	0,691
Medicación en las primeras 48 h				
Ácido acetilsalicílico	5779 (88,9)	4559 (89,3)	1020 (87,3)	0,042
Clopidogrel	3665 (58,4)	2881 (56,5)	784 (67,1)	< 0,001
Prasugrel	1330 (21,2)	1165 (22,8)	165 (14,1)	< 0,001
Ticagrelor	1304 (20,8)	1110 (21,8)	194 (16,6)	< 0,001
Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa	332 (5,3)	249 (4,9)	83 (7,1)	0,002
Heparina no fraccionada	2612 (41,6)	2117 (41,5)	495 (42,3)	0,588
HBPM	3458 (55,1)	2784 (54,6)	674 (57,7)	0,054
Fondaparinux	563 (9,0)	462 (9,1)	101 (8,6)	0,657
Bivalirudina	214 (3,4)	185 (3,6)	29 (2,5)	0,052
Inhibidor de la ECA o ARA	3824 (61,0)	3135 (61,4)	689 (58,9)	0,116
Diurético	1537 (24,5)	1202 (23,6)	335 (28,7)	< 0,001
Betabloqueante	4846 (77,3)	3992 (78,2)	854 (73,1)	< 0,001
Estatina	5316 (84,7)	4357 (85,4)	959 (82,0)	0,004
Medicación al alta				
Ácido acetilsalicílico	5192/6027 (86,2)	4280/4923 (86,9)	912/1104 (82,6)	< 0,001
Inhibidor de P2Y ₁₂ (cualquiera)	4566/6027 (75,8)	3769/4923 (76,6)	797/1104 (72,2)	0,002
Inhibidor de la ECA o ARA	4386/6027 (72,8)	3595/4923 (73,0)	791/1104 (73,0)	0,353
Estatina	5137/6027 (85,2)	4223/4923 (85,7)	914/1104 (82,8)	0,011
Betabloqueante	5014/6292 (79,7)	4088/5114 (79,9)	926/1178 (78,6)	0,306
Diurético	1246/6027 (20,7)	978/4923 (19,9)	268/1104 (24,3)	0,001
Duración de la hospitalización, días	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (5-10)	0,003
Rehabilitación cardiovascular	641/6026 (10,6)	524/4922 (10,7)	117/1104 (10,6)	0,963

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

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; IAM = infarto agudo de miocardio; ARA = antagonista de receptores de angiotensina 2; IMC = índice de masa corporal; EC = enfermedad coronaria; PCR = proteína C reactiva; SEM = servicio de emergencias médicas; BCIA = balón de contrapulsación intraaórtico; UCI = unidad de cuidados intensivos; HBPM = heparina de bajo peso molecular; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; PAS = presión arterial sistólica; AIT = accidente isquémico transitorio.

pacientes tratados mediante trombólisis y de los pacientes fallecidos en un plazo de 2 días tras el ingreso, un total de 1077 pacientes con una presentación tardía fueron incluidos en el análisis para determinar el efecto beneficioso de la revascularización. De ellos, un total de 729 (67,7%) fueron tratados con una revascularización en un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital: en 726 la revascularización se realizó con una ICP y en 3 pacientes

mediante CABG. Entre los años 2005 y 2015, el uso de la coronariografía en la población con una presentación tardía aumentó del 85,4% al 96,8% (p < 0,001), y como resultado de ello, la revascularización mediante ICP en esa población aumentó del 66,5% al 82,8% (p < 0,001). Durante este período de 10 años, la tasa de utilización de fármacos basados en la evidencia después del IM (ácido acetilsalicílico, inhibidores de P2Y₁₂, betabloqueantes,

estatinas e inhibidores de la ECA o ARA) aumentó de forma significativa en los pacientes con una presentación tardía ($p < 0,001$ para todos ellos). En la [tabla 1 del suplemento](#) se presenta una descripción detallada del tratamiento de los pacientes con una presentación tardía según el año de hospitalización.

Los pacientes con una presentación tardía que fueron tratados con revascularización fueron de menor edad ($62,7 \pm 14,2$ años frente a $70,2 \pm 14,5$ años; $p < 0,001$) y mostraron una menor probabilidad de ser hipertensos (48,6% frente a 64,8%; $p = 0,001$), mientras que fue más probable que fueran fumadores activos (45,1% frente a 27,1%; $p < 0,001$) y que tuvieran antecedentes familiares de enfermedad coronaria (27,9% frente a 19,2%; $p = 0,003$). En los pacientes revascularizados hubo también menos comorbilidades, como los antecedentes patológicos previos de insuficiencia cardíaca o de enfermedad renal crónica (3,2% frente a 8,7%; $p < 0,001$; y 1,9% frente a 5,8%; $p = 0,001$). Al alta, los pacientes con una presentación tardía que fueron tratados con revascularización fueron tratados en un porcentaje significativamente superior al de los no revascularizados con ácido acetilsalicílico (85,6% frente a 78,6%; $p = 0,004$), inhibidores de P2Y₁₂ (77,5% frente a 61,9%; $p < 0,001$), inhibidores de la ECA/ARA (76,1% frente a 63,8%; $p < 0,001$) y estatinas (86,2% frente a 76,7%; $p < 0,001$), pero fueron tratados con menos frecuencia con fármacos diuréticos (21,4% frente a 33,5%; $p < 0,001$). En el grupo de pacientes con una presentación tardía, la mediana del tiempo puerta-balón fue de 5,4 horas (RIC: 1,9-24,5 horas). Aunque este tiempo fue mayor que el observado en el grupo de pacientes con una presentación temprana (1,4 horas [RIC: 0,6-4,4 horas]; $p < 0,001$), continúa siendo un período relativamente corto en este contexto y pone de manifiesto que, cuando se decidía realizar una revascularización en un paciente con una presentación tardía, esta se llevaba a cabo de manera rápida en la mayoría de los casos. En la [tabla 2](#) se presenta una comparación entre los pacientes con una presentación tardía tratados con revascularización y los no revascularizados.

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON PRESENTACIÓN TARDÍA TRATADOS CON REVASCULARIZACIÓN FRENTE A LOS NO REVASCULARIZADOS. A los 30 días de seguimiento, la tasa de mortalidad por cualquier causa en la población con una presentación tardía fue del 3,7%, y la cifra fue significativamente inferior en la población con una presentación tardía tratada con revascularización en comparación con la población no revascularizada (2,1% frente a 7,2%; $p < 0,001$). La tasa de recidiva del IM fue también inferior en la población con una presentación tardía tratada con revascularización, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística (0,6% frente a 1,7%; $p = 0,06$).

No se observaron diferencias por lo que respecta a la tasa de ictus (1,2% frente a 1,4%; $p = 0,78$); sin embargo, la hemorragia grave (según la clasificación TIMI) fue más frecuente en los pacientes con una presentación tardía no tratados con revascularización (0,4% frente a 2,0%; $p = 0,016$).

Durante el seguimiento, la tasa de mortalidad por cualquier causa en la población con una presentación tardía fue de 44,9 por 1000 pacientes-año (IC del 95%: 40,0-50,3 por 1000 pacientes-año), y fue significativamente menor en la población con una presentación tardía tratada con revascularización en comparación con la población no revascularizada (30,4 por 1000 pacientes-año [IC del 95%: 25,7-35,9 por 1000 pacientes-año] frente a 78,7 por 1000 pacientes-año [IC del 95%: 67,2-92,3 por 1000 pacientes-año]; $p < 0,001$). La recidiva del IAM fue también significativamente menos frecuente en los pacientes con una presentación tardía a los que se practicó una revascularización en comparación con los no revascularizados (5,4 por 1000 pacientes-año [IC del 95%: 3,5-8,5 por 1000 pacientes-año] frente a 11,0 por 1000 pacientes-año [IC del 95%: 6,8-17,7 por 1000 pacientes-año]; $p = 0,03$) ([tabla 3](#)).

En un análisis multivariante, tras un ajuste respecto a año de ingreso, edad, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, antecedentes de IAM o ICP previos, ictus o accidente isquémico transitorio previos, arteriopatía periférica, enfermedad renal crónica, clase Killip al ingreso y fracción de eyección ventricular izquierda al alta, la revascularización continuó mostrando una asociación independiente con una reducción de la mortalidad (HR: 0,65; IC del 95%: 0,50-0,84; $p = 0,001$) durante el seguimiento ([tabla 4, ilustración central](#)). No se observó interacción alguna entre el año de inclusión y el efecto beneficioso de la revascularización. Las curvas de Kaplan-Meier para la comparación de la mortalidad según el uso de revascularización en cada registro (2005, 2010 y 2015) se presentan en la [figura 2 del suplemento](#) (prueba de orden logarítmico (*log-rank*), $p < 0,001$ en los tres casos).

En el análisis con emparejamiento mediante puntuación de propensión para comparar 2 grupos de 267 pacientes con una presentación tardía que tenían características similares, la revascularización continuó mostrando un efecto muy beneficioso por lo que respecta a la mortalidad (prueba de orden logarítmico (*log-rank*) $p = 0,006$) ([figura 2](#)).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigaron las características, la prevalencia, el tratamiento y los resultados obtenidos en pacientes con un IAMCEST y una presentación tardía (es decir, ingresados > 12 horas después del inicio de los

TABLA 2. Comparación de los pacientes con una presentación tardía según hubieran sido tratados o no con revascularización

	Pacientes con una presentación tardía ^a (n = 1077)	Revascularizados ^b (n = 729)	No revascularizados (n = 348)	Valor de p
Año de ingreso				< 0,001
2005	323 (30,0)	169 (23,2)	154 (44,3)	
2010	390 (36,2)	277 (38,0)	113 (32,5)	
2015	364 (33,8)	283 (38,8)	81 (23,3)	
Parámetros demográficos				
Edad, años	65,1 ± 14,7	62,7 ± 14,2	70,2 ± 14,5	< 0,001
Edad ≥ 75 años	340 (31,6)	182 (25,0)	158 (45,4)	< 0,001
Mujeres	335 (31,1)	204 (28,0)	131 (37,6)	0,001
Factores de riesgo				
Hipertensión	579/1076 (53,8)	354/729 (48,6)	225/347 (64,8)	< 0,001
Hipercolesterolemia	449/1073 (41,9)	299/727 (41,1)	150/346 (43,4)	0,490
Diabetes	227/1071 (21,2)	142/727 (19,5)	85/344 (24,7)	0,053
Tabaquismo	415/1055 (39,3)	323/716 (45,1)	92/339 (27,1)	< 0,001
Antecedentes familiares de EC	256/1021 (25,1)	193/693 (27,9)	63/328 (19,2)	0,003
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	216/1012 (21,3)	144/692 (20,8)	72/320 (22,5)	0,542
Antecedentes y comorbilidades cardiovasculares				
IAM previo	101/1069 (9,5)	71/725 (8,4)	40/344 (11,6)	0,093
ICP previa	84/1070 (7,9)	56/725 (7,7)	28/345 (8,1)	0,824
Ictus/AIT previo	63/1076 (5,9)	37/729 (5,1)	26/347 (7,5)	0,114
Enfermedad arterial periférica	65/1076 (6,0)	33/729 (4,5)	32/347 (9,2)	0,003
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	53/1076 (4,9)	23/729 (3,2)	30/347 (8,7)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	34/1076 (3,2)	14/729 (1,9)	20/347 (5,8)	0,001
Insuficiencia respiratoria	42/1075 (3,9)	26/729 (3,6)	16/346 (4,6)	0,403
Antecedentes de cáncer	100/1075 (9,3)	56/729 (7,7)	44/346 (12,7)	0,008
Medicación antes del IAM				
Tratamiento antiagregante plaquetario	245 (22,8)	145 (19,9)	100 (28,7)	0,001
Estatina	250 (23,2)	170 (23,3)	80 (23,0)	0,904
Betabloqueante	227 (21,1)	141 (19,3)	86 (24,7)	0,043
Inhibidor de la ECA o ARA	312 (29,0)	197 (27,0)	115 (33,1)	0,042
Características iniciales				
PAS, mm Hg	136 ± 26	135 ± 25	138 ± 27	0,113
Frecuencia cardíaca, latidos/min	79,6 ± 18,6	77,4 ± 17,3	83,9 ± 20,2	< 0,001
FEVI, %	49,2 ± 11,8	49,7 ± 11,2	48,2 ± 13,1	0,082
Clase Killip > 2	54/1036 (5,2)	27/697 (3,9)	27/339 (8,0)	0,005
Parada cardíaca fuera del hospital	9/1031 (0,9)	6/704 (0,9)	3/327 (0,9)	1,000
IM de cara anterior	444/986 (45,0)	293/691 (42,4)	151/295 (51,2)	0,011
Puntuación de riesgo GRACE	146 ± 36	142 ± 34	155 ± 37	< 0,001
Medicación al alta (en pacientes vivos al alta)				
Ácido acetilsalicílico	872/1046 (83,4)	612/715 (85,6)	260/331 (78,6)	0,004
Inhibidor de P2Y ₁₂	759/1046 (72,6)	554/715 (77,5)	205/331 (61,9)	< 0,001
Inhibidor de la ECA o ARA	755/1046 (72,2)	544/715 (76,1)	211/331 (63,8)	< 0,001
Estatina	870/1046 (83,2)	616/715 (86,2)	254/331 (76,7)	< 0,001
Betabloqueante	823/1046 (78,7)	573/715 (80,1)	250/331 (75,5)	0,090
Diurético	264/1046 (25,2)	153/715 (21,4)	111/331 (33,5)	< 0,001
Duración de la hospitalización, días	7 (5-10)	6 (5-9)	9 (6-13)	< 0,001
Rehabilitación cardiovascular	114/1046 (10,9)	83/715 (11,6)	31/331 (9,4)	0,279

Los valores corresponden a n (%), media ± DE, n/N (%) o mediana (rango intercuartílico). ^a Pacientes con vida el día 2 y después de la exclusión de los pacientes con una presentación tardía que fueron tratados con trombólisis. ^b En un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital.

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

síntomas) a lo largo de un período de 10 años (2005-2015) en la Francia metropolitana, con el empleo de 3 registros llevados a cabo en un período de 1 mes (en los registros FAST-MI de los años 2005, 2010 y 2015). Obser-

vamos una reducción de la proporción de pacientes con una presentación tardía que fue de un 22,7% en 2005 y de un 16,1% en 2015; y un aumento del empleo de una estrategia invasiva y del uso de medicaciones basadas en

TABLA 3. Resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con una presentación tardía, según hubieran sido tratados o no con revascularización

	Todos los pacientes (N = 1077)	Pacientes con una presentación tardía revascularizados (n = 729) ^a	Pacientes con una presentación tardía no revascularizados (n = 348)	Valor de p
Complicaciones a los 30 días				
Muerte por cualquier causa	3,7	2,1	7,2	< 0,001
Recurrencia de IAM	0,9	0,6	1,7	0,060
Ictus	1,3	1,2	1,4	0,784
Hemorragia (todas)	1,6	1,0	2,9	0,018
Hemorragia mayor ^b	0,9	0,4	2,0	0,016
Complicaciones a largo plazo				
Muerte por cualquier causa	44,9 (40,0-50,3)	30,4 (25,7-35,9)	78,7 (67,2-92,3)	< 0,001
Recurrencia de IAM	7,2 (5,2-9,9)	5,4 (3,5-8,5)	11,0 (6,8-17,7)	0,031
Ictus	6,7 (4,8-9,4)	6,0 (3,9-9,1)	8,4 (4,9-14,5)	0,393
Hemorragia (todas)	9,8 (7,4-13,0)	8,3 (5,8-12,0)	13,1 (8,5-20,3)	0,136
Hemorragia mayor ^b	6,4 (4,5-9,0)	5,1 (3,2-8,2)	9,1 (5,4-15,4)	0,120

Los valores corresponden a % o a número de eventos por 1000 pacientes-año (IC del 95%). ^a En un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital. ^b Según la clasificación de *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.
IAM = infarto agudo de miocardio.

la evidencia en esta población. Además, la revascularización realizada en un plazo de 48 horas tras el ingreso hospitalario mostró una asociación significativa e independiente con la mejora de los resultados clínicos a corto y a largo plazo en estos pacientes. Hasta donde nosotros sabemos, este estudio es el primero en el que se documentan los resultados clínicos a largo plazo en pacientes con una presentación tardía en función del empleo o no de la revascularización en un registro amplio de ámbito nacional.

PERFIL Y PREVALENCIA DE LOS PACIENTES CON UNA PRESENTACIÓN TARDÍA.

En nuestra población, la diabetes, la edad, los antecedentes de insuficiencia cardíaca previa y el dolor torácico atípico fueron factores predictivos independientes de una llegada tardía al tratamiento. Estos parámetros se han identificado como predictores de la llegada tardía en estudios anteriores (5,20,21); nuestros datos son pues coherentes con los datos ya publicados. En cambio, en nuestro estudio, los antecedentes de un IAM previo mostraron una relación independiente con una reducción del 35% en la probabilidad de una presentación tardía, debido probablemente al conocimiento de los síntomas del IAM por parte del paciente (este fenómeno se ha descrito ya en el registro GRAVE) (21). Tiene interés señalar que el sexo femenino no mostró una relación con la presentación tardía en nuestra cohorte, mientras que sí se ha sugerido esa relación en estudios anteriores (21). Esta diferencia que observamos en estudios anteriores podría deberse a un conocimiento creciente en la población y en los médicos de los síntomas del IAM en las mujeres, en las que es más probable que sean atípicos.

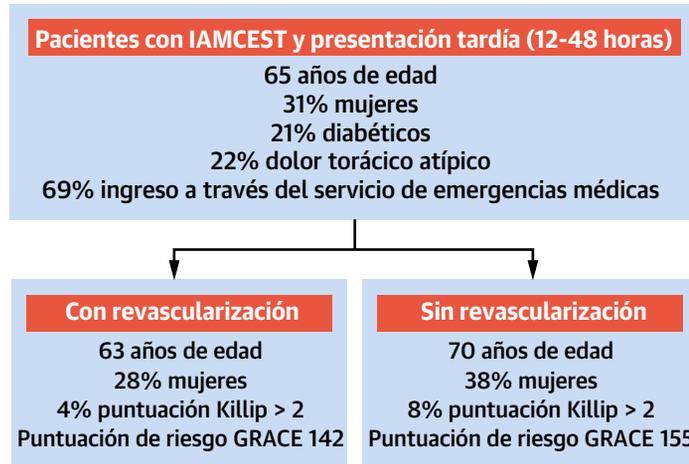
Nuestros datos describen una reducción sustancial de la prevalencia de pacientes con una presentación tardía, que pasó del 23,6% en 2005 al 16,1% en 2015. En un reciente estudio de Roberto *et al.* (1) en el que se han descrito las tendencias de pacientes con una presentación tardía a lo largo del tiempo en Suiza, entre 1997 y 2017, se indica una reducción de la prevalencia de la llegada tardía en los pacientes con IAMCEST en una proporción similar (1). De hecho, puesto que se sabe que el beneficio aportado por la revascularización depende del tiempo (8,22), se han hecho esfuerzos importantes de políticas de salud pública destinadas a reducir los retrasos en la hospitalización generados por los pacientes, según se indica en las guías de tratamiento del IAMCEST (7) que re-

TABLA 4. Factores predictivos independientes para la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento en la población de pacientes con una presentación tardía

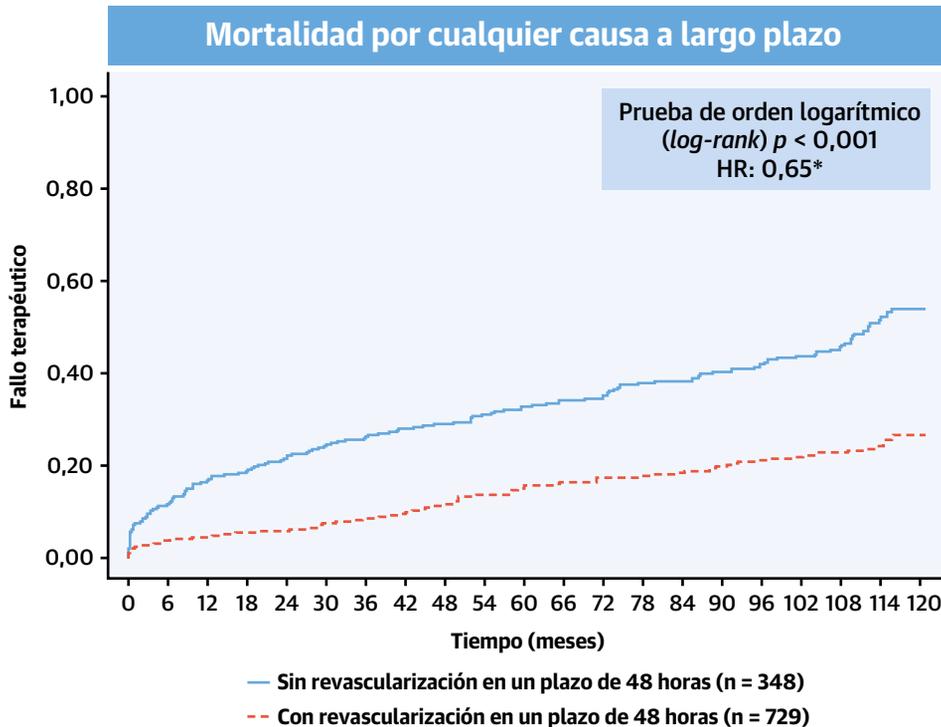
	HR	IC del 95%	Valor de p
Año			
2005	1,00		
2010	1,11	0,84-1,47	0,470
2015	0,74	0,47-1,16	0,189
Edad al inicio, años	1,07	1,06-1,09	< 0,001
Tabaquismo	1,50	1,07-2,10	0,018
Antecedentes familiares de EC			
No	1,00		
Sí	0,55	0,37-0,80	0,002
Desconocido	1,99	1,09-3,60	0,024
IAM/ICP previos	2,10	1,57-2,80	< 0,001
Ictus/AIT previo	1,61	1,10-2,36	0,015
Enfermedad vascular periférica	1,62	1,12-2,34	0,010
Enfermedad renal crónica	1,90	1,16-3,09	0,010
Killip > 2 al inicio	1,57	1,07-2,30	0,021
Revascularización en un plazo de 48 h después del ingreso hospitalario	0,65	0,50-0,84	0,001
FEVI al alta			
≥ 40%	1,00		
< 40%	2,01	1,44-2,79	< 0,001
Desconocida	1,25	0,94-1,66	0,123

FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; otras abreviaturas como en la tabla 1.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Comparación de la mortalidad en la población de pacientes con una presentación tardía según fueran tratados o no con revascularización

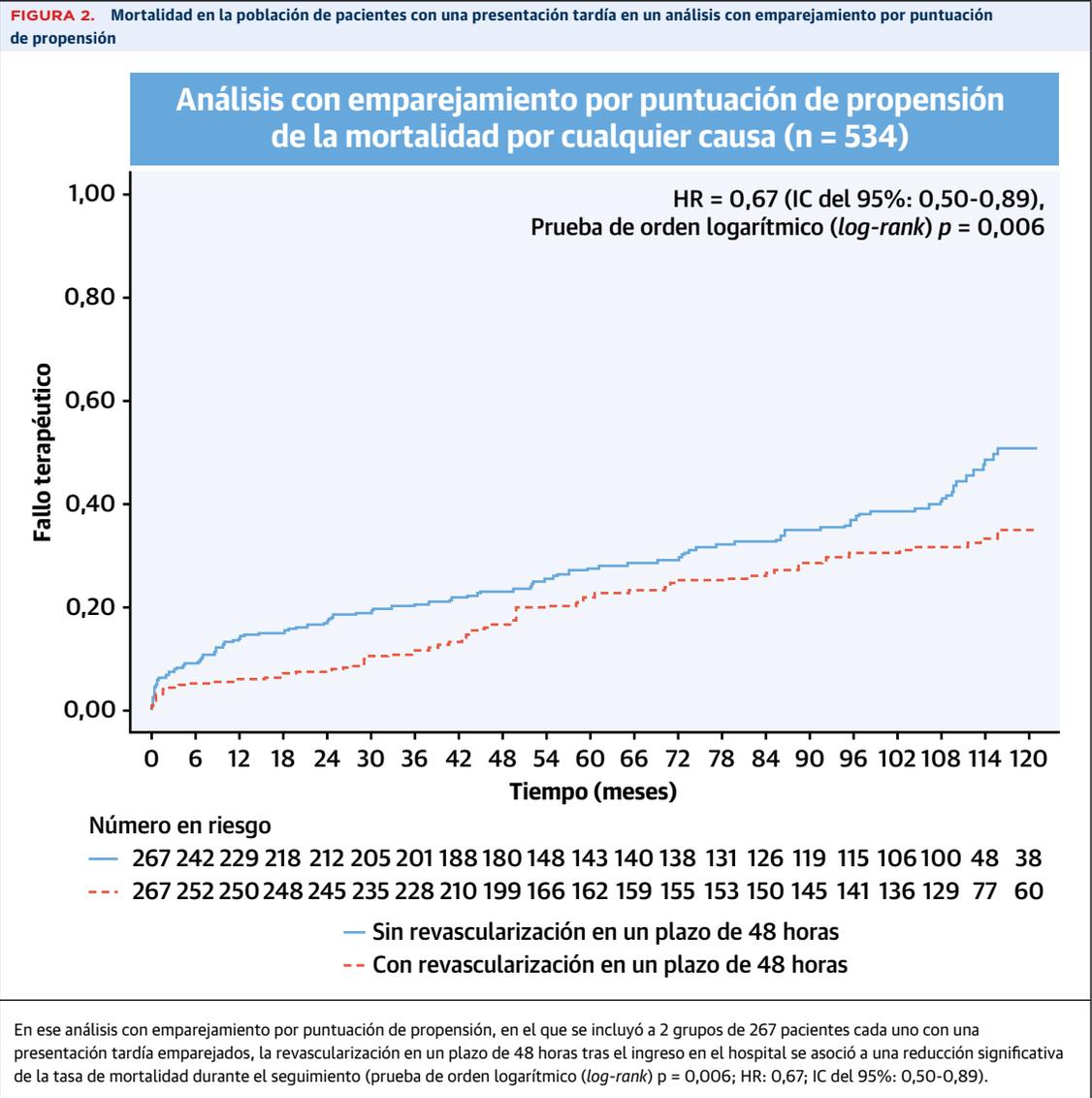


Mortalidad a 30 días (%)	2,1%	7,2%	$P < 0,001$
Mortalidad a largo plazo (por 1000 pacientes-año)	30,4	78,7	$P < 0,001$



Bouisset, F. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1291-1305.

La revascularización de los pacientes con IAMCEST y presentación tardía se asocia a una reducción significativa de la tasa de mortalidad durante el seguimiento (prueba de orden logarítmico (*log-rank*) $p < 0,001$; HR ajustada: 0,65; IC del 95%: 0,50-0,84; $p < 0,001$). Esta comparación se realiza en pacientes con IAMCEST y presentación tardía que continúan con vida a las 48 horas y son tratados con revascularización en un plazo de 48 horas tras el ingreso en el hospital, y tras la exclusión de los pacientes que fueron tratados con trombólisis *El sesgo del período de inmortalidad se evitó en el diseño y el ajuste respecto a factores de confusión en el análisis. IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.



comiendan aplicar con prontitud los tratamientos de reperfusión. Estas medidas han consistido en aumentar la concienciación pública sobre los síntomas cardiovasculares mediante campañas de información y mediante la creación de redes formadas por unidades médicas pre-hospitalarias y centros de cardiología intervencionista. Como consecuencia de ello, entre los años 1995 y 2015 la mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso se redujo en la Francia metropolitana de 240 a 168 minutos (23).

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA REVASCULARIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON IAMCEST Y PRESENTACIÓN TARDÍA: FISIOPATOLOGÍA Y ENSAYOS CLÍNICOS. El efecto beneficioso de la revascularización de la arteria del infarto después de las primeras 12 horas continúa siendo objeto de controversia. Las guías euro-

peas sobre el IAMCEST recomiendan que se realice una ICP en los pacientes que acuden entre 12 y 48 horas después del inicio de los síntomas (7) (recomendación de clase: IIa, nivel de la evidencia: B), mientras que las guías estadounidenses actuales respaldan la realización de una ICP en los pacientes con IAMCEST (sin *shock* cardiogénico) más allá de las 12 horas pero no después de transcurridas 24 horas tras el inicio de los síntomas, si hay una presencia concomitante de síntomas de isquemia persistente (6) (clase de la recomendación: IIa, nivel de la evidencia: B).

A finales de la década de 1970 se identificó la duración de la isquemia como factor determinante principal del infarto, con la descripción del "fenómeno del frente de onda" por parte de Reimer *et al.* (24) basándose en estudios experimentales realizados en animales. Este fenómeno corresponde a la necrosis progresiva del miocar-

dio, desde el endocardio hacia el epicardio, de manera proporcional a la duración de la oclusión de la arteria coronaria. Los estudios realizados en modelos caninos sugirieron que el miocardio continuaba siendo viable tan solo durante las primeras 6 horas siguientes a la oclusión coronaria, mientras que las observaciones clínicas sugerían un efecto beneficioso de la revascularización más allá de este período de tiempo breve. De hecho, en ensayos grandes centrados en el tratamiento trombolítico se demostró un beneficio en cuanto a la mortalidad hasta 12 horas después del inicio de los síntomas (25-29), y son precisamente estos estudios el origen del límite de 12 horas generalmente aceptado para clasificar a los pacientes en el grupo de presentación tardía. Para reconciliar estos resultados contradictorios de los estudios experimentales y los estudios clínicos, Eugene Braunwald elaboró la "hipótesis de la arteria abierta" (30,31) y sugirió que el beneficio aportado por la revascularización más allá de las primeras 6 horas podría deberse a una limitación del proceso de remodelado o a la reducción de las complicaciones de trastornos del ritmo. De hecho, existen diferencias significativas entre los modelos animales y el infarto de miocardio clínico que explican esta diferencia. En el infarto de miocardio clínico, hasta la mitad de los pacientes presentan una oclusión coronaria incompleta y conservan un flujo sanguíneo mínimo (12,32). Se observó que la preservación del flujo sanguíneo anterógrado en la arteria responsable del infarto se asociaba a una reducción del tamaño del infarto (33,34) y a un mejor resultado clínico (35). Además, la formación de una circulación colateral, inducida por la isquemia miocárdica crónica que precede con frecuencia al IAM, permite una perfusión coronaria retrógrada (36,37). Estos mecanismos pueden preservar el flujo coronario anterógrado o retrógrado, mientras que en los modelos animales el infarto se provocó con una ligadura completa y fija de la arteria coronaria, lo cual implica que no hay ningún flujo sanguíneo anterógrado residual posible. Por último, la isquemia miocárdica repetitiva en los pacientes que presentan una oclusión y recanalización intermitentes antes del IAM permite un precondicionamiento del miocardio, con lo que aumenta la resistencia de este a la isquemia (38,39). En consecuencia, en el ser humano algunos mecanismos pueden mantener una viabilidad sustancial del miocardio, mucho más allá del límite de 6 horas determinado experimentalmente por Reimer *et al.* (24). Esto explica el posible beneficio de una revascularización coronaria tardía en el IAM.

Diversos estudios clínicos han investigado el interés de la ICP en los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía, y los resultados obtenidos han sido contradictorios. En la década de 1990 y comienzos de la década de 2000, algunos estudios sugirieron un posible beneficio de la revascularización respecto al uso de tan solo el

tratamiento médico sobre la fracción de eyección ventricular izquierda (10), la calidad de vida (40) y los eventos adversos cardíacos mayores a largo plazo (11,41) en los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía. En 2005, el ensayo BRAVE 2 (*Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation 2*) incluyó a un total de 365 pacientes con IAMCEST y presentación tardía que fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento conservador o a una estrategia invasiva con ICP. El estudio puso de manifiesto que el tamaño del infarto (evaluado mediante tomografía computarizada de emisión fotónica única) se redujo de forma significativa en el grupo de ICP del estudio (12). En un seguimiento de 4 años, se observó una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa de un 45% ($p = 0,04$) (13), lo cual sugería un beneficio de la estrategia invasiva por lo que respecta a la mortalidad en los pacientes con una presentación tardía. Sin embargo, ese mismo año, el ensayo aleatorizado DECOPI (*DEsobstruction CORonaire en Post-Infarctus*), en el que se incluyó a un total de 212 pacientes con IAMCEST y presentación tardía, no observó ningún efecto beneficioso de la revascularización al cabo de 1 año al evaluar un criterio de valoración principal combinado que incluía la muerte de causa cardíaca, el IM no mortal y la taquiarritmia ventricular (42). En 2006, el ensayo OAT (*Occluded Artery Trial*), de gran tamaño, que incluyó a 2166 pacientes con IAMCEST y presentación tardía estables a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento conservador o una ICP, no pudo demostrar ningún beneficio de la revascularización en cuanto a los criterios de valoración combinados (mortalidad, reinfarcto e insuficiencia cardíaca) después de 4 años de seguimiento (HR: 1,16 [IC del 95%: 0,92-1,42]; $p = 0,20$) (43). Los resultados aparentemente contradictorios de los ensayos antes mencionados pueden explicarse probablemente por una diferencia significativa en las poblaciones estudiadas. De hecho, en los ensayos DECOPI y OAT (que en ambos casos presentaron unos resultados negativos), los pacientes fueron aleatorizados tras una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas de 5 y 8 días, respectivamente, mientras que en los ensayos BRAVE 2 con resultados positivos, los pacientes acudieron mucho antes, entre 12 y 48 horas después del inicio de los síntomas. Esto sugiere que la revascularización de los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía tiene interés solamente en un período relativamente temprano tras el inicio de los síntomas. Estudios más recientes han confirmado esta observación, y han puesto de manifiesto que la salvación de miocardio, evaluada mediante la tomografía computarizada de emisión fotónica única (8) o la cardi resonancia magnética (9), continúa siendo sustancial en una gran parte de los pacientes con una presentación tardía, siempre que se realice en un plazo de 72 horas tras el inicio de los síntomas. Los resultados favorables de la revascularización

por lo que respecta a los criterios de valoración clínicos durante el seguimiento que se observó en nuestra cohorte de pacientes con IAMCEST y presentación tardía son, pues, totalmente coherentes con los de esos estudios previos y confirman, por primera vez en un registro amplio de ámbito nacional, el interés de la revascularización de los pacientes con un IAMCEST que acuden entre 12 y 48 horas tras el inicio de los síntomas; estos resultados aportan también una comparación adecuada de pacientes con una presentación tardía tratados con revascularización o no revascularizados, de la que no se disponía hasta ahora en los datos publicados (44). Aunque el IAMCEST con una presentación tardía está pasando a ser un hecho raro en los registros recientes, continúa suponiendo un 10% a un 15% del total de pacientes con IAMCEST (1,3). Además, estos resultados tienen especial interés en el contexto actual de la pandemia de enfermedad por coronavirus de 2019. De hecho, en este contexto se ha descrito una mayor duración de la isquemia (45,46), lo cual hace que los clínicos atiendan a más pacientes con IAMCEST y presentación tardía.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La principal limitación de este estudio es su diseño observacional, que no permite confirmar la causalidad, sino que tan solo describe asociaciones estadísticamente significativas e independientes entre los resultados clínicos observados y el tratamiento recibido por los pacientes. De hecho, tras haber evitado el sesgo del período de inmortalidad en el diseño y haber realizado un análisis multivariante, no pueden descartarse por completo posibles factores de confusión que no se tuvieran en cuenta en el estudio.

CONCLUSIONES

Aunque la proporción relativa de pacientes con IAMCEST y presentación tardía disminuyó a lo largo del período de 10 años de este estudio, continúan siendo una parte significativa del total de pacientes con IAMCEST, en los que es más probable la presencia de comorbilidades y una forma de presentación atípica. La revascularización coronaria de la arteria del infarto en los pacientes con IAMCEST y presentación tardía ingresados antes de transcurridas 48 horas desde el inicio de los síntomas se asocia a un mejor resultado clínico a largo plazo en las variables de valoración duras. Nuestros resultados respaldan lo indicado en la guía europea actual en cuanto a la recomendación de llevar a cabo una ICP en los pacientes con IAMCEST hasta 48 horas después del inicio de los síntomas.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los pacientes que aceptaron participar en este estudio y a todos los médicos que les atendieron; a ICTA (Fontaine-lès-Dijon, Francia) y a Axonal (Nanterre, Francia) por su ayuda en la obtención de los datos; y al personal de URCEST (As-

sistance Publique des Hôpitaux de Paris y Universidad de París, Sorbonne). Los autores expresan su especial agradecimiento a Benoît Pace (Société Française de Cardiologie), que diseñó el CRD electrónico; a Geneviève Mulak, PharmD y a Nicole Naccache, PharmD (Société Française de Cardiologie), por su ayuda; y a Elodie Drouet, MSc, que supervisó el seguimiento de los pacientes.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Sociedad Francesa de Cardiología recibió subvenciones para la realización del programa FAST-MI de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Merck Sharp and Dohme, Pfizer y Sanofi. Ninguna de estas empresas intervino en modo alguno en el diseño y la realización del estudio, la obtención de los datos ni el tratamiento. No participaron en el análisis y la interpretación de los datos, ni tampoco en la elaboración, revisión o aprobación del manuscrito. El Dr Bouisset ha recibido pagos personales de Merck Sharp and Dohme, Abbott, Bayer, B-Braun y Amgen. El Dr Gerbaud ha sido consultor de Terumo. El Prof Coste ha recibido pagos personales de Amgen, Sanofi, Servier, AstraZeneca y Abiomed. El Prof Puymirat ha recibido pagos por conferencias y/o consultoría de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biotronik, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Lilly, Merck Sharp and Dohme, The Medicine Company, Sanofi, St Jude Medical, Servier y Siemens. El Dr Belle ha recibido subvenciones para investigación no condicionadas de Boston Scientific, Medtronic, Abbott y Biotronik; y ha recibido pagos por conferencias y ha sido consultor de AstraZeneca y Merck Sharp and Dohme. El Dr Delmas ha recibido pagos por consultoría de Boston Scientific; ha recibido subvenciones/ayuda para investigación de Maquet, Abiomed, Abbott y Terumo; y ha recibido pagos por conferencias de Abiomed, Thoratec y Abbott. El Prof Cayla ha recibido pagos por conferencias o congresos y subvenciones de investigación/pagos por consultoría/conferencias de Amgen, AstraZeneca, Abbott, Bayer, Biotronik, Bristol Myers Squibb, Pfizer y Sanofi-Aventis. El Prof Motreff ha recibido pagos por consultoría de Terumo y Abbott Medical. El Prof Lemesle ha recibido pagos personales de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Daiichi-Sankyo, Lilly, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Aventis y Servier. El Prof Schiele ha recibido pagos personales de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Pfizer y Sanofi. El Prof Simon ha recibido subvenciones de AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme, Novartis y Sanofi; y ha recibido pagos personales por formar parte de consejos asesores y/o consultoría y/o conferencias de AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Sanofi y Novartis. El Prof Danchin ha recibido subvenciones, pagos por conferencias, pagos por consultoría o apoyo no económico de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Intercept, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi y Servier. El Prof Ferrières ha recibido subvenciones y pagos personales de Akcea, Amarin, Amgen, Merck Sharp and Dohme, Sanofi y Servier. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Prof Jean Ferrières, Department of Cardiology, Toulouse Rangueil University Hospital, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 9, Francia. Correo electrónico: jean.ferrieres@univ-tlse3.fr. Twitter: @CHUdeToulouse.

PERSPECTIVAS

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

La ICP en los pacientes que acuden entre 12 y 48 horas después del inicio de un IAMCEST se asocia a una mejora del pronóstico a corto y a largo plazo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para identificar subgrupos de pacientes que acuden después de transcurrido un tiempo aún mayor tras el inicio del IAMCEST en los que pueda obtenerse un efecto beneficioso con la ICP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in late-onset STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997-2017. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:741-748.
2. Schomig 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;27:1900-1907.
3. 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;77:1859-1870.
4. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, et al. The role of gender and other factors as predictors of not receiving reperfusion therapy and of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;19: 155-161.
5. McNair PW, Bilchick KC, Keeley EC. Very late presentation in ST elevation myocardial infarction: predictors and long-term mortality. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:156-159.
6. 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-e140.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
8. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for < 6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study [TOMIIS]—a pilot study). *Am J Cardiol*. 1994;73:856-861.
9. Nepper-Christensen L, Lonborg J, Hofsten 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.
10. Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF, et al. Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (< 6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study [TOMIIS]—a pilot study). *Am J Cardiol*. 1994;73:856-861.
11. Horie H, Takahashi M, Minai K, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1998;98:2377-2382.
12. Schomig 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;293:2865-2872.
13. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301:487-488.
14. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100:524-534.
15. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. *FAST-MI 2010. Heart*. 2012;98:699-705.
16. Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110:366-378.
17. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1598-1605.
18. Hanaia G, Cambou JP, Gueret P, et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*. 2004;90:1404-1410.
19. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142-154.
20. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-1225.
21. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol*. 2002;89: 791-796.
22. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J*. 2006;151:1231-1238.
23. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136:1908-1919.
24. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56:786-794.
25. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1:397-402.
26. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-360.
27. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing 4 thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682.
28. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America Del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;342:767-772.
29. LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24

- hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;342:759-766.
- 30.** Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*. 1989;79:441-444.
- 31.** Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation*. 1993;88:2426-2436.
- 32.** Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al, for the Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:385-391.
- 33.** Clements IP, Christian TF, Higano ST, Gibbons RJ, Gersh BJ. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation*. 1993;88:1527-1533.
- 34.** Ndrepepa G, Kastrati A, Schwaiger M, et al. Relationship between residual blood flow in the infarct-related artery and scintigraphic infarct size, myocardial salvage, and functional recovery in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 2005;46:1782-1788.
- 35.** Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104:636-641.
- 36.** Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, Ragosta M, Kaul S. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1992;85: 2080-2089.
- 37.** 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;327:1825-1831.
- 38.** Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation*. 1998;97:1042-1045.
- 39.** Reiter R, Henry TD, Traverse JH. Preinfarction angina reduces infarct size in ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:52-58.
- 40.** Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:869- 876.
- 41.** Zeymer U, Uebis R, Vogt A, et al. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation*. 2003;108:1324-1328.
- 42.** Achrafi H. DECOPI (DEobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction: DECOPI or NOT DECOPI: more smoke on the horizon. *Eur Heart J*. 2005;26: 1566-1567; author reply 1567-1568.
- 43.** Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355: 2395-2407.
- 44.** Dauerman HL, Ibanez B. The edge of time in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1871-1874.
- 45.** De Luca G, Verdoia M, Cercek M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mechanical reperfusion for patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2321-2330.
- 46.** Bonnet G, Panagides V, Becker M, et al. ST-segment elevation myocardial infarction: Management and association with prognosis during the COVID-19 pandemic in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(5):340-351.

PALABRAS CLAVE síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, sesgo del período de inmortalidad, pacientes con presentación tardía, revascularización coronaria percutánea

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

COMENTARIO EDITORIAL

No siempre es tarde: el enigma de la revascularización tardía



Paola Morejón-Barragán

Paola Morejón-Barragán MD, Diana Evangelista-Barragán MD

El impacto de la isquemia sobre el miocardio es gradual y progresivo si esta no se resuelve. El primer y temprano cambio es bioquímico e histológico, seguido por los cambios eléctricos, posterior a lo cual se presenta disfunción mecánica para finalmente manifestarse los síntomas. Todos estos cambios son reversibles una vez que se restablece el flujo sanguíneo coronario y por ende se alivia la isquemia; en caso contrario se conoce que el tiempo de isquemia es un factor asociado al tamaño del infarto, a insuficiencia cardíaca y mortalidad (1). Para este propósito, en los últimos 25 años las terapias de reperfusión se han convertido en piedra angular del tratamiento, cuyo beneficio se ha traducido en reducción de la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST) (2-4). La revascularización mediante angioplastia primaria percutánea, ampliamente disponible en Estados Unidos y Europa, se ha convertido en el método de preferencia si puede ser realizada dentro de la ventana de tiempo recomendada; caso contrario, la estrategia fármaco invasiva es una alternativa (5). No cabe dudas del éxito de la revascularización, al restaurar el flujo coronario se limita el área infartada en comparación con el área en riesgo, pero hacerlo dentro de las 12 horas del inicio de síntomas del IAMEST, es clave.

La bibliografía enfocada en lo que pasa más allá de las 12 horas del inicio de síntomas no sobra en la literatura médica; evidencia de impacto es escasa en este grupo de pacientes. A la fecha no hay un estudio dirigido en esta cohorte; probablemente el desafío es mayor incluyendo los dilemas éticos que se plantearían en el diseño de un estudio prospectivo. A la fecha, la interrogante si es emergente o no la revascularización en este grupo, no tiene una respuesta fehaciente.

Los trabajos publicados que derivan de grandes registros del "mundo real", evidencian que el número de pacientes con estas características, presentación tardía, representan entre el 10-15% (6), el análisis parece difícil por la heterogeneidad de la población. Para países en desarrollo, el registro ACCESS (Latinoamérica,

África y Medio Oriente) reportó un tiempo del inicio de síntomas al primer contacto de 4 horas (7) mientras que en la India el registro CREATE reportó 5 horas (8). Estos datos no son sinónimo de revascularización inmediata, así en el registro ACCESS, el 40% no accedió a terapias de reperfusión.

El tiempo ideal de revascularización ampliamente adoptado de 12 horas, emerge de trabajos de la era trombolítica, en el estudio LATE (9) se demostró que no hay beneficio de emplear trombólisis entre las 12 y 24 horas del inicio de síntomas. En el caso de la revascularización percutánea, hay más dudas que respuestas. En el estudio BRAVE-2 (10), que aleatorizó a 365 pacientes con IAMEST que se presentaron entre las 12 y 48 horas del inicio de síntomas; la angioplastia primaria versus manejo conservador, demostró que a 4 años la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes sometidos a revascularización, aunque es evidente este ensayo carece del poder para demostrar dicha diferencia, es generador de hipótesis, así como estudios de imagen que sostienen que más allá del tiempo de isquemia, existen otros factores importantes que deberíamos considerar para evaluar la isquemia y la posibilidad de salvar miocardio (11).

En esta edición, Bouisset et al (6), presentan el análisis retrospectivo de tres estudios observacionales correspondientes al registro francés FAST-MI; los autores analizaron datos a un mes en los años 2005, 2010 y 2015. De las tres cohortes fueron incluidos 6273 pacientes con IAMEST, de los cuales el 18% (1169 pacientes) correspondía al grupo de presentación tardía (más de 12 horas del inicio de síntomas). Se excluyeron pacientes que recibieron fibrinólisis y a quienes fallecieron dentro de las 48 horas de su ingreso, con lo cual el grupo de presentación tardía analizado fue de 1077 pacientes de los cuales 729 fueron sometidos a revascularización dentro de las 48 horas del ingreso hospitalario. De esta cohorte 726 pacientes fueron tratados con angioplastia percutánea y 3 fueron revascularizados quirúrgicamente; 348 no fueron revascularizados (6). Este grupo de presentación tar-

día comparado con los de presentación temprana, se caracterizó por ser de más edad, mayor cantidad de mujeres, predomina la diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo, así como la mayor tendencia a presentar shock cardiogénico, angina y paro cardiaco al ingreso, situaciones ineludibles de revascularización (6).

En estos 10 años del registro francés se evidencia que el uso de la angiografía coronaria en los pacientes de presentación tardía, así como la revascularización percutánea se incrementó significativamente ($P < 0.001$) (6). Por otro lado, se redujo significativamente el porcentaje de pacientes de presentación tardía, de 22.7% en el 2005 a 16.1% en el 2015 ($p < 0.001$) (6).

Del seguimiento a 30 días, todas las causas de mortalidad fueron significativamente más bajas en los pacientes revascularizados de presentación tardía (2.1% vs 7.2%; $p < 0.001$). En el análisis multivariado la revascularización se asoció independientemente a reducción significativa de la mortalidad en el seguimiento a 58 meses (HR: 0.65, 95% CI: 0.50—0.84; $P < 0.001$). Las tasas de infarto recurrente también fueron significativamente más bajas (6). En el presente estudio parece no influir el sesgo del tiempo inmortal a favor del grupo de revascularización, recordemos que fueron excluidos los pacientes que fallecieron en este lapso de tiempo; pero vale la pena mencionar que la diferencia en mortalidad es demasiado amplia como para no considerar los sesgos de selección de pacientes y variables confundidoras no con-

troladas propias de este tipo de trabajos, a pesar del análisis multivariado ajustado y del escore de propensión empleados.

Con respecto a las guías internacionales, las guías americanas (12) recomiendan la revascularización vía percutánea hasta las 24 horas de la presentación de síntomas en pacientes que presenten signos y síntomas de isquemia (clase IIa, nivel de evidencia B), por otro lado las guías europeas la recomiendan hasta las 48 horas del inicio de síntomas, inestabilidad hemodinámica o arritmias (clase IIa, nivel de evidencia B) (5). La diferencia en estas recomendaciones está marcada por el estudio OAT, que demostró que la angioplastia percutánea no trae beneficio en pacientes sin evidencia clínica de isquemia que se presentaban dentro del día 1 al 28 posterior al evento agudo con una oclusión total y persistente de la arteria relacionada al infarto (13). En este punto debemos considerar que no todos los pacientes presentan compromiso miocárdico transmural, con lo cual, esta recomendación puede requerir un enfoque pragmático, es decir, centrado en preservar el flujo coronario en la arteria culpable tomando en cuenta que se ha demostrado presencia de cantidad considerable de miocardio viable más allá de las 12 horas (11).

Aunque la evidencia es limitada, en pacientes con un intervalo de tiempo del inicio de síntomas mayor a 12 horas, pero menor a 48 horas, como una decisión clínica multifactorial, la angioplastia primaria percutánea debería ser considerada.

BIBLIOGRAFÍA

- Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, et al. Total Ischemic Time: The Correct Focus of Attention for Optimal ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Care. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Jun 1;4(6):599-604.
- Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1).
- Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Dec 7];38(41):3056-65. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/41/3056/4096404>
- Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. *JAMA* [Internet]. 2007 May 2 [cited 2021 Dec 7];297(17):1892-900. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/206889>
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
- Bouisset F, Gerbaud E, Bataille V, et al. Percutaneous Myocardial Revascularization in Late-Presenting Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1291-305.
- Montalescot G. Management of acute coronary syndromes in developing countries: ACUTE Coronary Events—a multinational Survey of current management Strategies. *Am Heart J*. 2011 Nov 1;162(5):852-859.e22.
- Xavier D, Pais P, Devereaux P, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. *Lancet* [Internet]. 2008 Apr 26 [cited 2021 Dec 6];371(9622):1435-42. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673608606236/fulltext>
- Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* [Internet]. 1993 Sep 25 [cited 2021 Dec 5];342(8874):759-66. Available from: <http://www.thelancet.com/article/O14067369391538W/fulltext>
- Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical Reperfusion and Long-term Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting 12 to 48 Hours From Onset of Symptoms. *JAMA* [Internet]. 2009 Feb 4 [cited 2021 Dec 7];301(5):487-8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/183318>
- 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* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 7];11(9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006842>
- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):570-91.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec 7 [cited 2021 Dec 7];355(23):2395-407. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa066139>

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Presión arterial durante el tratamiento y resultados cardiovasculares en adultos con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda



Hyeok-Hee Lee, MD,^{a,b,*} Hokyoo Lee, MD,^{a,b,*} So Mi Jemma Cho, PhD,^a Dong-Wook Kim, PhD,^c Sungha Park, MD, PhD,^{b,d} Hyeon Chang Kim, MD, PhD^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES Los efectos beneficiosos de una reducción intensiva de la presión arterial en cuanto a los resultados de salud se han demostrado en los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de estos beneficios en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar la asociación de la presión arterial durante el tratamiento con el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en adultos con hipertensión e HVI.

MÉTODOS Partiendo de los datos de una base de datos de exámenes de salud de ámbito nacional, en este estudio se identificó a 95.545 participantes de 40-79 años de edad que estaban tomando medicación antihipertensiva y presentaban una HVI en el electrocardiograma obtenido en la situación inicial. Con el empleo de modelos de Cox, se calcularon los valores de HR y de IC del 95% para los eventos de ECV según la presión arterial sistólica (PAS) o la presión arterial diastólica (PAD).

RESULTADOS A lo largo de una mediana de seguimiento de 11,5 años, se produjeron 12.035 nuevos eventos de ECV. Una PAS de < 130 mm Hg y una PAD de < 80 mm Hg se asociaron al riesgo más bajo de eventos de ECV en los modelos de *splines* cúbicos. Tomando el grupo con una PAS de 120-129 mm Hg como grupo de referencia, los valores de HR con ajuste multivariante fueron de 1,31 (IC del 95%: 1,24-1,38) en el grupo de \geq 140 mm Hg, 1,08 (IC del 95%: 1,02-1,15) en el grupo de 130-139 mm Hg y 1,03 (IC del 95%: 0,93-1,15) en el grupo de < 120 mm Hg. De igual modo, al tomar como referencia el grupo con una PAD de 70-79 mm Hg, los valores de HR con ajuste multivariante fueron de 1,30 (IC del 95%: 1,24-1,37) en el grupo de \geq 90 mm Hg, 1,06 (IC del 95%: 1,01-1,12) en el grupo de 80-89 mm Hg y 1,08 (IC del 95%: 0,96 a 1,20) en el grupo de < 70 mm Hg.

CONCLUSIONES En los adultos con hipertensión e HVI, el riesgo de eventos de ECV más bajo fue el observado con una PAS < 130 mm Hg y una PAD < 80 mm Hg. Serán necesarios nuevos ensayos aleatorizados para establecer estrategias óptimas de reducción de la presión arterial en estos pacientes. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1485-1495)
© 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

^a Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea; ^b Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea; ^c Big Data Steering Department, National Health Insurance Service, Wonju, Corea; y ^d Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital and Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea. *Los Drs. H-H Lee y H Lee contribuyeron por igual como primeros coautores. 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 15 de junio de 2021; original revisado recibido el 29 de julio de 2021, aceptado el 2 de agosto de 2021.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CIE-10** = Clasificación Internacional de Enfermedades - 10ª Revisión**ECG** = electrocardiograma**ECV** = enfermedad cardiovascular**HVI** = hipertrofia ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**IM** = infarto de miocardio**NHIS** = National Health Insurance Service**PA** = presión arterial**PAD** = presión arterial diastólica**PAS** = presión arterial sistólica

En el estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), una reducción intensiva de la presión arterial (PA) (objetivo de presión arterial sistólica [PAS] de < 120 mm Hg) dio lugar a unas tasas de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) inferiores a las obtenidas con una reducción ordinaria de la PA (objetivo de PAS de < 140 mm Hg) (1,2). En consecuencia, las guías actuales para el tratamiento de la hipertensión recomiendan un objetivo de PA estricto, en la mayor parte de los casos inferior a 130/80 mm Hg (3,4). Sin embargo, varios estudios han indicado que una reducción excesiva de la PA puede también aumentar los eventos de ECV

en los pacientes de alto riesgo o en aquellos que tienen una ECV ya establecida (5-10); por consiguiente, las guías de 2018 de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión incorporaron un límite inferior del control de la PA de 120/70 mm Hg (4).

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que es un marcador de la lesión de órgano diana cardíaca, constituye una entidad patológica específica que ha estado infrarrepresentada de manera uniforme en los ensayos de referencia, al constituir tan solo un 7,4% de los participantes en el ensayo SPRINT y un 5,4% en el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) (1,11). La reducción intensiva de la PA en los pacientes con HVI puede dar lugar a una regresión de la hipertrofia miocárdica y ejercer, por lo tanto, efectos beneficiosos sobre los resultados de ECV. En cambio, dado el aumento de la presión de compresión del miocardio sobre las arterias coronarias y el deterioro del llenado ventricular izquierdo en la HVI (12), una reducción excesiva de la PA podría dificultar la perfusión adecuada del miocardio y elevar el riesgo de eventos de ECV (13).

Con el empleo de una base de datos de exámenes de salud y solicitudes de reembolso de ámbito nacional, hemos investigado la asociación entre la PA durante el tratamiento y los resultados cardiovasculares en individuos adultos con hipertensión e HVI.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. Utilizamos una base de datos de ámbito nacional anonimizada proporcionada por el *National Health Insurance Service* (NHIS), que incluye registros de las solicitudes de reembolso por atención médica de la totalidad de la población de Corea del Sur. El NHIS es el único prestador de asistencia que se encarga de la cobertura de asistencia sanitaria universal en Corea del Sur. La base de datos del NHIS contiene información sobre parámetros demográficos, solicitudes de reembolso por asistencia junto con el código de la Clasificación

Internacional de Enfermedades - 10ª Revisión (CIE-10), resultados de los exámenes de salud generales y datos sobre los fallecimientos. Esta fuente de datos se ha descrito en estudios previos (14,15). Este estudio cumplió lo establecido en la Declaración de Helsinki, y el protocolo de la investigación fue aprobado por el comité de ética de investigación interno del Yonsei University Health System de Seúl, Corea (#Y-2019-0081). Se eximió al estudio de la necesidad de un consentimiento informado por escrito, ya que se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo con datos administrativos desidentificados.

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Se realizaron exámenes de salud ordinarios a través del NHIS, que incluyeron un electrocardiograma (ECG) en un total de 12.041.906 adultos de 40-79 años de edad entre los años 2004 y 2008. En el caso de que en un participante se hubieran realizado múltiples exámenes durante este período, se utilizó el registro más reciente como resultado inicial. De entre los 11.673.788 participantes para los que se dispuso de una información completa sobre las covariables, identificamos a 160.774 que habían sido tratados para la hipertensión durante ≥ 1 año y que tenían signos electrocardiográficos de HVI en el examen inicial o antes de él, sin que hubiera posibles causas de HVI no hipertensiva (por ejemplo, insuficiencia mitral, estenosis/insuficiencia aórtica o miocardiopatía hipertrófica) ni un retraso de la conducción intraventricular importante (por ejemplo, bloqueo completo de rama izquierda o derecha, síndrome de Wolff-Parkinson-White o implante de marcapasos) (16-20). Para la identificación del tratamiento antihipertensivo y de la pauta de medicación utilizada en los datos de solicitudes de reembolso se siguió el protocolo elaborado por la Sociedad Coreana de Hipertensión (21). Tras la exclusión de los participantes con < 2 visitas con determinación de la PA ($n = 35.626$), con registros previos de ECV ($n = 28.896$) o con < 1 año de seguimiento ($n = 707$), la muestra final para el análisis la formaron 95.545 participantes (figura 1 del Suplemento).

VARIABLES CLAVE. Se realizaron evaluaciones clínicas y determinaciones bioquímicas, y se obtuvo información sobre el estilo de vida mediante el empleo de un cuestionario durante los exámenes de salud ordinarios que el NHIS proporciona a todos los adultos de Corea cada dos años. Los centros de exámenes de salud son diseñados y supervisados en cuanto al control de calidad según las leyes y reglamentos nacionales pertinentes. En otra publicación se han descrito las características detalladas de los exámenes de salud (22). La variable de exposición principal fue la PA durante el tratamiento, que se promedió tomando todas las determinaciones disponibles tras el tratamiento antihipertensivo inicial hasta el 31 de diciembre de 2008 (mediana: 3 visitas [rango: 2-6 visitas]; la última de estas visitas se tomó como situación inicial

para los análisis principales de tiempo hasta el evento) (figura 2A del Suplemento). La PA fue determinada por personal médico adecuadamente capacitado con el empleo de métodos auscultatorios u oscilométricos. El protocolo de determinación de la PA recomendaba un mínimo de 5 minutos de reposo estando sentado seguido de 2 determinaciones que se promediaban en un intervalo de 5 minutos (23). La presencia de una HVI electrocardiográfica fue confirmada por médicos adecuadamente capacitados en cada uno de los centros de examen de salud. Otros parámetros registrados fueron el índice de masa corporal, la glucosa en ayunas, el colesterol total, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y la frecuencia del ejercicio físico. El empleo de fármacos hipolipemiantes o hipoglucemiantes (24,25) y el índice de comorbilidad de Charlson (26) se determinaron a partir de los datos de solicitudes de reembolso del seguro durante un período previo de 2 años.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal fue la combinación de eventos de ECV, definidos como la primera hospitalización por infarto de miocardio (IM) (CIE-10: I21-I23), ictus (CIE-10: I60-I64) o insuficiencia cardíaca (IC) (CIE-10: I50) o la muerte relacionada con una ECV (CIE-10: I00-I99) (15,27,28) registradas hasta el 31 de diciembre de 2019. La exactitud de los códigos de hospitalización ha sido validada con anterioridad (29). Si un participante había sufrido > 1 evento durante el periodo de seguimiento, se tomaba el primer evento para el criterio de valoración del resultado. Los criterios de valoración secundarios fueron la hospitalización por IM, por ictus o por IC evaluadas por separado; si un participante tenía más de un tipo de evento, se tomaba la primera aparición de cada tipo de evento para el criterio de valoración del resultado. Los participantes que no presentaron ningún evento fueron censurados para el análisis en la fecha de la muerte, el último seguimiento o el 31 de diciembre de 2019, lo que sucediera antes. Los fallecimientos se determinaron mediante la vinculación con el registro nacional a través de los números de registro permanentes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características iniciales se presentaron en forma de media \pm DE, mediana (rango intercuartílico) o n (%) según procediera. Las tasas de incidencia de los eventos de ECV se calcularon mediante el número de eventos por 1000 años-persona de seguimiento. Se calcularon los valores de HR y la incidencia acumulada ajustada de eventos de ECV con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Todos los análisis se llevaron a cabo por separado para la PAS y para la presión arterial diastólica (PAD). Para los análisis por categorías de PA, se utilizaron los siguientes valores de corte: para la PAS, < 120 mm Hg, 120-129 mm Hg, 130-139 mm Hg y \geq 140 mm Hg; para la PAD, < 70 mm

Hg, 70-79 mm Hg, 80-89 mm Hg y \geq 90 mm Hg. Para los análisis de la PA como variable continua, se utilizaron términos de *splines* cúbicos restringidos con un valor de referencia de la PAS de 130 mm Hg y de la PAD de 80 mm Hg y con 4 nudos en los percentiles 5, 35, 65 y 95. La proporcionalidad de los riesgos se confirmó mediante el examen visual de los gráficos de log-menos-log y los residuos de Schoenfeld. Los valores de HR se ajustaron respecto a edad, sexo, cuartil de ingresos del hogar, índice de comorbilidad de Charlson, clase de antihipertensivos, uso de medicación hipolipemiente, diabetes, consumo de tabaco, consumo de alcohol, frecuencia del ejercicio, índice de masa corporal y colesterol total. Las covariables se seleccionaron *a priori* en función de sus posibles asociaciones con la PA y con la ECV (30,31).

Se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad. En primer lugar, los análisis principales se estratificaron también según el sexo, la hipercolesterolemia, la diabetes o el tratamiento de monoterapia frente al combinado. En segundo lugar, con objeto de reducir al mínimo la posibilidad de una causalidad inversa o de factores de confusión residuales, los análisis se limitaron a los participantes con: 1) un periodo de 1 año de retardo (es decir, sin ningún evento del criterio de valoración) después de la situación inicial (n = 94.742); o 2) ninguna comorbilidad subyacente significativa (índice de comorbilidad de Charlson \leq 1; n = 58.537). En tercer lugar, para tener en cuenta los cambios de la PA a lo largo del tiempo, utilizamos modelos de Cox con variación del tiempo, tomando un promedio de PA actualizado en el tiempo durante el seguimiento (mediana: 8 visitas [rango: 2-16 visitas]) como variable principal de exposición (figura 2B del Suplemento). En cuarto lugar, repetimos nuestros análisis principales con el empleo de modelos de Fine-Gray en vez de modelos de Cox para tener en cuenta el riesgo competidor de muerte de causa no cardiovascular. En quinto lugar, exploramos la asociación de la PA con la incidencia de nuevos eventos adversos (es decir, la combinación de hipotensión, síncope, anomalía electrolítica o lesión renal aguda) a valores de PA inferiores a 130/80 mm Hg. Los análisis se realizaron con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc) y el programa R versión 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES. De los 95.545 participantes que presentaban una HVI en el ECG obtenido en la situación inicial (mediana de edad: 62 años; 63,6% de hombres), 4405 (4,6%), 17.239 (18,0%), 30.560 (32,0%) y 43.341 (45,4%) presentaron una PAS de < 120 mm Hg, 120-129 mm Hg, 130-139 mm Hg y \geq 140 mm Hg, respectivamente; 2315 (2,4%), 20.180 (21,1%), 46.597 (48,8%)

y 26.453 (27,7%) presentaron una PAD de < 70 mm Hg, 70-79 mm Hg, 80-89 mm Hg y \geq 90 mm Hg, respectivamente. En general, los participantes fueron de mayor edad en los grupos de PAS más elevada, mientras que fueron de menor edad en los grupos de PAD elevada. Los participantes con valores más altos de PAS o de PAD tenían un nivel de ingresos del hogar inferior y un menor índice de comorbilidad de Charlson; tenían una mayor probabilidad de estar siendo tratados con un tratamiento antihipertensivo combinado; tomaban medicación hipolipemiente con menor frecuencia; era más frecuente que consumieran alcohol; realizaban ejercicio con menor asiduidad; y presentaban valores superiores de índice de masa corporal, colesterol total y glucosa en ayunas, en comparación con los participantes con valores inferiores de PAS o de PAD (tabla 1).

ANÁLISIS PRINCIPALES. Durante una mediana de seguimiento de 11,5 años, se registró un total de 12.035 nuevos eventos de ECV. En los grupos de PAS < 120 mm Hg, 120-129 mm Hg, 130-139 mm Hg y \geq 140 mm Hg, se produjeron 442, 1709, 3406 y 6478 eventos, respectivamente; en los grupos de PAD < 70 mm Hg, 70-79 mm Hg, 80-89 mm Hg y \geq 90 mm Hg, se produjeron 353, 2519, 5577 y 3586 eventos, respectivamente. Con el empleo del grupo de PAS 120-129 mm Hg como referencia, la HR con ajuste multivariante fue de 1,31 (IC del 95%: 1,24-1,38) en el grupo de \geq 140 mm Hg, 1,08 (IC del 95%: 1,02-1,15) en el grupo de 130-139 mm Hg y 1,03 (IC del 95%: 0,93-1,15) en el grupo de < 120 mm Hg. De igual modo, tomando el grupo de PAD de 70-79 mm Hg como referencia, los valores de HR con ajuste multivariante fueron de 1,30 (IC del 95%: 1,24-1,37) en el grupo de \geq 90 mm Hg, 1,06 (IC del 95%: 1,01-1,12) en el grupo de 80-89 mm Hg y 1,08 (IC del 95%: 0,96-1,20) en el grupo de < 70 mm Hg (figura 1, tabla 1 del suplemento). La incidencia acumulada ajustada de eventos de ECV fue también máxima en el grupo de PAS \geq 140 mm Hg, seguida de la del grupo de 130-139 mm Hg y luego de los grupos de 120-129 mm Hg y de < 120 mm Hg (figura 2A). De igual modo, la incidencia acumulada ajustada de eventos de ECV fue también máxima en el grupo de PAD \geq 90 mm Hg, seguida de la del grupo de 80-89 mm Hg y luego de los grupos de 70-79 mm Hg y de < 70 mm Hg (figura 2B).

En los análisis de *splines* cúbicos restringidos, el riesgo de eventos de ECV más bajo se observó con una PAS < 130 mm Hg, mientras que el riesgo de ECV aumentaba de forma log-lineal con la PAS a valores \geq 130 mm Hg. De igual modo, el riesgo de eventos de ECV más bajo fue el observado con una PAD < 80 mm Hg, mientras que el riesgo de ECV aumentaba de forma log-lineal con la PAD a valores \geq 80 mm Hg (figura 3). Por lo que respecta a los criterios de valoración secundarios, las asociaciones de la PAS con el riesgo de ECV fueron, en general, cohe-

rentes en todos los criterios de valoración para valores de PAS \geq 130 mm Hg. Un valor de PAS de < 130 mm Hg no se asoció a una reducción adicional del riesgo de ictus o de IC, pero sí mostró una asociación marginal con una reducción del riesgo de IM (figura 4, recuadro superior). De forma análoga, las asociaciones de la PAD con el riesgo de ECV fueron, en general, coherentes en todos los criterios de valoración secundarios para valores de \geq 80 mm Hg. Un valor de PAD de < 80 mm Hg no se asoció a una reducción adicional del riesgo de IM o ictus, pero sí mostró una asociación marginal con una elevación del riesgo de IC (figura 4, recuadro inferior).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En primer lugar, al introducir una estratificación respecto a la hipercolesterolemia, la diabetes o el tratamiento en monoterapia frente al tratamiento combinado, la asociación de la PAS o la PAD con el riesgo de ECV fue, en general, uniforme en todos los subgrupos. Sin embargo, al estratificar según el sexo, las asociaciones fueron divergentes para una PAS \geq 160 mm Hg o una PAD < 80 mm Hg (figura 3 del Suplemento). En segundo lugar, al exigir un periodo de retraso de 1 año o la exclusión de los participantes con comorbilidades graves para reducir al mínimo la posibilidad de una causalidad inversa, los resultados continuaron siendo coherentes con los de los análisis principales (figura 4 del Suplemento). En tercer lugar, al utilizar el promedio de PA actualizado en el tiempo durante el seguimiento como exposición variable a lo largo del tiempo, las asociaciones de la PA con los eventos de ECV fueron, en general, similares a las observadas en los análisis principales (figura 5 del Suplemento). En cuarto lugar, los resultados principales obtenidos en los modelos de Cox se reprodujeron en los modelos de Fine-Gray, que tenían en cuenta un riesgo competidor de muerte de causa no cardiovascular (figura 6 del Suplemento). En quinto lugar, la reducción de la PAS hasta un valor inferior a 130 mm Hg se asoció a un mayor riesgo de eventos adversos (la combinación de hipotensión, síncope, anomalías electrolíticas y lesión renal aguda); y la reducción de la PAD hasta un valor inferior a 80 mm Hg no mostró una asociación significativa con la aparición de eventos adversos (figura 7 del Suplemento).

DISCUSIÓN

En este estudio de ámbito nacional realizado en adultos de Corea con hipertensión e HVI, el riesgo más bajo de eventos de ECV fue el observado con una PAS < 130 mm Hg o una PAD < 80 mm Hg, sin que hubiera indicios de una asociación en forma de curva en J. Comparativamente, una PAS \geq 130 mm Hg o una PAD \geq 80 mm Hg se asociaron a un riesgo de ECV superior (ilustración central). En términos generales, los resultados fueron coherentes

TABLA 1. Características iniciales según el rango de PA

	Según la PAS, mm Hg				Según la PAD, mm Hg			
	< 120 (n = 4405)	120-129 (n = 17.239)	130-139 (n = 30.560)	≥ 140 (n = 43.341)	< 70 (n = 2315)	70-79 (n = 20.180)	80-89 (n = 46.597)	≥ 90 (n = 26.453)
Edad, años	59 (53-68)	60 (53-68)	60 (54-68)	63 (56-70)	68 (60-72)	64 (56-70)	61 (54-68)	60 (52-68)
Sexo								
Mujeres	1718 (39,0)	5972 (34,6)	10.365 (33,9)	16.745 (38,6)	1126 (48,6)	8304 (41,1)	16.512 (35,4)	8858 (33,5)
Varones	2687 (61,0)	11.267 (65,4)	20.195 (66,1)	26.596 (61,4)	1189 (51,4)	11.876 (58,9)	30.085 (64,6)	17.595 (66,5)
Cuartil de ingresos del hogar ^a								
C4, máximo	1948 (44,2)	7421 (43,0)	12.698 (41,6)	15.983 (36,9)	1014 (43,8)	8349 (41,4)	18.687 (40,1)	10.000 (37,8)
C3	1002 (22,7)	3917 (22,7)	7119 (23,3)	10.469 (24,2)	495 (21,4)	4659 (23,1)	10.974 (23,6)	6379 (24,1)
C2	671 (15,2)	2789 (16,2)	4936 (16,2)	7891 (18,2)	341 (14,7)	3255 (16,1)	7835 (16,8)	4856 (18,4)
C1, mínimo	784 (17,8)	3112 (18,1)	5807 (19,0)	8998 (20,8)	465 (20,1)	3917 (19,4)	9101 (19,5)	5218 (19,7)
Índice de comorbilidad de Charlson								
0	1646 (37,4)	6736 (39,1)	12.363 (40,5)	17.936 (41,4)	776 (33,5)	7474 (37,0)	18.962 (40,7)	11.469 (43,4)
1	968 (22,0)	3505 (20,3)	6299 (20,6)	9084 (21,0)	574 (24,8)	4452 (22,1)	9672 (20,8)	5158 (19,5)
2	868 (19,7)	3476 (20,2)	5821 (19,0)	8058 (18,6)	417 (18,0)	3835 (19,0)	8868 (19,0)	5103 (19,3)
≥ 3	923 (21,0)	3522 (20,4)	6077 (19,9)	8263 (19,1)	548 (23,7)	4419 (21,9)	9095 (19,5)	4723 (17,9)
Número de la clase de antihipertensivos								
1	1968 (44,7)	7418 (43,0)	13.168 (43,1)	17.374 (40,1)	1018 (44,0)	8687 (43,0)	19.855 (42,6)	10.368 (39,2)
2	1708 (38,8)	6744 (39,1)	11.876 (38,9)	16.809 (38,8)	862 (37,2)	7863 (39,0)	18.119 (38,9)	10.293 (38,9)
≥ 3	729 (16,5)	3077 (17,8)	5516 (18,0)	9158 (21,1)	435 (18,8)	3630 (18,0)	8623 (18,5)	5792 (21,9)
Clase de antihipertensivos ^b								
Inhibidor de renina-angiotensina	1790 (40,6)	6510 (37,8)	10.762 (35,2)	15.204 (35,1)	880 (38,0)	7375 (36,5)	16.271 (34,9)	9740 (36,8)
Calcioantagonista	2576 (58,5)	11.128 (64,6)	20.886 (68,3)	30.486 (70,3)	1458 (63,0)	13.181 (65,3)	31.966 (68,6)	18.471 (69,8)
Diurético	1655 (37,6)	6693 (38,8)	11.687 (38,2)	17.863 (41,2)	889 (38,4)	7734 (38,3)	18.241 (39,1)	11.034 (41,7)
Betabloqueante	1506 (34,2)	5723 (33,2)	9873 (32,3)	15.096 (34,8)	792 (34,2)	6835 (33,9)	15.256 (32,7)	9315 (35,2)
Otros	77 (1,7)	293 (1,7)	646 (2,1)	1029 (2,4)	57 (2,5)	448 (2,2)	991 (2,1)	549 (2,1)
Fármacos hipolipemiantes	1246 (28,3)	4599 (26,7)	7529 (24,6)	9956 (23,0)	691 (29,8)	5480 (27,2)	11.232 (24,1)	5927 (22,4)
Diabetes	855 (19,4)	3333 (19,3)	6295 (20,6)	10.044 (23,2)	618 (26,7)	4594 (22,8)	9769 (21,0)	5546 (21,0)
Tabaquismo								
Nunca ha fumado	2972 (67,5)	11.673 (67,7)	21.174 (69,3)	31.522 (72,7)	1726 (74,6)	14.467 (71,7)	32.758 (70,3)	18.390 (69,5)
Exfumador	526 (11,9)	2268 (13,2)	3922 (12,8)	4871 (11,2)	225 (9,7)	2313 (11,5)	5806 (12,5)	3243 (12,3)
Fumador actual	907 (20,6)	3298 (19,1)	5464 (17,9)	6948 (16,0)	364 (15,7)	3400 (16,8)	8033 (17,2)	4820 (18,2)
Consumo de alcohol								
Ninguno	2531 (57,5)	9167 (53,2)	16.028 (52,4)	23.940 (55,2)	1551 (67,0)	12.043 (59,7)	24.924 (53,5)	13.148 (49,7)
1-2 veces/sem	1394 (31,6)	5949 (34,5)	10.404 (34,0)	13.040 (30,1)	542 (23,4)	5827 (28,9)	15.306 (32,8)	9112 (34,4)
≥ 3 veces/sem	480 (10,9)	2123 (12,3)	4128 (13,5)	6361 (14,7)	222 (9,6)	2310 (11,4)	6367 (13,7)	4193 (15,9)
Frecuencia del ejercicio								
Ninguno	1946 (44,2)	7629 (44,3)	13.771 (45,1)	21.190 (48,9)	1097 (47,4)	9387 (46,5)	21.642 (46,4)	12.410 (46,9)
1-2 veces/sem	1200 (27,2)	4709 (27,3)	8229 (26,9)	10.623 (24,5)	502 (21,7)	4978 (24,7)	12.092 (26,0)	7189 (27,2)
≥ 3 veces/sem	1259 (28,6)	4901 (28,4)	8560 (28,0)	11.528 (26,6)	716 (30,9)	5815 (28,8)	12.863 (27,6)	6854 (25,9)
PAS, mm Hg	114,7 ± 4,2	125,2 ± 2,9	134,5 ± 2,9	150,2 ± 9,3	122,3 ± 11,6	129,2 ± 10,0	137,7 ± 9,5	150,4 ± 11,6
PAD, mm Hg	73,0 ± 5,4	78,8 ± 5,2	83,4 ± 5,5	89,9 ± 7,6	66,4 ± 2,7	75,8 ± 2,7	84,3 ± 2,9	95,0 ± 5,2
Índice de masa corporal, kg/m ²	24,1 ± 2,8	24,4 ± 2,8	24,6 ± 2,9	24,8 ± 3,0	23,9 ± 2,9	24,3 ± 2,8	24,6 ± 2,9	24,9 ± 3,0
Colesterol total, mg/dl	192,8 ± 36,3	194,6 ± 37,2	196,5 ± 36,7	199,3 ± 38,3	191,3 ± 38,3	194,6 ± 37,2	197,2 ± 37,2	200,0 ± 38,2
Glucosa en ayunas, mg/dl	102,2 ± 27,6	103,0 ± 27,5	104,4 ± 27,9	107,1 ± 31,9	103,7 ± 27,3	104,4 ± 29,1	105,0 ± 29,0	106,6 ± 31,7

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE. ^a Ingresos del hogar clasificados en cuartiles para el conjunto de la población de Corea. ^b Contabilizado con duplicados para el tratamiento combinado.

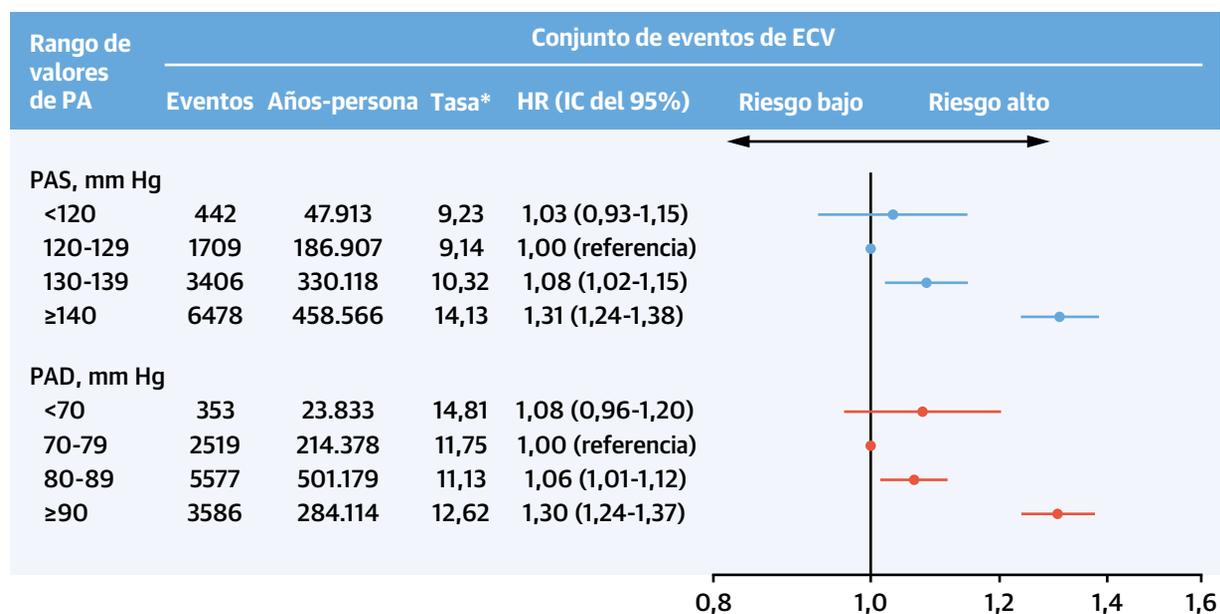
PA = presión arterial; PAD = presión arterial diastólica; C1 = cuartil 1; PAS = presión arterial sistólica.

para todos los criterios de valoración, subgrupos y análisis de sensibilidad.

La HVI es una respuesta mal adaptada de los miocardiocitos a la sobrecarga crónica de presión. Un control intensivo de la PA podría detener o revertir este proceso y producir, luego, efectos beneficiosos sobre los resulta-

dos de ECV (20). Sin embargo, dado que el miocardio hipertrofiado tiene una mayor demanda de oxígeno y puesto que las arterias coronarias intramiocárdicas sufren una compresión más intensa en la HVI (12), una reducción excesiva de la PA podría dificultar también la perfusión coronaria adecuada y causar una isquemia

FIGURA 1. Rango de valores de PA y riesgo de ECV



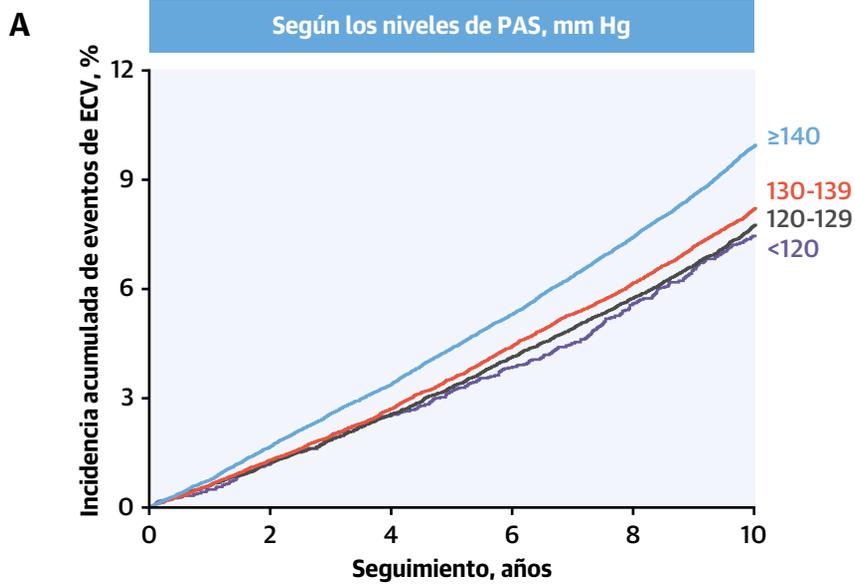
Los resultados se ajustaron respecto a edad, sexo, cuartil de ingresos del hogar, índice de comorbilidad de Charlson, clase de antihipertensivos, uso de medicación hipolipemiente, diabetes, consumo de tabaco, consumo de alcohol, frecuencia del ejercicio, índice de masa corporal y colesterol total. *Tasa de incidencia calculada como número de eventos por 1000 años-persona. PA = presión arterial; ECV = enfermedad cardiovascular; PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

miocárdica en los pacientes con HVI. Nuestros resultados indican que los efectos beneficiosos de la reducción intensiva de la PA pueden ser superiores, o cuando menos contrarrestar los posibles efectos nocivos de la hipoperfusión miocárdica, de tal manera que se llegue al riesgo de ECV más bajo posible con una PA < 130/80 mm Hg.

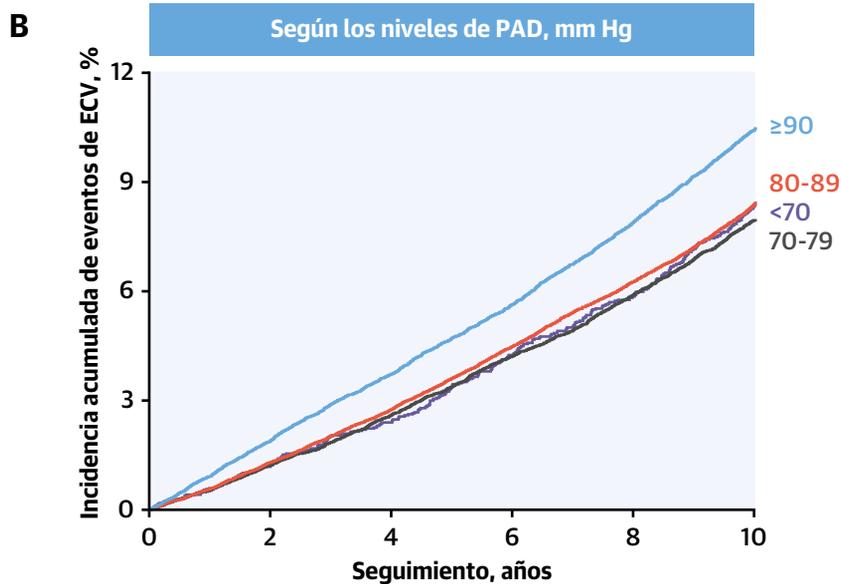
Los análisis *post hoc* recientes de los ensayos ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*) y TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Participants With Cardiovascular Disease*) han identificado que un valor de PAS de 120-139 mm Hg o un valor de PAD de 70-79 mm Hg se asociaron al nivel más bajo de riesgo de eventos de ECV en los pacientes con enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, ictus o diabetes con lesión de órganos diana (5,6). Aunque los niveles de PA en los que se observaba el riesgo más bajo de ECV eran diversos, los resultados fueron en general similares en los pacientes con un síndrome coronario agudo (8), IC (9) y una edad avanzada (10). Sin embargo, no hay ningún estudio que haya investigado cuáles son los niveles óptimos de PA en los adultos con hipertensión e HVI. El presente estudio se suma a los datos ya publicados al poner de manifiesto, exclusivamente en pacientes con HVI, que los niveles de PAS y de PAD durante el tratamiento que se asocian a un riesgo más bajo de ECV son los de < 130 mm Hg y < 80 mm Hg, respectivamente.

Nuestros resultados respaldan el uso de estrategias de reducción intensiva de la PA en los pacientes con hipertensión e HVI al confirmar la existencia de asociaciones de tipo log-lineal entre los valores de PAS y PAD durante el tratamiento y el riesgo de ECV, sin que se den fenómenos claros de curva en forma de J descritos en algunos estudios de observación. Concretamente, tanto un valor de PAS de 120-129 mm Hg como un valor de PAD de 70-79 mm Hg se asociaron a un riesgo de ECV inferior al observado con una PAS de 130-139 mm Hg y una PAD de 80-89 mm Hg, respectivamente. Sin embargo, no se observó una diferencia de riesgo adicional con valores de PAS de < 120 mm Hg y de PAD de < 70 mm Hg en comparación con los pacientes que presentaron una PAS de 120-129 mm Hg y una PAD de 70-79 mm Hg, respectivamente. Estos resultados parecen plausibles ya que la hipoperfusión miocárdica, que es un motivo de especial preocupación en la HVI (12,13), puede contrarrestar los efectos beneficiosos de una reducción intensiva de la PA hasta valores de PA muy bajos. Por otro lado, las personas con fragilidad, comorbilidades importantes o eventos previos de ECV (y por lo tanto con un riesgo elevado de ECV) pueden presentar una PA baja; esta posible causalidad inversa o factor de confusión residual puede haber ocultado los efectos beneficiosos de una reducción intensiva de la PA. Además, el hecho de que la rigidez arterial reduzca la PAD y comporte un mayor riesgo de ECV

FIGURA 2. Incidencia acumulada de eventos de ECV según los niveles de PA

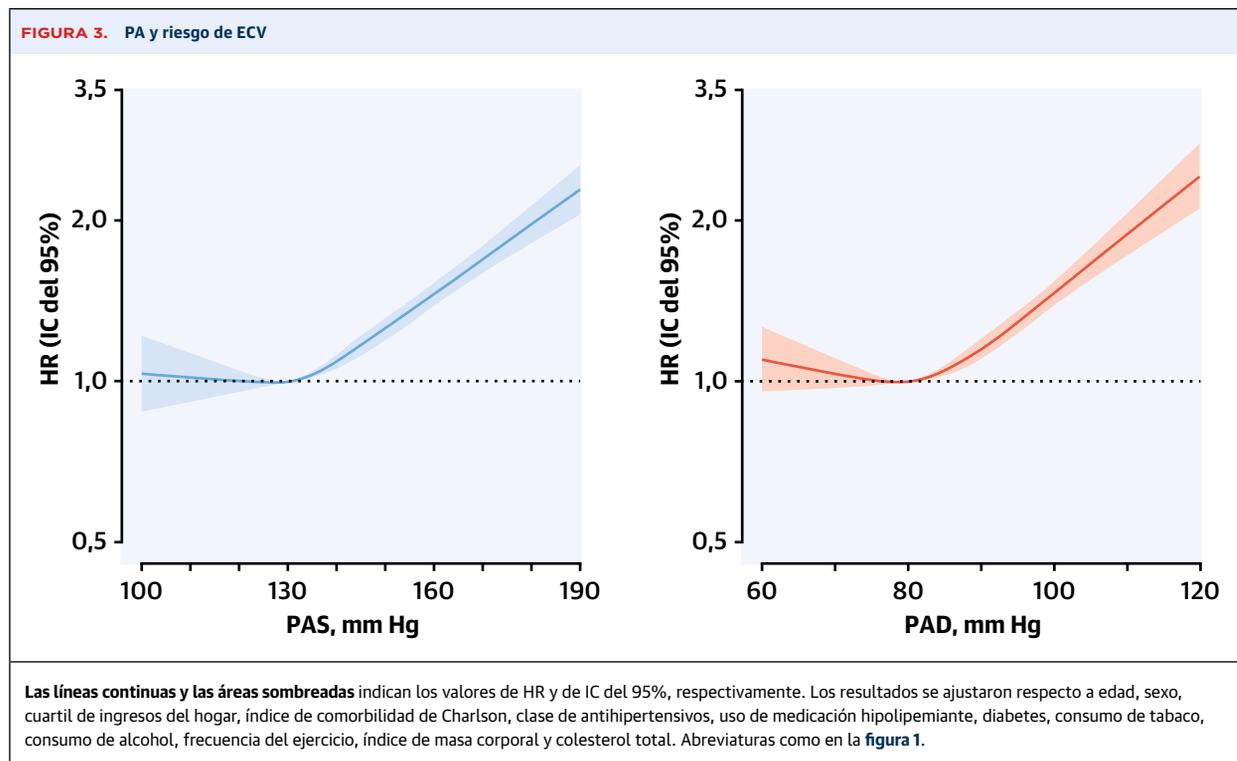


Número en riesgo							
—	≥140	43.341	41.998	40.261	38.319	36.287	34.023
—	130-139	30.560	29.868	28.931	27.863	26.786	25.585
—	120-129	17.239	16.876	16.377	15.836	15.252	14.610
—	<120	4405	4310	4177	4057	3915	3742



Número en riesgo							
—	≥90	26.453	25.681	24.722	23.747	22.657	21.469
—	80-89	46.597	45.490	43.967	42.208	40.437	38.446
—	70-79	20.180	19.646	18.927	18.116	17.248	16.303
—	<70	2315	2235	2130	2004	1898	1742

Los resultados de (A) PAS y de (B) PAD se ajustaron respecto a edad, sexo, cuartil de ingresos del hogar, índice de comorbilidad de Charlson, clase de antihipertensivos, uso de medicación hipolipemiente, diabetes, consumo de tabaco, consumo de alcohol, frecuencia del ejercicio, índice de masa corporal y colesterol total. Abreviaturas como en la **figura 1**.



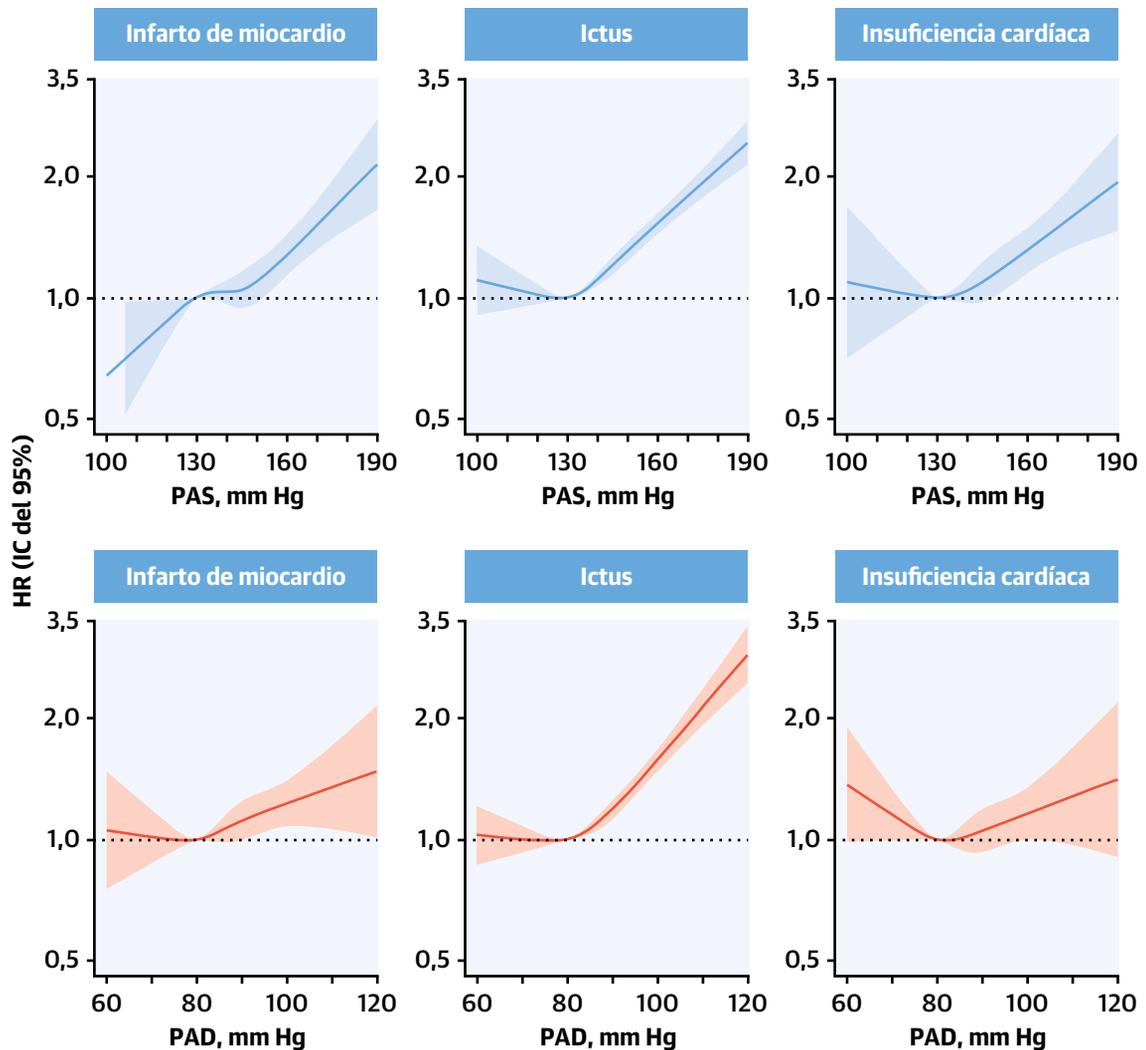
hace que la asociación entre PAD baja y ECV sea aún más propensa a una causalidad inversa (32,33). Las diferencias entre los dos sexos que se han observado en este estudio en la asociación entre la PAD baja y la ECV pueden ser atribuibles también en parte a la rigidez arterial, dado que esta se inicia de forma más temprana y continúa siendo más importante en los hombres que en las mujeres hasta llegar a edades de más 60-80 años (34,35).

Las directrices internacionales actuales sobre la hipertensión recomiendan un objetivo de PAS de < 130 mm Hg y un objetivo de PAD de < 80 mm Hg en los pacientes con HVI (3,4). Esto es una extrapolación de los resultados de los ensayos SPRINT y ACCORD (1,11), en los que los participantes con una HVI electrocardiográfica fueron tan solo un pequeño porcentaje del total de participantes en el estudio (7,4% y 5,4%, respectivamente). Aunque múltiples estudios previos han puesto de manifiesto que una reducción intensiva de la PA da lugar a tasas superiores de regresión de la HVI (20,36,37), son pocos los datos existentes respecto a los beneficios cardiovasculares globales de una reducción intensiva de la PA, específicamente en los adultos con hipertensión e HVI. El presente estudio permite cubrir la brecha de conocimiento existente al identificar la asociación entre la PA durante el tratamiento y el riesgo de ECV en personas con una HVI, y ello proporciona un mayor respaldo al objetivo de tratamiento de la PA de un valor < 130/80 mm Hg establecido en las directrices actuales para este grupo de pacientes.

PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO. Este estudio tiene varios puntos fuertes destacados. Hasta donde nosotros sabemos, se trata del primer estudio en el que se ha esclarecido la asociación entre la PA durante el tratamiento y el riesgo de ECV exclusivamente en personas con una HVI. El uso de una base de datos de ámbito nacional que abarca la totalidad de la población de Corea nos permitió disponer de una muestra amplia de pacientes hipertensos con HVI, con un período de seguimiento largo y un número suficiente de eventos de los criterios de valoración. Tiene especial importancia el período de seguimiento de una mediana de 11,5 años y el número de eventos de > 12.000, que son cifras que rara vez se alcanzan en los ensayos controlados y aleatorizados. El empleo de numerosos análisis de sensibilidad aporta también mayor robustez a nuestros resultados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, dado el carácter retrospectivo y no aleatorizado del estudio, no se pudo establecer una relación causal entre la PA y el riesgo de ECV. A pesar de introducir un ajuste para una amplia variedad de covariables y de realizar múltiples análisis de sensibilidad, continúa existiendo la posibilidad de factores de confusión residuales y de sesgo. En segundo lugar, está por evaluar la exactitud del diagnóstico de la HVI; dado que nuestro estudio se basó en datos de salud administrativos, no fue posible especificar *a priori* los criterios diagnósticos de la HVI y ello se dejó al criterio de cada uno de los centros en los que se realiza-

FIGURA 4. PA y riesgo de eventos de los criterios de valoración secundarios



Las líneas continuas y las áreas sombreadas indican los valores de HR y de IC del 95%, respectivamente. Los resultados se ajustaron respecto a edad, sexo, cuartil de ingresos del hogar, índice de comorbilidad de Charlson, clase de antihipertensivos, uso de medicación hipolipemiente, diabetes, consumo de tabaco, consumo de alcohol, frecuencia del ejercicio, índice de masa corporal y colesterol total. Abreviaturas como en la figura 1.

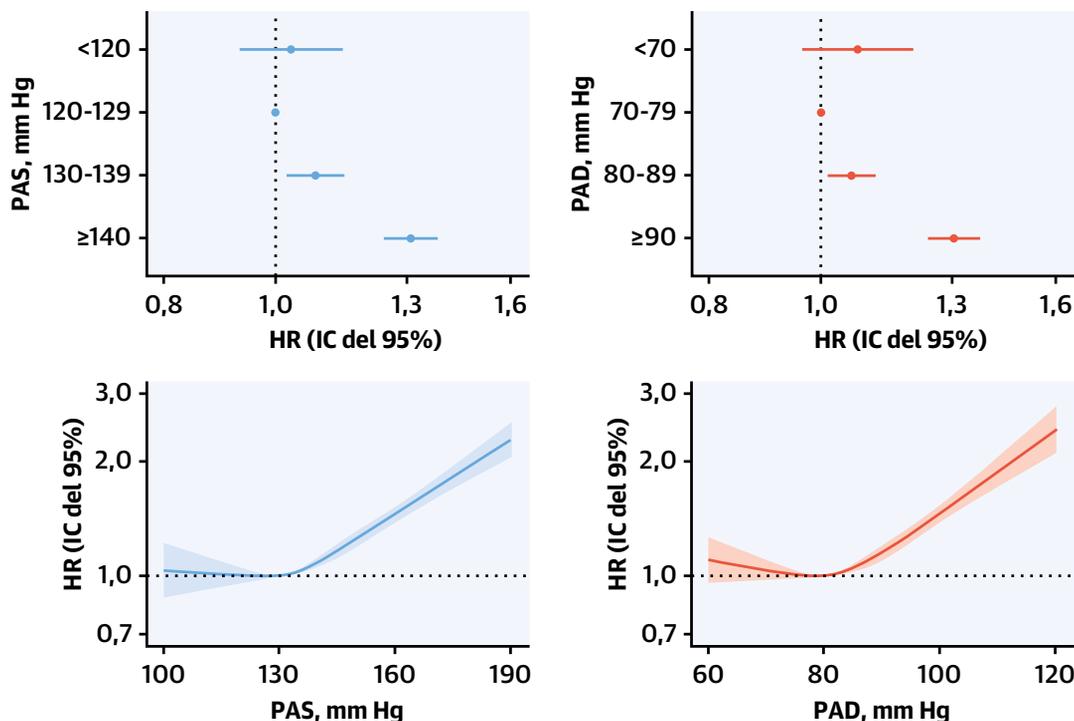
ron los exámenes de salud. Además, aunque se ha descrito que los criterios electrocardiográficos de la HVI muestran una alta especificidad (> 90%) en la población asiática (38,39), podría haber habido algunos casos falsos positivos de HVI, en especial en personas jóvenes o delgadas. No obstante, intentamos mejorar la exactitud diagnóstica de la HVI excluyendo del estudio a participantes con posibles causas de HVI no hipertensiva o con un retraso sustancial de la conducción intraventricular, que podrían haber limitado la validez del diagnóstico electrocardiográfico (16-20). En tercer lugar, en nuestro estudio no se evaluó la persistencia o la regresión de la

HVI durante el período de seguimiento del estudio. Dado que la regresión de la HVI durante el tratamiento antihipertensivo se asocia a un mejor resultado cardiovascular que el que se da con una HVI persistente (40), serán necesarios nuevos estudios para verificar si la asociación observada entre la PA y los criterios de valoración se mantiene tanto en los casos de regresión como en los de persistencia de la HVI. En cuarto lugar, los valores de PA iniciales de los participantes en el presente estudio, que se determinaron promediando las cifras de PA obtenidas en todas las visitas tras el tratamiento antihipertensivo inicial y en la fecha del examen inicial o antes de este,

ILUSTRACIÓN CENTRAL Presión arterial durante el tratamiento y resultados cardiovasculares en la hipertrofia ventricular izquierda

Población del estudio	Exposición principal
95.545 adultos con hipertensión e HVI	Promedio de PA durante el tratamiento (mediana de 3 visitas de determinación de la PA)
<p>Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antihipertensivo durante > 1 año • Como mínimo 2 visitas de determinación de la PA <p>Exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valvulopatía (por ejemplo, IMitral, EA, IA) • Miocardiopatía hipertrófica • Retraso de la conducción ventricular (por ejemplo, BRI/BRD, síndrome WPW) • Antecedentes previos de ECV • Seguimiento < 1 año 	<p>PA durante el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promedio de valores de PA de todas las visitas entre el tratamiento antihipertensivo inicial y el examen de la situación inicial
	Criterio de valoración principal
	12.035 eventos de ECV a lo largo de 11,5 años
	<p>Agrupación de eventos de ECV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Ictus • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Muerte relacionada con la ECV

Resultados principales



Lee, H.-H. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(15):1485-1495.

Las líneas continuas y las áreas sombreadas en los resultados principales indican los valores de HR y de IC del 95% ajustados, respectivamente. IA = insuficiencia aórtica; EA = estenosis aórtica; PA = presión arterial; ECV = enfermedad cardiovascular; PAD = presión arterial diastólica; BRI = bloqueo de rama izquierda; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; IMitral = insuficiencia mitral; BRD = bloqueo de rama derecha; PAS = presión arterial sistólica; WPW = Wolff-Parkinson-White.

pueden no haber reflejado plenamente la PA de un individuo durante el tratamiento. Sin embargo, repetimos nuestros análisis utilizando el promedio de PA actualizado en el tiempo durante el seguimiento, y los resultados fueron coherentes. Por último, nuestros resultados se obtuvieron en adultos de Corea con HVI y deben interpretarse con precaución al aplicarlos a otras poblaciones.

CONCLUSIONES

En los adultos con hipertensión e HVI, la PA durante el tratamiento mostró una asociación log-lineal con el riesgo de eventos de ECV. Concretamente, tanto un valor de PAS de 120-129 mm Hg como un valor de PAD de 70-79 mm Hg se asociaron a un riesgo de ECV inferior al observado con una PAS de 130-139 mm Hg y una PAD de 80-89 mm Hg, respectivamente. Sin embargo, los niveles de PA de < 120/< 70 mm Hg no se asociaron a una reducción adicional del riesgo de ECV. Serán necesarios nuevos ensayos aleatorizados para determinar las estrategias óptimas de reducción de la PA en los pacientes con hipertensión e HVI.

AGRADECIMIENTOS. En este estudio se utilizó la base de datos del NHIS (NHIS-2020-1-565).

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo contó con el apoyo del Proyecto de Investigación y Desarrollo de Tecnología Sanitaria de Corea a través del Instituto de Desarrollo del Sector de la Salud de Corea financiado por el Ministerio de Salud y Bienestar, República de Corea (subvención HI13C0715). Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Hyeon Chang Kim, Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, República de Corea. Correo electrónico: hckim@yuhs.ac. Twitter: @HyeonChangKim1.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: El control intensivo de la PA (PA < 130/80 mm Hg) puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en los adultos con HVI hipertensiva.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si la relación entre la reducción de la PA y la reducción del riesgo se da también a niveles de PA de < 130/80 mm Hg en pacientes con HVI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sprint Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116.
2. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1921-1930.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
5. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389:2226-2237.
6. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mm Hg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3105-3114.
7. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388(10056):2142-2152.
8. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation.* 2010;122(21):2142-2151.
9. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Reverse J-curve relationship between on-treatment blood pressure and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2017;5(11):810-819.
10. Douros A, Tolle M, Ebert N, et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *Eur Heart J.* 2019;40(25):2021-2028.
11. Accord Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-1585.
12. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens.* 2011;2011:495349.
13. Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev.* 2006;86(4):1263-1308.
14. Seong SC, Kim YY, Khang YH, et al. Data resource profile: the National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):799-800.
15. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, et al. Cardiovascular risk of isolated systolic or diastolic hypertension in young adults. *Circulation.* 2020;141(22):1778-1786.

16. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):992-1002.
17. Fragola PV, Autore C, Ruscitti G, Picelli A, Cannata D. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block: a wasted effort. *Int J Cardiol.* 1990;28(2):215-221.
18. Fragola PV, Autore C, Magni G, et al. Limitations of the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: the influence of left anterior hemiblock and right bundle branch block. *Int J Cardiol.* 1992;34(1):41-48.
19. Vandenberg B, Sagar K, Paulsen W, Romhilt D. Electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of complete right bundle branch block. *Am J Cardiol.* 1989;63(15):1080-1084.
20. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. SPRINT Research Study Group. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation.* 2017;136(5):440-450.
21. Kim HC, Cho SMJ, Lee H, et al. Korea hypertension fact sheet 2020: analysis of nation-wide population-based data. *Clin Hypertens.* 2021;27(1):8.
22. Seong SC, Kim YY, Park SK, et al. Cohort profile: the National Health Insurance Service-National Health Screening Cohort (NHIS-HEALS) in Korea. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016640.
23. Lee SW, Lee HY, Ihm SH, Park SH, Kim TH, Kim HC. Status of hypertension screening in the Korea National General Health Screening Program: a questionnaire survey on 210 screening centers in two metropolitan areas. *Clin Hypertens.* 2017;23:23.
24. Cho SMJ, Lee H, Lee HH, et al. Dyslipidemia fact sheets in Korea 2020: an analysis of nation-wide population-based data. *J Lipid Atheroscler.* 2021;10(2):202-209.
25. Ko SH, Han K, Lee YH, et al. Past and current status of adult type 2 diabetes mellitus management in Korea: a National Health Insurance Service database analysis. *Diabetes Metab J.* 2018;42(2):93-100.
26. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-682.
27. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, Park S, Lloyd-Jones DM, Kim HC. Cardiovascular risk of isolated diastolic hypertension defined by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline: a nationwide age-stratified cohort study. *Hypertension.* 2020;76(6):e44-e46.
28. Lee H, Park JH, Floyd JS, Park S, Kim HC. Combined effect of income and medication adherence on mortality in newly treated hypertension: nationwide study of 16 million person-years. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(16):e013148.
29. Park J, Kwon S, Choi E-K, et al. Validation of diagnostic codes of major clinical outcomes in a National Health Insurance database. *Int J Arrhythmia.* 2019;20:5.
30. 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(6):743-753.
31. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circ Res.* 2017;121(2):162-180.
32. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932-943.
33. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-1327.
34. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;43(6):1239-1245.
35. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, et al. Trajectories of age-related arterial stiffness in Chinese men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:870-880.
36. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. the Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9689):525-533.
37. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial. *Hypertension.* 2015;66(6):1123-1129.
38. Park JK, Shin JH, Kim SH, et al. A comparison of Cornell and Sokolow-Lyon electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in Korean patients. *Korean Circ J.* 2012;42(9):606-613.
39. Xie L, Wang Z. Correlation between echocardiographic left ventricular mass index and electrocardiographic variables used in left ventricular hypertrophy criteria in Chinese hypertensive patients. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51(5):391-401.
40. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004;292(19):2343-2349.

PALABRAS CLAVE riesgo cardiovascular, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, presión arterial óptima

APÉNDICE Pueden consultarse figuras y una tabla complementaria en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

El control de la PA: una gran decepción y una gran oportunidad

Carlos I.
Ponte-Negretti

Carlos I. Ponte-Negretti, MD, FSIAC, MTSVC

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiometabólico con mayor impacto poblacional atribuible. (1) De hecho, a pesar de estar ampliamente demostrado que reducir y controlar las cifras de PA disminuye eventos cardiovasculares (ECV), mortalidad cardiovascular y total, la presión arterial (PA) descontrolada sigue siendo el factor de riesgo más importante para cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, demencia, muerte y discapacidad de origen cardiovascular, (2) siendo la HTA responsable de cerca de 10.000.000 de muertes en el mundo cada año, ocurriendo la mayor parte de los fallecimientos en países de medianos y bajos ingresos.

Aquí es fundamental precisar que la alta mortalidad de la enfermedad hipertensiva está relacionada fundamentalmente con la HTA no diagnosticada y la diagnosticada y no controlada. De hecho, globalmente las cifras de control son absolutamente decepcionantes y preocupantes. Se estima que de cada 7 adultos con HTA 3 ni siquiera saben que son hipertensos, 1 sabe su diagnóstico y no está tratado, 2 están tratados pero no controlados y apenas 1 está adecuadamente controlado, (3) de ahí que el óptimo control de la presión arterial es una de las medidas en prevención cardiovascular con mayor impacto potencial en la disminución de la morbi-mortalidad por ECV, por lo que lograr un mayor número de pacientes diagnosticados, tratados y controlados es una de las más importantes oportunidades que tenemos desde el punto de vista poblacional para lograr reducir el impacto sanitario, económico y social que las ECV tienen sobre todo en países de medianos y bajos ingresos.

Cuando hablamos de control es fundamental definir metas de tratamiento de forma individualizada. Posterior a la publicación del estudio SPRINT, que demostró que valores < a 120 mmHg de PA reducían ECV y muerte (4), las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón proponen metas más estrictas de tratamiento. (5). Al otro lado del Atlántico, la Sociedad Europea de HTA, en conjunto con la Sociedad

Europea de Cardiología en sus guías publicadas en el año 2018 (6), proponen mantener la PAS < 130 pero no bajar de 120 mmHg en la mayoría de los pacientes y la PAD mantenerla entre 80 y 70 mmHg.

Esta controversia continúa, y hay grupos de pacientes de alto riesgo en los cuales su valor óptimo de tratamiento no está definido. Un ejemplo son los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que sin duda alguna comprenden un porcentaje significativo de los pacientes con HTA. Este grupo de pacientes debido a las características anatómo-fisiológicas y funcionales de la microcirculación en la HVI plantea un dilema ya que tienen de base disminuida la reserva de flujo coronario. Está descrito caídas en la perfusión coronaria en diástole cuando la PAD baja a valores inferiores a 85 mmHg, (7), por lo que reducir de forma intensiva los valores de PA pudiese traducirse en mayor isquemia miocárdica y mayor mortalidad. En contrapartida, reducciones intensivas de la PA se traducen en regresión de la hipertrofia ventricular, ¿qué mecanismo es más importante y determinante en la reducción o aumento del riesgo cardiovascular al reducir las cifras de PA? No se sabe con certeza. (8).

En un reciente número de JACC, se publicó una investigación original de un grupo de Corea del Sur que intenta responder esa vital pregunta (9). Para ello Lee y cols. de forma retrospectiva analizan la asociación de la PA alcanzada con el tratamiento en pacientes hipertensos con HVI y el riesgo de eventos cardiovasculares. Para ello analizaron la base de datos nacional del sistema universal de salud con cobertura en todo Corea del Sur y lograron identificar 95.545 sujetos entre 40 y 79 años con HTA e HVI diagnosticada en el electrocardiograma (ECG) de ingreso al sistema y que no tuviesen otras posibles causas de HVI, bloqueos de rama, síndromes de preexcitación o marcapaso y que además efectivamente estuviesen cumpliendo tratamiento antihipertensivo.

Los investigadores analizaron de forma independiente la relación entre la PAS o la PAD en tratamiento con un punto final primario combinado que comprendía: prime-

ra hospitalización por infarto al miocardio (IM) Ictus, Insuficiencia cardíaca (IC) o muerte cardiovascular (MCV). (9).

Durante el período de 11.5 años de observación se registraron 12.035 nuevos ECV.

Una PAS < 130 mmHg y PAD < 80 mmHg se asoció con el menor riesgo de ECV, al hacer un análisis multivariable ajustado encontraron que los pacientes con PAS > 140 mmHg tenían un HR de 1.31 (95% CI: 1.24-1.38) comparado con el grupo de referencia (pacientes con PAS entre 120 y 129 mmHg) , al dividir el grupo según los valores de PA en tratamiento encontraron que el HR del punto primario fue de 1.08 (95% CI: 1.02-1.15) en los que mantenían cifras < 130 mmHg el HR y 1.03 (95% CI: 0.93-1.15) en aquellos con PAS < 120 mm Hg.

Por su parte el análisis de los datos de PAD, tomando como referencia el valor de PA entre 70-79 mmHg mostró que el HR fue 1.30 (95% CI: 1.24-1.37) en los pacientes cuyos valores se mantuvieron < 90 mm Hg , 1.06 (95% CI: 1.01-1.12) con valores entre 80-89 mm Hg y 1.08 (95% CI: 0.96-1.20) en el grupo con < 70 mm Hg.

Al evaluar la incidencia acumulada de ECV consiguieron una relación proporcional entre valores de PA y riesgo, la mayor incidencia se registró con PAS > 140 mmHg y PAD > 90 mmHg, seguido por los grupos con PAS 130-139 mmHg y PAD 80-89 mmHg y la menor incidencia fue en los grupos con PAS < 120 y 70 mmHg. En este grupo de pacientes no se evidenció un efecto tipo curva J ni para la PAS ni para la PAD.

Estos resultados le permitieron a los autores concluir: “En adultos con HTA e HVI el riesgo para futuros ECV fue menor con PAS < 130 mm Hg y PAD < 80 mm Hg. Se necesitan estudios aleatorizados para establecer estrategias para reducir la PA en estos pacientes.” (9).

Pero estos resultados hay que evaluarlos con cautela, a pesar de ser una data resultado del trabajo en un gran volumen de pacientes, llevado con una buena metodología y de forma muy metódica, hay una serie de factores que debemos señalar para contextualizar estos hallazgos y definir su aplicabilidad en la práctica clínica universal.

Como primer punto no hay una descripción de cuales criterios se utilizaron para diagnosticar HVI, según se describe en la metodología. “La presencia de HVI fue confirmada por médicos entrenados en cada centro” (9). No sabemos si se utilizó la misma metodología en todos los pacientes, sabemos que cada método tiene diferentes valores de sensibilidad, especificidad y capacidad de diagnosticar HVI, por lo que la verdadera prevalencia de HVI puede variar dependiendo cual metodología fue utilizada y no sabemos en consecuencia a ciencia cierta cual es la verdadera prevalencia de HVI en la población estudiada.

Idealmente se debería establecer un solo criterio y debería haber una validación externa por un grupo de expertos independientes si no a todos, al menos a un grupo

estadísticamente significativo de pacientes para poder conocer la verdadera prevalencia de HVI.

Segundo es un estudio retrospectivo realizado exclusivamente en Corea del sur, es conocido que en la población del sur de Asia los criterios electrocardiográficos para diagnosticar HVI tienen sensibilidad y especificidad distintas cuando se compara con otros grupos étnicos y además se asocian con una mortalidad mayor cuando se compara con poblaciones blancas o anglosajonas, y menores cuando se compara con poblaciones afrocaribeñas, por lo que el riesgo basal de este grupo puede ser menor o mayor que en otras poblaciones y en consecuencia el efecto del tratamiento que siempre va a depender del riesgo basal puede ser diferente según en que población se repita el estudio (10-11).

Por ello estos resultados no se pueden tomar como una verdad absoluta que pueda cambiar nuestra práctica habitual y deben ser tomados como un hallazgo muy interesante que debe generar una investigación multicéntrica prospectiva con criterios definidos y riesgos basales balanceados.

Pero más interesante y mucho más importante desde el punto de vista del tratamiento de la enfermedad cardiovascular hipertensiva es el análisis obligado que se desprende de los porcentajes de control de los pacientes del estudio.

Debe llamarnos la atención que, en este grupo de 95.545 pacientes hipertensos, todos en tratamiento, que reciben adecuada atención y a quienes se les suple los medicamentos, el grado de control es bajo.

Solamente 22.6% tenían la PAS < 129 mmHg, 32% entre 120 y 130 mmHg y 45.4% > 140 mmHg. Paralelamente solo 23.5% tenían la PAD < 80 mmHg, 48% entre 80 y 89 mmHg y 27.7 > 90 mmHg.

Dicho en otras palabras, tomando como un adecuado control la meta de PAS < 130 y PAD entre 70-80 mmHg solo estaban en meta de PAS 54% de los pacientes y en meta de PAD 23,5% de los pacientes. (9).

Uniéndolos con lo comentado en la introducción de este editorial, pareciera que la falta de control de los pacientes hipertensos es la regla. En la reciente publicación de la campaña May Measurement month (12) en la cual se realizó una medición bajo un protocolo estandarizado de toma de PA en 1.508.130 adultos (>18 años) de la población general en 92 países, 32% de la población evaluada en el mundo entero era la primera vez que les tomaban la presión arterial y del total de pacientes conocidos como hipertensos 513.337 (34%) estaban recibiendo tratamiento 280.958 (54.7%) solamente 28.9% tenían la PA < 130/ 80 mmHg.

Estas cifras tienen que hacernos reflexionar y forzosamente debemos hacer un “mea culpa” y concluir que estamos haciendo las cosas de forma incorrecta, existen publicadas infinidad de guías de cómo tratar al pacien-

te hipertenso, pero definitivamente no las estamos aplicando de forma correcta.

Hay un gran espacio por mejorar, no necesitamos nuevas drogas, no necesitamos centros tecnológicos, debemos hacer bien lo que sabemos y no estamos haciendo, debemos hacer más campañas estructuradas, masivas y de amplio alcance para optimizar el diagnóstico de los pacientes hipertensos y a continuación tenemos que ser más estrictos en el control de la PA de los pacientes, debemos generar campañas educativas para que los pacientes entiendan lo vital que es estar controlados, debemos desarrollar esquemas de atención más simples y más costo efectivos para garantizar mayor cobertura, debe-

mos abogar por una mayor disponibilidad de tratamientos antihipertensivos a costos accesibles para toda la población. El conocimiento debe generar un compromiso ético de atención a nuestros pacientes y de campañas hacia la comunidad, conocer y comprender esta realidad no puede dejarnos indiferentes y debe hacernos entender y ratificar que aumentar la cantidad de pacientes hipertensos diagnosticados y sobre todo tratados y controlados es una de las medidas más efectivas que tenemos para disminuir efectivamente la mortalidad cardiovascular sobre todo en los países de medianos y bajos recursos. Cambiar esa realidad depende en gran medida de nuestro compromiso y nuestra acción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frieden TR, Jaffe MG. Saving 100 million lives by improving global treatment of hypertension and reducing cardiovascular disease risk factors. *J Clin Hypertens*. 2018;20:208-211
2. Zhou, B., Perel, P., Mensah, G.A. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 18, 785-802 (2021)
3. Frieden TR, Jaffe MG. Saving 100 million lives by improving global treatment of hypertension and reducing cardiovascular disease risk factors. *J Clin Hypertens*. 2018;20:208-211
4. SPRINT Research Group, Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19): 2199-2269. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.005>
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
7. Boström PA, Mansour P, Diemer H, Mattiasson I, Nehoum A, Lilja B, Berglund G. *J Hum Hypertens*. 1995 Dec;9(12):969-74
8. Gerard P, Aurigemma, Richard B, Devereux, Kristian Wachtell, Vittorio Palmieri, Kurt Boman, Eva Gerds, Markku S. Nieminen, Vasilios Papademetriou, Bjorn Dahlöf, Left ventricular mass regression in the LIFE study: effect of previous antihypertensive treatment: , *American Journal of Hypertension*, Volume 16, Issue 3, March 2003, Pages 180-186
9. Lee H-H, Lee H, Cho SMJ, Kim D-W, Park S, Kim HC. On-treatment blood pressure and cardiovascular outcomes in adults with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(15):1485-1495
10. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Racial differences in electrocardiographic characteristics and prognostic significance in Whites versus Asians. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002956. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002956>
11. Spencer, C., Beevers, D. & Lip, G. Ethnic differences in left ventricular size and the prevalence of left ventricular hypertrophy among hypertensive patients vary with electrocardiographic criteria. *J Hum Hypertens* 18, 631-636 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001713>
12. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al.; on behalf of MMM Investigators. May Measurement Month 2019: the global blood pressure screening campaign of the International Society Of Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76:333-341.