



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

SEPTIEMBRE 2022  
NÚMERO 26

## EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

### INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Tratamiento actual de la estenosis aórtica grave sintomática**  
Marc Eugène, Piotr Duchnowski, Bernard Prendergast, Olaf Wendler, Cécile Laroche, Jean-Luc Monin, Yannick Jobic, Bogdan A. Popescu, Jeroen J. Bax, Alec Vahanian, Bernard Lung, en nombre del Grupo de Investigadores del Registro EORP VHD II
- **COMENTARIO EDITORIAL** Estado actual del manejo de la estenosis aórtica importante sintomática. Todavía queda trabajo por hacer  
Juan M Farina, Luis M García, Juan P De Brahi
- 18 **Diferencias en el síndrome de takotsubo según el sexo**  
Luca Arcari, Iván J. Núñez-Gil, Thomas Stiermaier, Ibrahim El-Battrawy, Federico Guerra, Giuseppina Novo, Beatrice Musumeci, Luca Cacciotti, Enrica Mariano, Pasquale Caldarola, Giuseppe Parisi, Roberta Montisci, Enrica Vitale, Matteo Sclafani, Massimo Volpe, Miguel Corbi-Pasqual, Manuel Martinez-Selles, Manuel Almendro-Delia, Alessandro Sionis, Aitor Uribarri, Ibrahim Akin, Holger Thiele, Natale Daniele Brunetti, Ingo Eitel, Francesco Santoro
- **COMENTARIO EDITORIAL** Síndrome de Tako-Tsubo: una entidad no tan benigna, especialmente en hombres  
Mireia Padilla López, Montserrat Vila Perales
- 31 **Los factores de riesgo cardiovascular determinan el riesgo materno a largo plazo asociado a los trastornos hipertensivos del embarazo**  
Jennifer J. Stuart, Lauren J. Tanz, Eric B. Rimm, Donna Spiegelman, Stacey A. Missmer, Kenneth J. Mukamal, Kathryn M. Rexrode, Janet W. Rich-Edwards
- **COMENTARIO EDITORIAL** La importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo como factor de riesgo cardiovascular en las mujeres  
Gabriela Guzmán Martínez, Helena Contreras Mármol, Almudena Castro Conde

### PRESENTE Y FUTURO

- 49 **Guía para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Comparación de guías de JACC**  
Michelle D. Kelsey, Adam J. Nelson, Jennifer B. Green, Christopher B. Granger, Eric D. Peterson, Darren K. McGuire, Neha J. Pagidipati
- **COMENTARIO EDITORIAL** Reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes. Las guías como brújulas en el cambio de paradigma  
Ezequiel Hernán Forte, Carolina Gómez Martín
- 62 **Vía de decisión por consenso de expertos del ACC de 2022 sobre las secuelas cardiovasculares de la COVID-19 en los adultos: Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas, secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 y reanudación de la actividad física**  
Ty J. Gluckman, Nicole M. Bhave, Larry A. Allen, Eugene H. Chung, Erica S. Spatz, Enrico Ammirati, Aaron L. Baggish, Biykem Bozkurt, William K. Cornwell III, Kimberly G. Harmon, Jonathan H. Kim, Anuradha Lala, Benjamin D. Levine, Matthew W. Martinez, Oyere Onuma, Dermot Phelan, Valentina O. Puntmann, Saurabh Rajpal, Pam R. Taub, Amanda K. Verma
- **COMENTARIO EDITORIAL** Valoración cardiológica tras la infección por SARS-CoV-2. Un documento de consenso para el retorno a la normalidad  
Juan Caro-Codón, Juan R Rey
- 109 **Papel creciente del control del ritmo en los pacientes con fibrilación auricular. Revisión de actualización de JACC**  
A. John Camm, Gerald V. Naccarelli, Suneet Mittal, Harry J.G.M. Crijns, Stefan H. Hohnloser, Chang-Sheng Ma, Andrea Natale, Mintu P. Turakhia, Paulus Kirchhof
- **COMENTARIO EDITORIAL** Control del ritmo en pacientes con fibrilación auricular. A la luz de las nuevas evidencias  
Carmen Encarnación Roa, Máximo R. Cruz Monsanto

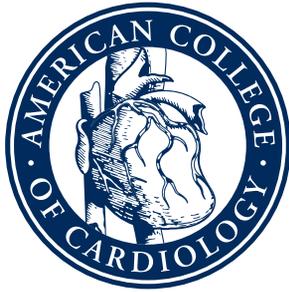


La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la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



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



## EDITOR-IN-CHIEF

Valentin Fuster, MD, PhD,  
New York, NY

## DIVISIONAL VICE PRESIDENT, PUBLISHING

Justine Varieur Turco, MA, Washington, DC

## EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

### EDITOR EN JEFE



Dr. Adrián Baranchuk MD FACC FRCPCC FCCS FSIAC  
Professor of Medicine  
Queen's University  
Kingston, Ontario, Canadá

### EDITOR ASOCIADO



Dr. Jesús Álvarez García MD, PhD  
Hospital U. Ramón y Cajal, Madrid, España

### EDITOR SÉNIOR



Prof. Antonio Bayés de Luna MD, PhD  
Investigador Sénior  
Fundación de Investigación Cardiovascular  
Hospital Sta. Creu i St. Pau, Barcelona, Spain

## EXECUTIVE EDITOR

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

## DEPUTY EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

## GUEST EDITORS

Christie M. Ballantyne, MD, Houston, TX

Javed Butler, MD, PhD, Jackson, MS

Athena Poppas, MD, Providence, RI

## INTERNATIONAL ADVISORS

Jane Armitage, FRCP,  
Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

## COMITÉ EDITORIAL

Agatiello, Carla  
Aguinaga, Luis  
Alcocer Diaz Barreiro, Luis  
Alday, Luis Eduardo  
Alfonso, Fernando  
Almendral, Jesús  
Alonso Pulpón, Luis  
Anchique, Claudia  
Anguita Sánchez, Manuel  
Ariza Solé, Albert  
Asín Cardiel, Enrique  
Badimon Maestro, Lina  
Badimon Maestro, Juan José

Baranchuk, Adrián  
Baratta, Sergio J.  
Barrios, Vivencio  
Bayés-Genís, Antoni  
Brugada, Pedro  
Brugada, Ramón  
Brugada, Josep  
Bryce Moncloa, Alfonso  
Bueno, Héctor  
Castro Conde, Almudena  
Cequier, Ángel  
Comín Colet, Josep  
Cosín Sales, Juan  
Crespo, Marisa  
Cruz Fernández, José María  
DaSilva-DeAbreu, Adrian

Delgado, Victoria  
Del Sueldo, Mildren  
De Pablo Zarzosa, Carmen  
Díaz, Margarita  
Díez, Javier  
Dubner, Sergio  
Elizari, Marcelo  
Elosua, Roberto  
Enriquez, Andrés

Argentina  
Argentina  
México  
Argentina  
España  
España  
España  
Colombia  
España  
España  
España  
Estados Unidos  
Canadá  
Argentina  
España  
España  
Bélgica  
España  
España  
Perú  
España  
España  
España  
España  
Estados Unidos  
Holanda  
Argentina  
España  
Uruguay  
España  
Argentina  
Argentina  
España  
Chile

Escobar, Edgardo  
Esteban Gómez, Juan  
Faella, Horacio  
Fernández Avilés, Francisco  
Fernández Gonzalez, Ricardo  
Fernández Lozano, Ignacio  
Ferreira González, Ignacio  
Fiol-Sala, Miguel  
Gallego, Pastora  
García- Cosio, Francisco  
García-Moll Marimon, Xavier  
González Juanatey, J.Ramón  
Grancelli, Hugo  
Guerra Ramos, José M<sup>a</sup>  
Guzmán, Gabriela  
Hernández Antolín, Rosana  
Ibáñez, Borja  
Iglesias, Ricardo  
Íñiguez Romo, Andrés  
Iturralde, Pedro  
Jaramillo, Claudia  
Kaski, Juan Carlos  
Keegan, Roberto  
Lacalzada Almeida, Juan  
Lacy Niebla, M<sup>a</sup> del Carmen  
Lanas, Fernando  
Lara Terán, Joffre  
Lerman, Jorge  
Lidon, Rosa M<sup>a</sup>  
López Santi, Ricardo  
López Sendón, José Luis  
Lupón Roses, Josep  
Macaya, Carlos  
Mario Lombana, Bey  
Martínez Rios, Marco A  
Martínez- Rubio, Antonio  
Martínez- Sellés, Manuel  
Mauri, Fina  
Mazón, Pilar  
Melgarejo Rojas, Enrique

Chile  
Colombia  
Argentina  
España  
Costa Rica  
España  
España  
España  
España  
España  
España  
España  
Argentina  
España  
España  
España  
España  
Argentina  
España  
España  
España  
Argentina  
España  
España  
México  
Colombia  
Argentina  
Argentina  
España  
México  
Chile  
Ecuador  
Argentina  
España  
España  
España  
Pánama  
México  
España  
Argentina  
España  
España  
Colombia

Mendoza, Iván  
Mont Girbau, Lluís  
Moreno, Mar  
Múnera-Echeverri, Ana G.  
Muñoz Guijosa, Christian  
Murga, Nekane  
Nava Townsend, Santiago  
Olmos, Carmen  
Padró, Teresa  
Pascual Figal, Domingo  
Pérez David, Esther  
Ponte Negretti, Carlos I  
Prieto Domínguez, J.Carlos  
Ramírez Marroquin, Samuel  
Restrepo, Gustavo  
Reyes Caorsi, Walter  
Rivas Estany, Eduardo  
Rodés-Cabau Josep  
Roig, Eulalia  
Roldán Rabadan, Inmaculada  
Sambola, Antonia  
Sánchez, Ramiro  
Sánchez Delgado, Enrique  
Sionis, Alessandro  
Sitges, Marta  
Sosa Liprandi, Alvaro  
Sosa Liprandi, María Inés  
Subirana, Maite  
Tajer, Carlos  
Tamargo, Juan  
Tornos, Pilar  
Uribe, William  
Valdez Tiburcio, Osiris

Vázquez Antona, Clara  
Vilalur, Gemma  
Viñolas Prat, Xavier  
Wyss, Fernando  
Zamorano, José Luis

Venezuela  
España  
España  
Colombia  
España  
España  
México  
España  
España  
España  
España  
Venezuela  
Chile  
México  
Colombia  
Uruguay  
Cuba  
Canadá  
España  
España  
España  
Argentina  
Nicaragua  
España  
España  
Argentina  
Argentina  
España  
Argentina  
España  
Colombia  
República Dominicana  
México  
España  
España  
Guatemala  
España

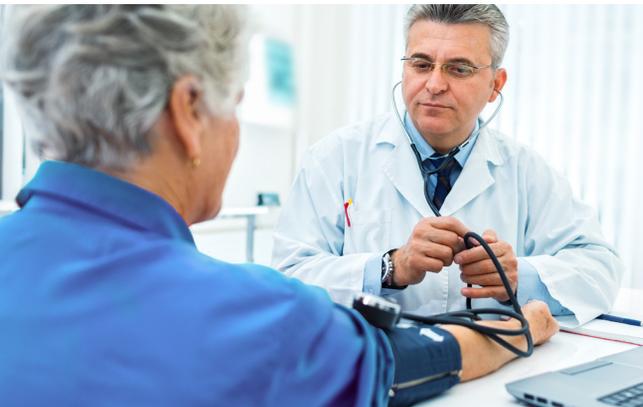


## Symlicity Spyral™ RDN System

# zero

**device- or procedure-related  
major adverse events**

through 3 months in three randomized controlled trials<sup>1-3</sup>



### Discovering the Right RDN Patients

Encouraged by extensive safety and efficacy data<sup>1-4</sup> and a growing number of expert position and consensus statements, leading clinicians are selecting more patients for minimally invasive Medtronic Renal Denervation.<sup>5</sup>

**HEAR FROM RDN EXPERTS**

1. Townsend RR, et al. *The Lancet*. 2017;390:2160–2170.
2. Kandzari DE et al. *The Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346–2355.
3. Böhm M et al. *The Lancet* 2020; Published online March 29, 2020.
4. Mahfoud F, et al. Presented at PCR e-Course 2020.
5. Data on file, Medtronic. September 2021.

UC202204459 ML ©2022. Medtronic. All rights reserved. Medtronic and the Medtronic logo are trademarks of Medtronic. For distribution only in markets where the Symlicity Spyral™ multi-electrode renal denervation catheter and Symlicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 3/2022

**Medtronic**

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Tratamiento actual de la estenosis aórtica grave sintomática



Marc Eugène, MD,<sup>a,b</sup> Piotr Duchnowski, MD,<sup>c</sup> Bernard Prendergast, MD, PhD,<sup>d</sup> Olaf Wendler, MD,<sup>e</sup> Cécile Laroche,<sup>f</sup> Jean-Luc Monin, MD, PhD,<sup>g</sup> Yannick Jobic, MD,<sup>h</sup> Bogdan A. Popescu, MD, PhD,<sup>i</sup> Jeroen J. Bax, MD, PhD,<sup>j</sup> Alec Vahanian, MD,<sup>b</sup> Bernard Lung, MD,<sup>a,b</sup> en nombre del Grupo de Investigadores del Registro EORP VHD II\*

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Cuando la cirugía era el único tratamiento existente para la estenosis aórtica (EA), existían algunas lagunas entre las guías y la práctica clínica.

**OBJETIVOS** En este estudio se analizó la decisión de intervenir o no en los pacientes con EA grave en la encuesta EORP VHD (*EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease*) II.

**MÉTODOS** De los 2152 pacientes con EA grave, un total de 1271 pacientes con una EA de gradiente alto que presentaban síntomas cumplieron los criterios para una recomendación de clase I para la intervención según la guía de la *European Society of Cardiology* de 2012; el criterio de valoración principal fue la decisión de intervención.

**RESULTADOS** Se tomó la decisión de no intervenir en 262 pacientes (20,6%). En el análisis multivariante, la decisión de no intervenir se asoció a una mayor edad (*odds ratio* [OR]: 1,34 por aumento de 10 años; IC del 95%: 1,11 a 1,61;  $p = 0,002$ ), a las clases funcionales I y II frente a la clase funcional III de la *New York Heart Association* (OR: 1,63; IC del 95%: 1,16 a 2,30;  $p = 0,005$ ), a un mayor índice de comorbilidad de Charlson ajustado según la edad (OR: 1,09 por aumento de 1 punto; IC del 95%: 1,01 a 1,17;  $p = 0,03$ ) y a un menor gradiente medio transaórtico (OR: 0,81 por disminución de 10 mm Hg; IC del 95%: 0,71 a 0,92;  $p < 0,001$ ). Durante el período de estudio, 346 pacientes (40,2%, mediana de edad 84 años, mediana de puntuación EuroSCORE II [*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*] II) 3,1%) fueron tratados con una intervención percutánea y 515 (59,8%, mediana de edad 69 años, mediana de puntuación EuroSCORE II 1,5%) mediante una intervención quirúrgica. La decisión de no intervenir, en comparación con la de intervenir, se asoció a una menor supervivencia a los 6 meses (87,4%; IC del 95%: 82,0 a 91,3 frente a 94,6%; IC del 95%: 92,8 a 95,9;  $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIONES** La decisión de no intervenir se tomó en 1 de cada 5 pacientes con EA grave y sintomática a pesar de una recomendación de clase I para la intervención y la decisión se asoció en especial a la mayor edad y a las comorbilidades combinadas. La intervención percutánea se utilizó ampliamente en los octogenarios. (*J Am Coll Cardiol* 2021;78:2131-2143) © 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

<sup>a</sup> Cardiology Department, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, París, Francia; <sup>b</sup> Université de Paris, París, Francia; <sup>c</sup> Cardinal Wyszynski National Institute of Cardiology, Varsovia, Polonia; <sup>d</sup> Department of Cardiology, St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido; <sup>e</sup> Department of Cardiothoracic Surgery, King's College Hospital, Londres, Reino Unido; <sup>f</sup> EURObservational Research Programme, European Society of Cardiology, Sophia-Antipolis, Francia; <sup>g</sup> Cardiology Department, Institut Mutualiste Montsouris, París, Francia; <sup>h</sup> Cardiology Department, Hôpital Cavale Blanche, Brest, Francia; <sup>i</sup> Department of Cardiology, University of Medicine and Pharmacy Carol Davila-Eurocolab, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases Prof Dr C. C. Iliescu, Bucarest, Rumania; y <sup>j</sup> Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos. \* Los investigadores del registro EORP VHD II se enumeran en el apéndice del Suplemento.

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 12 de mayo de 2021; original revisado recibido el 30 de agosto de 2021, aceptado el 6 de septiembre de 2021.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****ACC** = American College of Cardiology**AHA** = American Heart Association**EA** = estenosis aórtica**EACTS** = European Association for  
Cardiothoracic Surgery**ESC** = European Society of Cardiology**NYHA** = New York Heart Association**SAVR** = reemplazo quirúrgico  
de válvula aórtica**TAVI** = implante percutáneo  
de válvula aórtica

La estenosis aórtica (EA) calcificada es la valvulopatía más frecuente por la que se remiten pacientes al hospital en los países de ingresos altos, y su prevalencia alcanza el 3%-5% después de los 75 años de edad (1). El mal pronóstico de la EA grave y sintomática y los resultados favorables de las intervenciones quirúrgicas y percutáneas hacen que se recomiende firmemente el reemplazo de la válvula aórtica. Sin embargo, en la *Euro Heart Survey* de 2001, el 33% de los pacientes de edad avanzada con EA grave y sintomática no fueron tratados con un reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR) (2), mientras que otras series describen una infrutilización del SAVR (3, 4). A partir de la década de 2000, es posible que la elaboración y/o actualización de las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) y del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) (5, 6) junto con el surgimiento del implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) hayan modificado la toma de decisiones clínicas al respecto.

El objetivo de este estudio fue utilizar los datos de la encuesta internacional EORP VHD (*EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease*) II, diseñada por el *EURObservational Research Programme* de la ESC (7) para analizar la decisión sobre el tratamiento y el modo de intervención en los pacientes con EA grave y sintomática, determinar qué características objetivas se asociaron a la decisión de no intervenir (en comparación con la *Euro Heart Survey* de 2001) (2), y evaluar la relación entre la decisión inicial sobre el tratamiento y la supervivencia a los 6 meses.

**MÉTODOS**

**POBLACIÓN DE ESTUDIO.** La encuesta VHD II se llevó a cabo entre el 16 de enero y el 28 de agosto de 2017 en 222 centros de 28 países e incluyó a 7247 pacientes reclutados durante un periodo de 3 meses en cada centro, entre ellos 2152 pacientes con EA grave de cualquier etiología, sin restricción en cuanto a la insuficiencia aórtica asociada, que no presentaban una valvulopatía mitral moderada o grave concomitante y que no habían sido tratados con ninguna intervención valvular previa (7). Los pacientes fueron incluidos en la encuesta VHD II si tenían  $\geq 18$  años de edad y presentaban una valvulopatía de válvula nativa grave definida por la ecocardiografía con el empleo de un método integrador o si se les había practicado alguna intervención valvular quirúrgica o percutánea previa. Los criterios de exclusión fueron la endocarditis infecciosa aguda, la participación en un estudio de intervención valvular que repercutiera en el tratamiento y la valvulopatía asociada a una cardiopatía congénita compleja (7). La in-

suficiencia cardíaca se definió por la presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva en el momento de la hospitalización índice o de la visita en la clínica ambulatoria. El criterio de valoración principal fue la decisión de tratamiento adoptada por el médico responsable durante la hospitalización o la visita ambulatoria índice. La encuesta VHD II fue aprobada para la ESC por el *Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé* (5 de octubre de 2016) y la *Commission Nationale Informatique et Liberté* (14 de abril de 2017). Cuando fue necesario, el estudio fue aprobado por cada comité de ética de investigación nacional o regional o el consejo de revisión del centro, de acuerdo con la normativa local. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

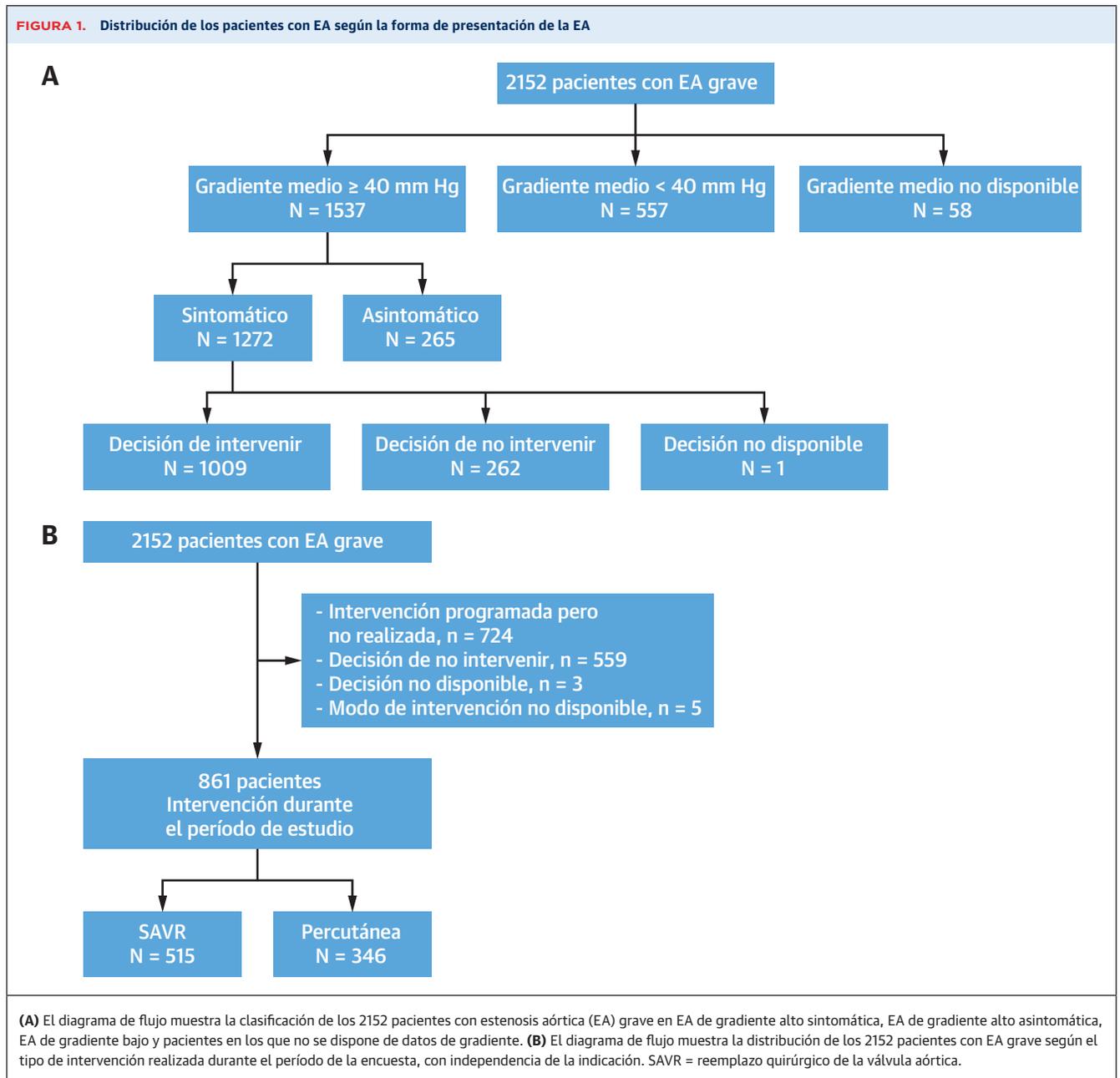
En los 2152 pacientes con EA grave (**figura 1, tabla 1 del Suplemento**) que se han descrito ya con anterioridad (7), estudiamos específicamente 2 cuestiones: 1) la decisión tomada por el médico responsable de intervenir (mediante SAVR o con un método percutáneo) o no se analizó en el subgrupo de pacientes con EA de gradiente alto y sintomáticos ( $n = 1271$ ), que corresponden a las recomendaciones uniformes de clase I para la intervención según las guías sobre valvulopatía de ESC/*European Association for Cardiothoracic Surgery* (EACTS) de 2012 y las guías de AHA/ACC de 2014, que estaban vigentes en el momento de realizar la encuesta (8, 9); y 2) el modo de intervención se analizó en la población de pacientes con EA a los que se practicó realmente una intervención durante el periodo de estudio.

**DECISIÓN DE INTERVENIR.** El criterio de valoración principal del estudio VHD II fue la decisión final sobre el tratamiento de intervención quirúrgica o percutánea tomada durante la hospitalización o la visita ambulatoria índice. Se analizaron los factores asociados a la decisión de no intervenir en 1271 pacientes sintomáticos (clase funcional  $\geq$  II de la *New York Heart Association* [NYHA] o angina de pecho) con un gradiente medio transaórtico  $\geq 40$  mm Hg, lo cual corresponde a pacientes que cumplen las condiciones establecidas para una recomendación de clase I para la intervención según la guía de ESC/EACTS de 2012 y la guía de AHA/ACC de 2014.

**TIPO DE INTERVENCIÓN.** Durante el periodo de estudio, 866 de los 2152 pacientes con EA fueron tratados con una intervención sobre la válvula aórtica. Se excluyeron cinco pacientes porque faltaba información sobre el modo de intervención.

**SEGUIMIENTO A LOS 6 MESES.** El seguimiento a los seis meses se había especificado *a priori* en el estudio VHD II y fue notificado por los investigadores. En los 1271 pacientes con una indicación de clase I para la intervención, se analizó la supervivencia a los 6 meses y los

**FIGURA 1.** Distribución de los pacientes con EA según la forma de presentación de la EA



eventos ocurridos durante el seguimiento, según la decisión inicial respecto a la intervención, sin tener en cuenta las intervenciones posteriores durante el seguimiento.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las variables continuas se presentan en forma de mediana (rango intercuartílico) y las variables cualitativas en forma de porcentajes. Las comparaciones de los grupos se realizaron con una prueba de  $\chi^2$  o una prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con una prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas. La supervivencia a seis meses se analizó con el empleo del método de Kaplan-Meier y se

comparó según la decisión de intervenir o no utilizando una prueba de orden logarítmico (*log-rank*)

En el análisis univariante se identificaron las variables asociadas a la decisión de no intervenir, comparando las características de los pacientes en los que se tomó la decisión de intervenir o no, como se indica en la **tabla 1**. Las variables con un valor de  $p < 0,10$  y las 5 regiones geográficas (**tabla 2 del Suplemento**) se incluyeron en 2 modelos de regresión logística multivariante diferentes: el modelo multivariante 1 incluyó las comorbilidades por separado, mientras que el modelo multivariante 2 las combinó utilizando el índice de comorbilidad de Charl-

**TABLA 1. Factores asociados a la decisión de no intervenir en la EA grave sintomática: análisis univariante**

	EA sintomática grave (n = 1271, 100%)	Decisión de intervenir (n = 1009, 79,4%)	Decisión de no intervenir (n = 262, 20,6%)	Valor de p
<b>Características de los pacientes</b>				
Edad, años	76,0 (67,0-83,0)	74,0 (66,0-82,0)	79,0 (72,0-85,0)	< 0,001
Mujeres	577 (45,4)	453 (44,9)	124 (47,3)	0,48
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,0 (25,0-31,3) [1249]	28,0 (24,8-31,6) [995]	28,0 (25,2-31,2) [254]	0,86
Intervención coronaria previa	174/1269 (13,7)	137/1008 (13,6)	37/261 (14,2)	0,81
Hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el último año	227 (17,9)	173 (17,1)	54 (20,6)	0,19
Clase funcional de la NYHA				0,002
I <sup>a</sup>	52 (4,1)	40 (4,0)	12 (4,6)	
II	675 (53,1)	521 (51,6)	154 (58,8)	
III	496 (39,0)	416 (41,2)	80 (30,5)	
IV	48 (3,8)	32 (3,2)	16 (6,1)	
Angina de pecho	290 (22,8)	222 (22,0)	68 (26,0)	0,17
Insuficiencia cardíaca congestiva	224 (17,6)	151 (15,0)	73 (27,9)	< 0,001
Fibrilación/aleteo ( <i>flutter</i> ) auricular	152/1270 (12,0)	122/1008 (12,1)	30/262 (11,5)	0,77
Aclaramiento de creatinina, ml/min	65,8 (47,5-87,1) [1218]	67,1 (48,7-89,2) [971]	61,0 (42,7-80,2) [247]	0,004
<b>Factores de riesgo</b>				
Tabaquismo activo	116 (9,1)	91 (9,0)	25 (9,5)	0,79
Hipertensión	992 (78,0)	781 (77,4)	211 (80,5)	0,28
Dislipidemia	726 (57,1)	570 (56,5)	156 (59,5)	0,37
Diabetes mellitus	373 (29,3)	294 (29,1)	79 (30,2)	0,75
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	152/1065 (14,3)	119/866 (13,7)	33/199 (16,6)	0,30

Continúa en la página siguiente

son ajustado según la edad (10). No se incluyó la puntuación EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) II como covariable debido a la redundancia de esta variable con las de las comorbilidades. A excepción de las 5 regiones geográficas para las que se forzó la inclusión en el modelo, las variables se seleccionaron mediante un procedimiento retrógrado con un umbral de  $p = 0,05$ .

La relación entre la supervivencia a los 6 meses y la decisión de intervenir o no se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox sin ajustar y 2 modelos de Cox diferentes ajustados según la puntuación EuroSCORE II o según el índice de comorbilidad de Charlson. Se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld ponderados.

Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p$  bilateral  $< 0,05$ . El análisis se realizó con el programa estadístico SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc).

## RESULTADOS

**DECISIÓN DE INTERVENIR.** De los 1271 pacientes sintomáticos con una indicación de clase I para la intervención, 1009 (79,4%) fueron remitidos a una SAVR o una intervención percutánea, mientras que en 262 pacientes (20,6%) se tomó la decisión de no intervenir. La interven-

ción se llevó a cabo durante el período de reclutamiento en 570 pacientes (56,5%) y se programó en 439 (43,5%). Se tomó una decisión de intervenir en 259 de 331 pacientes (78,2%) de edad  $\geq 75$  años y que se encontraban en las clases funcionales III y IV de la NYHA.

En el análisis univariante de esos 1271 pacientes, los factores asociados a la decisión de no intervenir fueron la mayor edad, la clase funcional de la NYHA, la insuficiencia cardíaca congestiva, una cifra inferior de aclaramiento de creatinina, la presencia de comorbilidades y un valor inferior del gradiente medio (**tabla 1**). En la **figura 2** se muestra la decisión de tratamiento en función de la edad. Se tomó la decisión de no intervenir en el 14,7% de los pacientes de  $< 75$  años, en el 27,4% de los pacientes de 75-79 años y en el 27,3% de los pacientes de  $\geq 80$  años. La fracción de eyección ventricular izquierda no mostró una asociación con la decisión relativa a intervenir o no (**figura 1 del Suplemento**).

En el análisis multivariante con la inclusión de las comorbilidades por separado, los factores asociados de manera independiente a la decisión de no intervenir fueron la mayor edad, las clases funcionales I y II de la NYHA (en comparación con la clase III), la insuficiencia cardíaca congestiva, la movilidad limitada, la aterosclerosis de las extremidades inferiores y un valor inferior del gradiente medio (**tabla 2**).

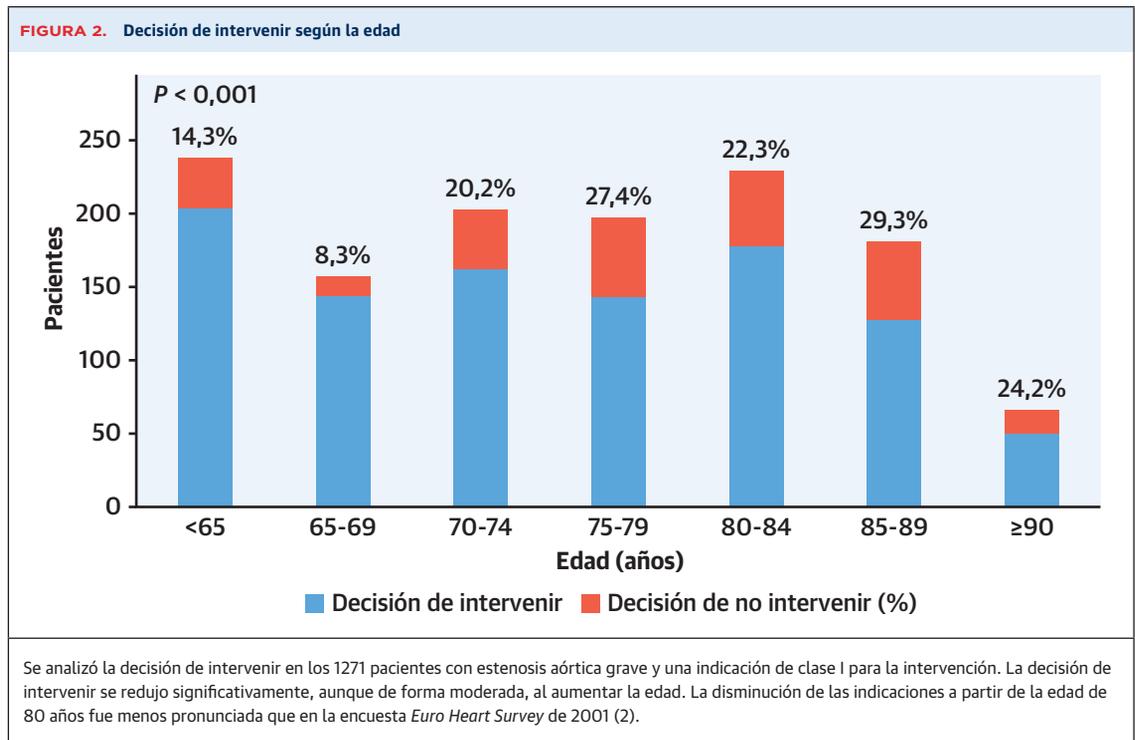
**TABLA 1. Continuación**

	EA sintomática grave (n = 1271, 100%)	Decisión de intervenir (n = 1009, 79,4%)	Decisión de no intervenir (n = 262, 20,6%)	Valor de p
<b>Comorbilidades</b>				
Diálisis crónica	11 (0,9)	8 (0,8)	3 (1,1)	0,71
Enfermedad pulmonar crónica	163/1267 (12,9)	119/1007 (11,8)	44/260 (16,9)	0,03
Disfunción hepática	19/1264 (1,5)	15/1008 (1,5)	4/256 (1,6)	1,0
Infarto de miocardio previo	100/1261 (7,9)	67/1001 (6,7)	33/260 (12,7)	0,001
Aterosclerosis de extremidades inferiores	77/1200 (6,4)	53/975 (5,4)	24/225 (10,7)	0,004
Movilidad limitada	95 (7,5)	57 (5,6)	38 (14,5)	< 0,001
Cáncer				0,55
Activo	36 (2,8)	27 (2,7)	9 (3,4)	
Remisión	94 (7,4)	78 (7,7)	16 (6,1)	
Demencia	15 (1,2)	8 (0,8)	7 (2,7)	0,02
Ictus/AIT previo	86 (6,8)	62 (6,1)	24 (9,2)	0,08
Índice de comorbilidad de Charlson	4,0 (3,0-6,0) [1174]	4,0 (3,0-5,0) [931]	5,0 (3,0-6,0) [243]	< 0,001
EuroSCORE II	1,9 (1,1-3,2) [1160]	1,8 (1,1-3,0) [943]	2,1 (1,3-4,1) [217]	0,001
<b>Ecocardiografía transtorácica</b>				
Fracción de eyección VI				0,29
< 30%	19/1256 (1,5)	13/997 (1,3)	6/259 (2,3)	
30%-40%	63/1256 (5,0)	45/997 (4,5)	18/259 (6,9)	
40%-50%	108/1256 (8,6)	86/997 (8,6)	22/259 (8,5)	
50%-60%	390/1256 (31,1)	306/997 (30,7)	84/259 (32,4)	
≥ 60%	676/1256 (53,8)	547/997 (54,9)	129/259 (49,8)	
Área valvular, cm <sup>2</sup>	0,7 (0,6-0,8) [1.094]	0,7 (0,6-0,8) [863]	0,7 (0,6-0,8) [231]	0,94
Gradiente medio, mm Hg	53,0 (46,0-63,0)	54,0 (47,0-64,0)	50,0 (45,0-60,0)	< 0,001
Insuficiencia aórtica ≥ moderada	153 (12,0)	120 (11,9)	33 (12,6)	0,76
Diámetro de aorta ascendente				
≥ 45 mm	65/1036 (6,3)	54/817 (6,6)	11/219 (5,0)	0,39
≥ 55 mm	3/1036 (0,3)	2/817 (0,2)	1/219 (0,5)	0,51
PAPS				0,34
< 30 mm Hg	521/1143 (45,6)	403/906 (44,5)	118/237 (49,8)	
30-55 mm Hg	531/1143 (46,5)	430/906 (47,5)	101/237 (42,6)	
> 55 mm Hg	91/1143 (8,0)	73/906 (8,1)	18/237 (7,6)	
Región geográfica				< 0,001
Europa Occidental	409 (32,2)	364 (36,1)	45 (17,2)	
Norte de Europa	82 (6,5)	73 (7,2)	9 (3,4)	
Europa Oriental	467 (36,7)	396 (39,2)	71 (27,1)	
Sur de Europa	301 (23,7)	166 (16,5)	135 (51,5)	
Norte de África	12 (0,9)	10 (1,0)	2 (0,8)	

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico) o n/N (%). Se especifica el denominador o [número de pacientes] en caso de datos no disponibles. En todos los pacientes había una indicación de clase I para la intervención. <sup>a</sup> Los pacientes de la clase funcional I de la NYHA se consideraron sintomáticos ya que todos ellos presentaban una angina de pecho.  
EA = estenosis aórtica; EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; VI = ventrículo izquierdo; NYHA = *New York Heart Association*; PAPS = presión arterial pulmonar sistólica; AIT = accidente isquémico transitorio.

En el análisis multivariante con la inclusión del índice de comorbilidad de Charlson ajustado según la edad, los factores asociados de manera independiente a la decisión de no intervenir fueron la mayor edad, las clases funcionales de la NYHA I y II (en comparación con la clase III), un índice de comorbilidad de Charlson más alto y un valor inferior del gradiente medio (tabla 3).

**TIPO DE INTERVENCIÓN.** De los 861 pacientes para los que se dispuso de datos relativos al tipo de intervención practicado, en 515 se realizó un SAVR y en 346 una intervención percutánea (TAVI 333, valvuloplastia aórtica con balón 13). Los pacientes a los que se practicó una intervención percutánea tenían, en promedio, una edad 15 años superior, eran con mayor frecuencia mujeres,



presentaban más comorbilidades y tenían una cardiopatía más avanzada (síntomas más graves, mayor frecuencia de fibrilación auricular y valores superiores de presión arterial pulmonar sistólica) (tabla 4). La puntuación EuroSCORE II fue el doble de alta que en los pacientes tratados con SAVR. La intervención percutánea se llevó a cabo en el 9,1% de los pacientes de edad < 75 años, en el 35,3% de los de 75-79 años de edad y en el 84,1% los de edad ≥ 80 años. En la figura 3 se detalla el tipo de intervención en función de la edad. No se observó una asociación entre el tipo de intervención llevado a cabo y la fracción de eyección ventricular izquierda (figura 2 del Suplemento).

De los 515 pacientes a los que se practicó un SAVR, en 178 (34,6%) se utilizó una válvula mecánica, en 322 (62,5%) una bioprótesis, en 10 (1,9%) un autoinjerto, en 2 (0,4%) un homoinjerto y en 3 (0,6%) una reparación valvular. Las intervenciones asociadas consistieron en un injerto quirúrgico de *bypass* arterial coronario en 133 pacientes (25,8%) y una operación sobre la aorta ascendente en 39 (7,6%); se realizó una intervención coronaria percutánea en 11 pacientes (2,1%). De los 333 pacientes en los que se realizó un TAVI, en 178 (53,5%) se implantó una prótesis autoexpandible, en 152 (45,6%) se utilizó una prótesis expandible con balón y en 3 (0,9%) otro tipo de prótesis. La vía de abordaje fue transfemoral en 308 pacientes (92,5%), transapical en 12 (3,6%), subclavia en 5 (1,5%) y de otro tipo en 8 (2,4%). Se llevó a cabo una intervención coronaria percutánea en 35 pacientes (10,5%).

En la tabla 3 del Suplemento se detallan los resultados intrahospitalarios según el tipo de intervención.

Se observaron considerables diferencias regionales en el uso de la intervención percutánea, con una variación entre el 9,2% y el 69,7% en las diversas regiones europeas y del Norte de África; los pacientes fueron de edad más avanzada en las regiones en las que el uso del TAVI estaba más extendido (tabla 5, figura 3 del Suplemento).

**SEGUIMIENTO A LOS 6 MESES.** En los 1271 pacientes sintomáticos y que tenían una indicación de clase I para la intervención, se conocía el estado de supervivencia a 6 meses en 900 pacientes (89,2%) en los que se tomó la decisión de intervenir y en 225 pacientes (85,9%) en los que se tomó la decisión de no intervenir. La mediana de seguimiento fue de 180 días (rango intercuartílico: 159-180 días). Las tasas de supervivencia a seis meses fueron del 94,6% (IC del 95%: 92,8-95,9) y del 87,4% (IC del 95%: 82,0-91,3), respectivamente ( $p < 0,001$ ) (ilustración central). La decisión de no intervenir mostró una asociación significativa con una mortalidad a los 6 meses superior, incluso después de aplicar un ajuste respecto a la puntuación EuroSCORE II o al índice de comorbilidad de Charlson (tabla 6).

Los eventos que se produjeron durante el seguimiento se indican en la tabla 4 del Suplemento. El porcentaje de pacientes a los que se practicó una intervención valvular en los 6 meses siguientes a la hospitalización o la visita

ambulatoria índice fue del 50,3% en los casos en los que la decisión inicial fue la de intervenir y la intervención se programó pero no se realizó, y fue del 20,1% en los casos en los que la decisión inicial fue la de no intervenir.

## DISCUSIÓN

En este estudio de encuesta internacional con la participación de una amplia variedad de centros públicos y privados, se tomó la decisión de no intervenir en el 20,6% de los pacientes incluidos durante un período de 3 meses de 2017 con EA grave y sintomática a pesar de la existencia de una indicación de clase I según las guías de ESC/EACTS y de AHA/ACC. La mayor edad, los síntomas leves, la insuficiencia cardíaca congestiva y las comorbilidades combinadas fueron las principales características de los pacientes que mostraron una asociación con la decisión de no intervenir. A pesar de las importantes diferencias geográficas existentes, la intervención de TAVI constituyó casi un 40% del total de las intervenciones y se realizó en más del 80% de los octogenarios y nonagenarios. La decisión de no intervenir se asoció a una mortalidad a 6 meses más alta.

### TOMA DE DECISIÓN RESPECTO A LA INTERVENCIÓN.

Optamos por analizar la adherencia a las guías en cuanto a las intervenciones en pacientes con una EA grave, de gradiente alto y que presentaban síntomas porque esta situación corresponde a una indicación de clase I tanto en la guía de ESC/EACTS como en la de AHA/ACC (8,9), que estaban en vigor en el momento en el que se realizó la encuesta y que no habían sido modificadas en 2017 (5, 11).

La decisión de no intervenir en los pacientes de edad  $\geq 75$  años y que se encontraban en las clases funcionales III y IV de la NYHA se redujo del 33,3% en la *Euro Heart Survey* de 2001 al 21,8% en la VHD II (2). Esta notable mejora en la adherencia a las guías puede estar relacionada con la publicación de la guía sobre valvulopatía de la ESC en 2007 y 2012 y su concordancia con la guía de AHA/ACC. Además, la disponibilidad de las intervenciones de TAVI condujo a realizar intervenciones en más pacientes con EA durante la última década (12, 13).

La intensa influencia de la edad en la toma de decisiones sobre la intervención se ha observado ya en la *Euro Heart Survey* de 2001 y en otros estudios (2-4). Sin embargo, la asociación con la edad parece ahora menos importante ya que se tomó la decisión de no intervenir en  $< 30\%$  de los octogenarios y nonagenarios (en comparación con casi el 50% en la *Euro Heart Survey* de 2001). La mortalidad en los octogenarios es aceptable después de un SAVR en pacientes seleccionados (14, 15), y el TAVI es seguro y eficaz si el riesgo del SAVR es alto o prohibitivo (16-18). La evidencia que respalda el uso del TAVI constituye un claro incentivo para que los clínicos examinen a

**TABLA 2. Factores asociados a la decisión de no intervenir en la EA grave sintomática: Modelo multivariante 1**

	Odds ratio	IC del 95%	Valor de p
Edad, por aumento de 10 años	1,46	1,22-1,75	$< 0,001$
Clase funcional de la NYHA <sup>a</sup>			
I-II frente a III	1,86	1,30-2,68	$< 0,001$
I-II frente a IV	0,87	0,40-1,93	0,74
Insuficiencia cardíaca congestiva en el momento de la exploración	1,68	1,11-2,54	0,015
Aterosclerosis de extremidades inferiores	1,90	1,07-3,35	0,028
Movilidad limitada	1,79	1,04-3,07	0,036
Gradiente medio aórtico (por disminución de 10 mm Hg)	0,81	0,71-0,92	0,001

En todos los pacientes había una indicación de clase I para la intervención. El modelo multivariante 1 incluye comorbilidades por separado. <sup>a</sup> p global = 0,002 para la clase funcional de la NYHA. Abreviaturas como en la **tabla 1**.

una gama más amplia de pacientes para una posible intervención.

A diferencia de lo observado en la *Euro Heart Survey* de 2001, las comorbilidades combinadas (definidas por un índice de comorbilidad de Charlson más alto) mostraron una asociación con la decisión de no intervenir. Una mayor concienciación respecto a la contribución de la evaluación global de las comorbilidades en la toma de decisiones clínicas puede explicarse por la introducción del concepto de equipo cardíaco en la década de 2010 (8, 9). El rendimiento deficiente de las puntuaciones de riesgo ha conducido también a una mejor apreciación de los beneficios de la evaluación multidisciplinaria (19, 20). La aterosclerosis de extremidades inferiores fue la única comorbilidad específica asociada a la decisión de no intervenir. La movilidad limitada, que es uno de los componentes de la fragilidad, se asoció también a la decisión de no intervenir.

Los pacientes que presentan síntomas tienen un pronóstico infausto en comparación con los que están asintomáticos; sin embargo, la decisión de no intervenir se tomó con más frecuencia en pacientes con síntomas leves

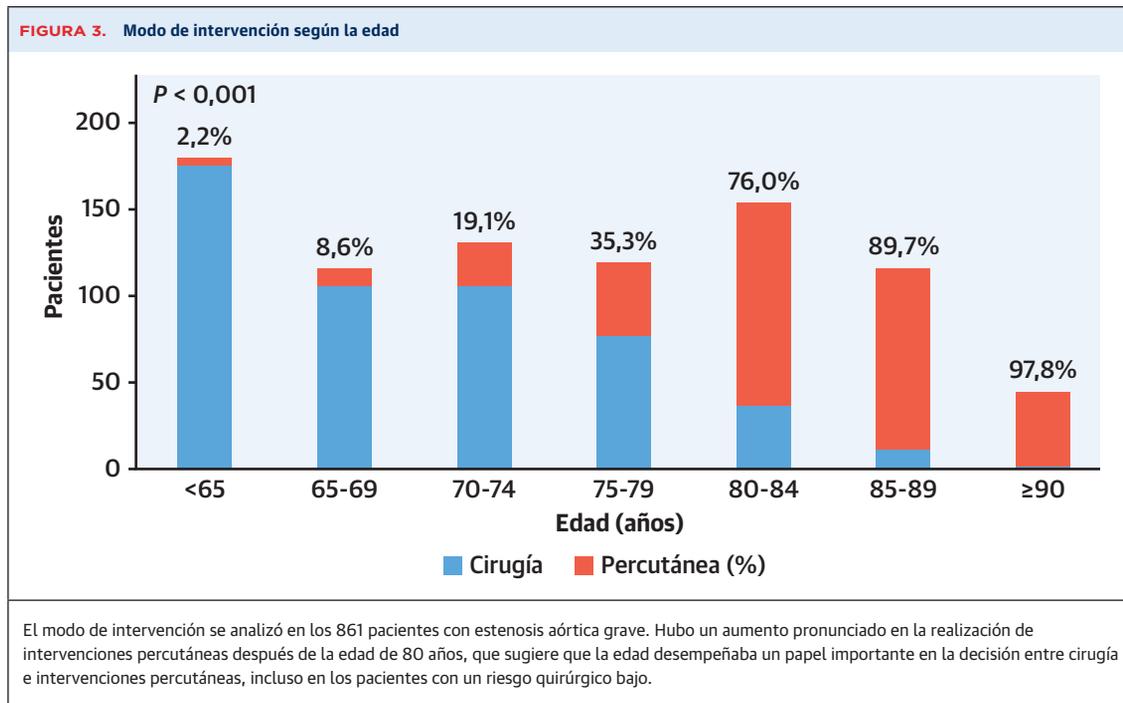
**TABLA 3. Factores asociados a la decisión de no intervenir en la EA grave sintomática: Modelo multivariante 2**

	Odds ratio	IC del 95%	Valor de p
Edad, por aumento de 10 años	1,34	1,11-1,61	0,002
Clase funcional de la NYHA <sup>a</sup>			
I-II frente a III	1,63	1,16-2,30	0,005
I-II frente a IV	1,06	0,45-2,48	0,90
Índice de comorbilidad de Charlson por aumento de 1 punto	1,09	1,01-1,17	0,03
Gradiente medio aórtico por disminución de 10 mm Hg	0,81	0,71-0,92	$< 0,001$

En todos los pacientes había una indicación de clase I para la intervención. El modelo multivariante 2 incluye las comorbilidades combinadas en el índice de comorbilidad de Charlson. <sup>a</sup> p global = 0,02 para la clase funcional de la NYHA. Abreviaturas como en la **tabla 1**.

**TABLA 4. Comparación de los pacientes con EA grave que fueron tratados con cirugía o intervención percutánea durante el período de estudio**

	EA (n = 861, 100,0%)	Cirugía (n = 515, 59,8%)	Percutánea (n = 346, 40,2%)	Valor de p
<b>Características de los pacientes</b>				
Edad, años	75,0 (66,0-83,0)	69,0 (61,0-74,0)	84,0 (80,0-87,0)	< 0,001
Mujeres	381 (44,3)	209 (40,6)	172 (49,7)	0,008
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,0 (25,0-31,3) [853]	28,7 (25,9-32,1) [507]	27,0 (24,0-30,5) [346]	< 0,001
Intervención coronaria previa	150/859 (17,5)	50/514 (9,7)	100/345 (29,0)	< 0,001
Hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el último año	139 (16,1)	77 (15,0)	62 (17,9)	0,25
Clase funcional de la NYHA				< 0,001
I	89 (10,3)	68 (13,2)	21 (6,1)	
II	364 (42,3)	242 (47,0)	122 (35,3)	
III	379 (44,0)	192 (37,3)	187 (54,0)	
IV	29 (3,4)	13 (2,5)	16 (4,6)	
Angina de pecho	158 (18,4)	117 (22,7)	41 (11,8)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca congestiva	102 (11,8)	57 (11,1)	45 (13,0)	0,39
Fibrilación/aleteo (flutter) auricular	112 (13,0)	42 (8,2)	70 (20,2)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina, ml/min	66,3 (49,1-90,2) [846]	78,1 (60,4-100,3) [501]	51,5 (38,7-66,7) [345]	< 0,001
<b>Factores de riesgo</b>				
Tabaquismo activo	96 (11,1)	74 (14,4)	22 (6,4)	< 0,001
Hipertensión	678 (78,7)	396 (76,9)	282 (81,5)	0,11
Dislipidemia	460 (53,4)	257 (49,9)	203 (58,7)	0,01
Diabetes mellitus	232 (26,9)	140 (27,2)	92 (26,6)	0,85
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	82/719 (11,4)	68/431 (15,8)	14/288 (4,9)	< 0,001
<b>Comorbilidades</b>				
Diálisis crónica	6 (0,7)	3 (0,6)	3 (0,9)	0,69
Enfermedad pulmonar crónica	106/856 (12,4)	45/514 (8,8)	61/342 (17,8)	< 0,001
Disfunción hepática	13/859 (1,5)	8/514 (1,6)	5/345 (1,4)	0,90
Infarto de miocardio previo	66/855 (7,7)	29/511 (5,7)	37/344 (10,8)	0,006
Enfermedad coronaria <sup>a</sup>	282/653 (43,2)	160/388 (41,2%)	122/265 (46,0)	0,22
Aterosclerosis de extremidades inferiores	55/826 (6,7)	18/493 (3,7)	37/333 (11,1)	< 0,001
Movilidad limitada	47 (5,5)	11 (2,1)	36 (10,4)	< 0,001
Cáncer previo o activo	97 (11,3)	40 (7,8)	57 (16,5)	< 0,001
Demencia	8 (0,9)	1 (0,2)	7 (2,0)	0,009
Ictus/AIT previo	62 (7,2)	27 (5,2)	35 (10,1)	0,007
Aorta de porcelana	13/847 (1,5)	1/510 (0,2)	12/337 (3,6)	< 0,001
Deformación torácica	3/860 (0,3)	0 (0,0)	3/345 (0,9)	0,06
Irradiación torácica previa	15 (1,7)	7 (1,4)	8 (2,3)	0,30
Índice de comorbilidad de Charlson	4,0 (3,0-6,0) [762]	3,0 (2,0-4,0) [482]	5,0 (4,0-7,0) [280]	< 0,001
EuroSCORE II	2,0 (1,2-3,6) [790]	1,5 (0,9-2,6) [485]	3,1 (2,0-5,1) [305]	< 0,001
<b>Ecocardiografía transtorácica</b>				
Fracción de eyección VI				0,75
< 30%	14/845 (1,7)	10/514 (1,9)	4/331 (1,2)	
30%-40%	52/845 (6,2)	34/514 (6,6)	18/331 (5,4)	
40%-50%	88/845 (10,4)	54/514 (10,5)	34/331 (10,3)	
50%-60%	239/845 (28,3)	149/514 (29,0)	90/331 (27,2)	
≥ 60%	452/845 (53,5)	267/514 (51,9)	185/331 (55,9)	
Área valvular, cm <sup>2</sup>	0,8 (0,6-0,9) [716]	0,8 (0,6-0,9) [402]	0,7 (0,6-0,9) [314]	0,29
Gradiente medio, mm Hg	49,0 (41,0-61,0) [830]	50,0 (42,0-63,0) [497]	47,0 (40,0-57,0) [333]	< 0,001
Insuficiencia aórtica ≥ moderada	101 (11,7)	70 (13,6)	31 (9,0)	0,04
<b>PAPS</b>				
< 30 mm Hg	291/737 (39,5)	240/457 (44,6)	87/280 (31,1)	< 0,001
30-55 mm Hg	388/737 (52,6)	225/457 (49,2)	163/280 (58,2)	
> 55 mm Hg	58/737 (7,9)	28/457 (6,1)	30/280 (10,7)	
Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico) o n/N (%). Se especifica el denominador o [número de pacientes] en caso de datos no disponibles. <sup>a</sup> Como mínimo 1 estenosis > 50% del diámetro del vaso.				
Abreviaturas como en la <b>tabla 1</b> .				



(clase funcional II de la NYHA) a pesar de la indicación de clase I de las guías (5, 6, 9, 11). Esto sugiere una subjetividad en la interpretación de los síntomas y que los médicos pueden ser reacios a intervenir de forma temprana tras la aparición de los síntomas, a pesar de que se recomienda realizar la intervención en cuanto los pacientes empiezan a presentar síntomas (5, 6). En cambio, la decisión de no intervenir se tomó con más frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, a pesar de su riesgo elevado de muerte temprana y del claro beneficio aportado por la intervención (5, 6).

Un valor inferior de la fracción de eyección ventricular izquierda dejó de mostrar una asociación con la decisión de no intervenir en la presente encuesta, mientras que la fracción de eyección < 50% sí se asoció significativamente a la decisión de no operar en la *Euro Heart Survey* de 2001 (2), lo cual sugiere un análisis más apropiado de la relación riesgo-beneficio de las intervenciones en la encuesta VHD II en comparación con la *Euro Heart Survey*. El alivio de la EA en los pacientes con una EA grave y una fracción de eyección ventricular izquierda baja (en especial en los que tienen un gradiente alto) se asocia a una mejora de la supervivencia a largo plazo en comparación con los resultados asociados al tratamiento médico (21-23).

Las características objetivas de los pacientes asociadas a la decisión de no intervenir en el análisis multivariante (en especial la mayor edad, las comorbilidades y la movilidad limitada) pueden corresponder a las intervenciones que se consideraron fútiles. Así pues, una decisión de no intervenir puede estar justificada en determinados

pacientes en los que el beneficio en cuanto a la supervivencia y mejora funcional puede ser cuestionable o difícilmente predecible (24, 25). En esta encuesta no es posible valorar si la decisión de intervenir es apropiada en un paciente concreto. Sin embargo, el análisis de la relación entre la decisión terapéutica y una amplia variedad de características cardiacas y no cardíacas preespecificadas permite captar las características más importantes que respaldan el proceso de toma de decisión.

En la *tabla 5 del Suplemento* se presentan las principales diferencias entre la *Euro Heart Survey on VHD* y la encuesta VHD II.

**TIPO DE INTERVENCIÓN.** Observamos un aumento progresivo de la proporción de intervenciones percutáneas en función de la edad a partir de los 65 años, así como un desplazamiento notable del SAVR al TAVI después de los 80 años de edad, de tal manera que en ese grupo el TAVI suponía más del 80% de las intervenciones. La importancia creciente del TAVI en los octogenarios que ha puesto de manifiesto un reciente estudio de ámbito nacional se confirma aquí en una gran variedad de países (12). En la encuesta VHD II, los pacientes tratados con intervenciones percutáneas tenían un mayor riesgo para las operaciones de SAVR. Sin embargo, su mediana de puntuación EuroSCORE II fue tan solo del 3,1%. Así pues, no todos los pacientes tenían un riesgo alto o prohibitivo para una operación de SAVR según las recomendaciones de la guía de valvulopatías de la ESC de 2012 vigente en el momento de realizar la encuesta. A partir de 2012, los ensayos aleatorizados han puesto de

**TABLA 5. Características y tipo de intervención realizada en pacientes con EA grave en función de las 5 regiones geográficas**

	Norte de Europa (n = 75)	Europa Occidental (n = 346)	Europa Oriental (n = 315)	Sur de Europa (n = 119)	Norte de África (n = 6)	Valor de p
<b>Características de los pacientes</b>						
Edad, años	76,0 (68,0-81,0)	82,0 (75,0-86,0)	68,0 (60,0-73,0)	74,0 (68,0-82,0)	69,0 (49,0-80,0)	< 0,001
≥ 80 años	27 (36,0)	217 (62,7)	29 (9,2)	40 (33,6)	2 (33,3)	< 0,001
Mujeres	31 (41,3)	165 (47,7)	147 (46,7)	36 (30,3)	2 (33,3)	0,015
Clases funcionales III-IV de la NYHA	46 (61,3)	169 (48,8)	149 (47,3)	41 (34,5)	3 (50,0)	0,007
Índice de comorbilidad de Charlson	4,5 (3,0-6,0) [70]	5,0 (4,0-6,0) [269]	3,0 (2,0-4,0) [313]	4,0 (3,0-6,0) [109]	4,0 (4,0-4,0) [1]	< 0,001
EuroSCORE II	2,4 (1,4-3,5) [70]	2,6 (1,6-4,3) [294]	1,5 (0,9-2,6) [314]	2,0 (1,3-4,2) [108]	4,0 (3,2-5,8) [4]	< 0,001
FEVI < 50%	12 (16,0)	49 (14,2)	57 (18,1)	34 (28,6)	2 (33,3)	0,008
<b>Tipo de intervención</b>						
Cirugía	43 (57,3)	105 (30,3)	286 (90,8)	78 (65,5)	3 (50,0)	< 0,001
Válvula protésica mecánica	11 (25,6)	15 (14,3)	116 (40,6)	36 (46,2)	0	
Bioprótesis	32 (74,4)	88 (83,8)	157 (54,9)	42 (53,8)	3 (100,0)	
Reparación valvular	0	0	3 (1,0)	0	0	
Autoinjerto	0	2 (1,9)	8 (2,8)	0	0	
Homoinjerto	0	0	2 (0,7)	0	0	
CABG asociada	16 (37,2)	30 (28,6)	66 (23,1)	21 (26,9)	0	
Cirugía aórtica asociada	5 (11,6)	9 (8,6)	21 (7,3)	4 (5,1)	0	
Percutánea	32 (42,7)	241 (69,7)	29 (9,2)	41 (34,5)	3 (50,0)	< 0,001
TAVI	31 (96,9)	235 (97,5)	25 (86,2)	39 (95,1)	3 (100,0)	
Valvuloplastia aórtica con balón percutánea	1 (3,1)	6 (2,5)	4 (13,8)	2 (4,9)	0	

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico) o n/N (%). Se especifica el denominador o [número de pacientes] en caso de datos no disponibles.  
CABG = cirugía de *bypass* arterial coronario; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; TAVI = implante percutáneo de válvula aórtica; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

manifiesto la no inferioridad del TAVI en los pacientes de menor riesgo para la cirugía, y las guías sobre valvulopatías posteriores de ESC/EACTS y de ACC/AHA han ampliado las posibles indicaciones para el TAVI (5, 6). El uso más frecuente de TAVI en comparación con el de SAVR en Europa Occidental sugiere que, como en los Estados Unidos, es de prever una ampliación de las indicaciones del TAVI en pacientes con un riesgo bajo antes de que se actualicen las guías (26).

Se observaron diferencias geográficas importantes, con un uso elevado del TAVI en Europa Occidental (69,7% de los pacientes) y un uso mucho más marginal en Europa Oriental (9,2% de los pacientes). Las disparidades en la aplicación del TAVI (figura 4 del Suplemento) (27) están relacionadas en parte con la disponibilidad local y los recursos de asistencia sanitaria, así como con las importantes diferencias existentes en la proporción de pacientes octogenarios (62,7% en Europa Occidental, 9,2% en Europa Oriental).

**SEGUIMIENTO.** La supervivencia a seis meses fue mayor en los casos en los que se tomó la decisión de intervenir, y esta diferencia continuó siendo muy significativa tras un ajuste respecto a las puntuaciones de riesgo. La supervivencia a los seis meses fue baja tras una decisión inicial de no intervenir, y ello es coherente con la evolución natural de la EA grave y sintomática.

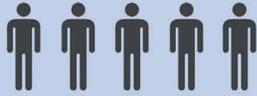
De los pacientes en los que se tomó la decisión de intervenir pero se programó una intervención que no se llevó a cabo durante el período de reclutamiento, tan solo en un 50,3% se realizó de hecho la intervención en un período de 6 meses. El hecho de retrasar la intervención se asocia a un riesgo de mortalidad durante el tiempo de espera. Además, la intervención en una fase posterior puede aumentar la mortalidad temprana y comprometer la calidad de los resultados posteriores.

**CONSECUENCIAS CLÍNICAS.** Los resultados de la encuesta VHD II resaltan la necesidad de una mayor concienciación respecto a los pacientes con una EA grave en cuanto presentan síntomas leves (disnea de clase funcional II de la NYHA) ya que son los que pueden obtener un mayor beneficio con una intervención valvular. Deberá mejorarse también la determinación del momento apropiado para la cirugía, ya que tan solo la mitad de los pacientes en los que se programó la intervención fueron operados realmente en un plazo de 6 meses. Si se programa la intervención, debe realizarse rápidamente, dado el riesgo de muerte durante los tiempos de espera prolongados (28).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Esta encuesta de participación voluntaria no fue un estudio de base poblacional, y puede haber inquietudes legítimas respecto a su capa-

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Supervivencia a los 6 meses según la decisión de intervención

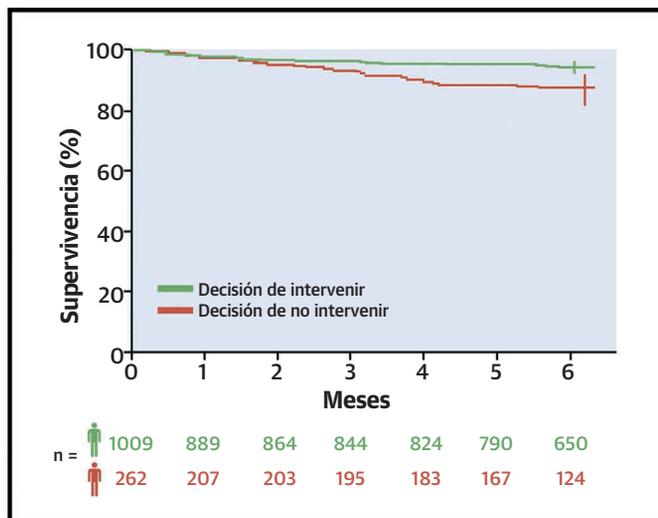
**Estenosis aórtica grave y recomendación de clase I para la intervención**



- Mayor edad
- Clase funcional I-II de la *New York Heart Association*
- Movilidad limitada
- Múltiples comorbilidades
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Menor gradiente medio aórtico

**Decisión de no intervenir (20,6%)**

**Decisión de intervenir (79,4%)**



Eugène, M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):2131-2143.

Se muestra la supervivencia a seis meses en los 1271 pacientes con estenosis aórtica grave y una indicación de clase I para la intervención. El médico responsable tomó la decisión de no intervenir en 1 de cada 5 pacientes con EA grave y sintomática y una indicación de clase I para la intervención. La decisión de no intervenir se asoció en especial a la mayor edad y a las comorbilidades combinadas. La decisión de no intervenir se asoció a una menor supervivencia a los 6 meses. Se muestran los factores asociados a la decisión de no intervenir sin tener en cuenta su respectivo grado de influencia. NYHA = *New York Heart Association*.

**TABLA 6.** Valores de HR para la mortalidad a los 6 meses según la decisión de intervenir o no intervenir

	HR	IC del 95%	Valor de p	p residuos de Schoenfeld <sup>a</sup>
Sin ajustar				< 0,05
Decisión de no intervenir	2,37	1,53-3,69	< 0,001	
Ajustado según EuroSCORE II				< 0,05
Decisión de no intervenir	2,36	1,46-3,80	< 0,001	
EuroSCORE II por aumento de un 1%	1,12	1,08-1,16	< 0,001	
Ajustado según el índice de comorbilidad de Charlson				> 0,05
Decisión de no intervenir	2,03	1,28-3,23	0,003	
Índice de comorbilidad de Charlson por aumento de 1 punto	1,28	1,20-1,35	< 0,001	

<sup>a</sup> Prueba de correlación global basada en los residuos de Schoenfeld ponderados.  
EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

idad de representar la práctica clínica de manera más amplia, dada la posibilidad de sesgos de selección, de remisión y de tratamiento. Sin embargo, el diseño de la presente encuesta permite realizar un análisis detallado de la relación entre las características del paciente y la decisión de tratamiento, siguiendo la guía de la ESC en una amplia variedad de países y estructuras de asistencia sanitaria.

El análisis de la toma de decisiones se limitó a los pacientes con EA grave y sintomática que presentaban un gradiente medio transaórtico  $\geq 40$  mm Hg, en los que había una recomendación de clase I para la intervención según la guía de valvulopatías de ESC/EACTS de 2012. Esta recomendación de clase I no se ha modificado en las guías más recientes (5, 6, 8). Así pues, los resultados no pueden extrapolarse a los pacientes asintomáticos ni a los que tienen una EA de bajo flujo y bajo gradiente.

Los datos ecocardiográficos fueron notificados por los investigadores pero no se realizó un control de calidad. No se realizaron determinaciones de los volúmenes ventriculares izquierdos, la función ventricular derecha ni los péptidos natriuréticos. La falta de disponibilidad de algunos datos y la preocupación por la exactitud de los datos son inherentes a las encuestas grandes llevadas a cabo en una amplia variedad de centros. Concretamente, la falta de una evaluación estandarizada de la fragilidad impidió realizar una evaluación objetiva en un gran número de centros (29).

El seguimiento se limitó a 6 meses en el protocolo de la encuesta VHD II. A pesar de que el seguimiento fue relativamente breve, hubo una relación significativa entre la decisión inicial sobre el tratamiento y la mortalidad.

Los resultados de la encuesta respecto al tipo de intervención empleado corresponden a 2017 y estarán sujetos a cambios en función de la ampliación de las in-

dicaciones para el TAVI a pacientes con un menor riesgo quirúrgico.

## CONCLUSIONES

En el intervalo de tiempo comprendido entre la encuesta *Euro Heart Survey* de 2001 y la encuesta VHD II de 2017 (ambas diseñadas específicamente para analizar la toma de decisiones clínicas en las valvulopatías), la proporción de pacientes con EA grave y sintomática y una decisión de no intervenir se redujo de una tercera parte a una quinta parte. Esta es la primera vez que 2 encuestas en las que se ha usado la misma metodología muestran una mejora notable en la adherencia a las guías en un número elevado de centros de países diversos. Además de una mejora de la aplicación de las guías por lo que respecta a las indicaciones para la intervención, la introducción del TAVI permitió considerar la posible conveniencia de la intervención en una variedad más amplia de pacientes con EA. La mayor edad y las comorbilidades combinadas mostraron una asociación con la decisión de no intervenir, mientras que dejó de observarse relación alguna con la fracción de eyección ventricular izquierda, lo cual sugiere un análisis de beneficio-riesgo más apropiado en la toma de decisiones en la encuesta VHD II de 2017 en comparación con la *Euro Heart Survey* de 2001. Sin embargo, otra observación novedosa es la de que los pacientes se continúan remitiendo a la intervención en una fase avanzada de la enfermedad, debido a que la decisión de intervenir se tomó con menor frecuencia en los pacientes con síntomas leves. La decisión de utilizar intervenciones percutáneas o de SAVR tiene muy en cuenta la edad, mientras que las puntuaciones del riesgo quirúrgico ponen de manifiesto que el uso del TAVI no se limita a los pacientes con un riesgo elevado para el SAVR. Esto se pone especialmente de manifiesto en el uso amplio del TAVI en los pacientes octogenarios. Los resultados del presente estudio respaldan las iniciativas de formación basadas en las guías, destinadas a los médicos y los pacientes para mejorar la remisión temprana y unas políticas de asistencia sanitaria que homogenicen el acceso al TAVI en diferentes regiones.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores expresan su agradecimiento al Comité de Supervisión, el Comité Ejecutivo y el Comité Directivo del EORP. La obtención de los datos corrió a cargo del departamento del EORP de la ESC y la realizó la Sra. Souad Mekhaldi, directora de proyecto clínico; la Sra. Katell Lemaitre, encargada de proyecto y el Sr. Sebastien Authier, gestor de datos. Los análisis estadísticos los realizó la Sra. Cécile Laroche. El conjunto de actividades fue coordinado y supervisado por el Dr. Aldo P. Maggioni, coordinador científico del EORP.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Desde que se iniciara el registro EORP, han respaldado el programa las siguientes compañías: Abbott Vascular Inc (2011-2021), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2021), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), Bristol Myers Squibb–Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi-Sankyo Europe GmbH (2011-2020), Alliance Daiichi-Sankyo Europe GmbH y Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc (2014-2016), Menarini International Operations (2009-2012), MSD-Merck and Co (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2020), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), Servier (2009-2018) y Vifor (2019-2022). El Dr. Prendergast ha recibido subvenciones y pagos personales de Edwards Lifesciences; ha recibido pagos personales de Abbott y Anteris sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Wendler ha recibido pagos personales de Edwards Lifesciences y Neovasc durante la realización del estudio. El Dr. Bax ha recibido subvenciones de Abbott, Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific, Biotronik, GE Healthcare y Bayer; y ha recibido pagos personales de Abbott durante la realización del estudio. El Dr. Vahanian ha recibido pagos personales de Edwards Lifesciences, Medtronic y Abbott Vascular durante la realización del estudio; y ha recibido pagos personales de Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott Vascular y Cardiovalve sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Iung ha recibido pagos personales de Edwards Lifesciences; y ha recibido pagos para gastos de viaje de Boehringer Ingelheim sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr Bernard Iung, Cardiology Department, Bichat Hospital, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, Francia. Correo electrónico: [bernard.iung@aphp.fr](mailto:bernard.iung@aphp.fr).

## PERSPECTIVAS

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

En los pacientes con una EA grave y sintomática, la adherencia a las guías relativas a las intervenciones mejoró entre 2001 y 2017, pero se continúa remitiendo con frecuencia a pacientes que presentan ya síntomas graves.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** El empleo de encuestas repetidas que evalúan la aplicación de las guías es necesario para mejorar los resultados obtenidos en los pacientes con EA, ya que la evolución de las técnicas percutáneas continuará modificando el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
- Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-2720.
- Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):2018-2019.
- Freed BH, Sugeng L, Furlong K, et al. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1339-1342.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
- Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):450-500.
- Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-1169.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the ESC, EACTS, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-2496.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-289.
- Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, et al. Implementation of transcatheter aortic valve replacement in France. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1614-1627.
- Maximus S, Milliken JC, Danielsen B, Shemin R, Khan J, Carey JS. Implementation of transcatheter aortic valve replacement in California: influence on aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1447-1456.
- El Bardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implementation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):328-335.
- Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):55-61.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(1):1597-1607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al, US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-1798.
- Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33(7):822-828.
- Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):22-29.
- Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, et al. Comparison between transcatheter and surgical

prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2010;122(19):1928-1936.

22. Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T, et al. Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(10):1155-1162.

23. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1356-1363.

24. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afilalo J. Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2014;7(7):707-716.

25. Puri R, Lung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2217-2225.

26. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2492-2516.

27. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1): 12-85.

28. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, et al. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1564-1570.

29. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):689-700.

---

**PALABRAS CLAVE** estenosis aórtica, toma de decisiones, guías, reemplazo quirúrgico de válvula aórtica, implante percutáneo de válvula aórtica

---

**APÉNDICE** La lista de investigadores del Registro EORP VHD II y las figuras y tablas del Suplemento pueden consultarse en la versión *online* del artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL

# Estado actual del manejo de la estenosis aórtica importante sintomática

## Todavía queda trabajo por hacer

Juan M Farina, MD <sup>a</sup>, Luis M García, MD <sup>b</sup>, Juan P De Brahi, MD <sup>b</sup>



Juan M Farina

La estenosis aórtica es la valvulopatía que más frecuentemente requiere intervención, ya sea quirúrgica o endovascular, y su incidencia se encuentra en ascenso como consecuencia del envejecimiento poblacional (1). La aparición de síntomas ensombrece el pronóstico de los pacientes con esta valvulopatía por lo que la estenosis aórtica importante sintomática constituye una indicación clase I para el reemplazo valvular aórtico (RVA) de acuerdo con las guías internacionales de práctica clínica (2,3). Sin embargo, múltiples estudios han evidenciado que un número importante de estos pacientes no son referidos a intervención, siendo este hecho históricamente vinculado con el riesgo del procedimiento, variables ecocardiográficas como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la edad avanzada y la presencia de comorbilidades (4,5).

Durante los últimos años el abordaje de los pacientes con estenosis aórtica ha evidenciado cambios dinámicos, principalmente vinculados con la creación de *Heart Teams* para perfeccionar la toma de decisiones y la expansión del implante de válvula aórtica transcáteter (TAVI) (6,7). Esta nueva técnica ha aparecido como una estrategia terapéutica efectiva y segura principalmente (pero no solamente) para pacientes con alto riesgo quirúrgico previamente considerados no tributarios de RVA (7,8). Analizar si estas innovaciones han generado cambios en el manejo de estos pacientes es de sumo interés.

En este contexto, el artículo publicado por Eugene y cols. es de gran relevancia ya que analiza variables vinculadas con la decisión de intervenir a los pacientes con estenosis aórtica importante sintomáticos en tiempos recientes (9). Con ese objetivo, los autores realizaron un sub-estudio de la encuesta EORP VHD II (*EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II*), la cual incluyó 222 centros en 28 países del continente eu-

ropeo entre enero y agosto de 2017 (10). Se analizaron 1271 pacientes sintomáticos con estenosis aórtica importante con altos gradientes transvalvulares (gradiente medio mayor a 40 mmHg), evaluando la decisión de intervenir o no a estos casos, las variables relacionadas con la decisión de no intervenir, y el pronóstico de los pacientes en un seguimiento a 6 meses (9).

Como resultados más notables, aproximadamente un 80% de los casos incluidos en el sub-estudio fueron derivados a intervención, ya sea quirúrgica o endovascular (9). En el 20% de los pacientes que no fueron referidos a RVA a pesar de tener una indicación de clase I, la edad avanzada, una menor clase funcional (NYHA clase I-II), la presencia de insuficiencia cardíaca, mayores comorbilidades y gradientes aórticos más bajos se asociaron de forma independiente con la falta de derivación a intervención (9). Por otra parte, solamente el 57% de los pacientes que recibieron indicación de RVA fueron intervenidos dentro de los 3 meses desde que dicha decisión fue tomada, mientras que el resto de los casos fueron postergados (9). Entre los pacientes intervenidos, un 40% fueron sometidos a TAVI, siendo estos casos más añosos, con más comorbilidades, con insuficiencia cardíaca más avanzada y con mayor prevalencia del sexo femenino que aquellos sometidos a RVA quirúrgico (9). En el seguimiento a 6 meses, los pacientes derivados a RVA tuvieron mayor supervivencia que los pacientes en los que se decidió no intervenir (95% versus 87%,  $p < 0.001$ ), siendo esta diferencia significativa también después del ajuste por el riesgo clínico basal de los pacientes (Euroscore II e índice de comorbilidades de Charlson) (9).

Si bien debe destacarse que la falta de derivación a RVA en este estudio fue aún algo mayor al 20%, este número parece haber disminuido con relación a estudios previos similares, sobre todo en lo que respecta a pobla-

<sup>a</sup>Mayo Clinic, Phoenix, Arizona, Estados Unidos de América; <sup>b</sup>Sanatorio de la Trinidad Mitre, Buenos Aires, Argentina

ciones añosas y con clases funcionales más avanzadas (9,11). Este progreso muy probablemente está vinculado a la detección más temprana de la patología, la expansión del uso de TAVI y la formación de equipos multidisciplinarios para la toma de decisiones.

Al centrarse en el 20% de los pacientes que no fueron referidos a RVA, la mayor edad y la combinación de comorbilidades continúan siendo relevantes en la decisión de no intervenir, pero estos factores fueron menos determinantes que en estudios anteriores (9,11). La presencia de síntomas leves (NYHA clase I-II) resultó también asociada a un menor número de indicaciones de RVA, lo que refleja una interpretación anticuada de la patología, ya que el beneficio es claro en esta población y hasta podría llegar a la población asintomática tal como lo demuestra el estudio AVATAR publicado recientemente (9,12). Por otra parte, en el presente estudio los valores de FEVI no han sido un factor decisivo en la toma de decisiones, como se había postulado previamente (9,11). Este último concepto puede ser considerado un avance, ya que se encuentra bien establecido el beneficio del RVA a través de todo el espectro de la FEVI (13).

Considerando la todavía elevada tasa de no intervención y teniendo en cuenta el peor pronóstico a 6 meses de los pacientes no derivados demostrado por Eugene y cols., medidas para mejorar aún más los porcentajes de intervención deberían ser consideradas (9). Resulta importante aclarar que nuestro punto de vista no pretende llevar al 100% la indicación de RVA en los pacientes portadores de estenosis aórtica importante sintomática, ya que en determinados pacientes la decisión de no intervenir podría estar justificada por la ausencia de beneficios concretos (14). Sin embargo, debemos esforzarnos para que la futilidad sea analizada adecuadamente y no sea sólo una percepción, teniendo en cuenta que existen scores para considerarla y que requiere una mirada multidisciplinaria y holística del paciente (14,15). Dicho abordaje, junto con la aparición de nueva evidencia científica en poblaciones con estenosis aórtica importante y riesgo clínico incrementado, la expansión de nuevas tecnologías terapéuticas, y la mayor disponibilidad de centros con posibilidades de realizar intervenciones ya sea quirúrgicas y/o endovasculares, podrían favorecer un perfeccionamiento adicional en la derivación a intervención.

Un último aspecto a considerar es la demora reportada por los autores en realizar el RVA una vez tomada la decisión de intervención, con un gran número de casos en los que la espera para ser sometidos al procedimiento indicado es mayor a 3-6 meses (9). Este dato cobra aún más relevancia al considerar el impacto pronóstico negativo de las demoras en la intervención y el hecho de que la encuesta utilizada para este trabajo incluyó países en su mayoría de ingresos mediano-alto y alto (9,16). De hecho, ha sido demostrado previamente que las tardanzas podrían ser aún

mayores en otras regiones conformadas por países de ingresos mediano-bajo (17). Un indicio de estas desigualdades geográficas y económicas es evidente en la presente encuesta, en la cual el uso de TAVI fue frecuente en países de Europa occidental (70% de los casos) y marginal en países de Europa oriental (9% de los casos) (9). Resulta entonces pertinente identificar potenciales obstáculos y barreras en la derivación y perfeccionar cuestiones logísticas, de infraestructura y de asignación de recursos para agilizar la realización de los procedimientos.

Con relación a las limitaciones de la presente investigación, se trata de una encuesta voluntaria en centros únicamente del continente europeo, por lo que representa a un grupo seleccionado de pacientes y es difícil extrapolar estos datos a nivel poblacional o global. También debe tenerse presente que la encuesta EORP VHD II se realizó en el año 2017, por lo que las tendencias actuales podrían haberse modificado, considerando la extensión del uso de TAVI a pacientes de bajo/moderado riesgo, entre otros factores. Como toda encuesta voluntaria y multicéntrica, pérdidas o faltas de precisión en la recolección de los datos son cuestiones para considerar. Al incluir solamente pacientes sintomáticos con altos gradientes transvalvulares, los resultados no son aplicables para pacientes asintomáticos ni con valvulopatías con bajo flujo/gradiente, en quienes muchas veces las decisiones terapéuticas requieren de mayores esfuerzos diagnósticos (9,18). Por último, una adecuada captura y reporte de datos como fragilidad de los pacientes, preferencias para optar por las distintas opciones terapéuticas, negativas de los pacientes a intervenir o contraindicaciones para la intervención podría haber reforzado aún más los resultados de esta investigación. De hecho, no es factible discernir en la totalidad de los casos si la decisión de no intervenir fue consecuencia de una falta de adherencia a las guías por desconocimiento, factores socioeconómicos, falta de acceso a la tecnología, rechazo por parte del paciente, o si se trató de una decisión activa y elaborada en base a criterios de futilidad del procedimiento (9).

Sin duda, el trabajo de Eugene y cols. resulta fundamental como métrica para conocer el estado actual con respecto al tratamiento de esta población (9). Existen datos alentadores acerca de un mayor acatamiento de las guías internacionales con respecto a la intervención en pacientes con estenosis aórtica importante con altos gradientes sintomáticos. Sin embargo, la falta de derivación en una tasa cercana al 20% y las demoras frecuentes en la intervención de los casos referidos a RVA indican de forma clara que existe todavía espacio para un mayor perfeccionamiento. En ese sentido es esencial trabajar en la capacitación permanente de los pacientes y del equipo médico para el rápido reconocimiento y oportuno tratamiento de esta condición, y proponer medidas para mejorar el acceso a las distintas opciones terapéuticas.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart*. 2018 Dec;104(24):2067-2076. doi: 10.1136/heart-jnl-2017-312304. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30030337; PMCID: PMC6287563.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Aug;162(2):e183-e353. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002. Epub 2021 May 8. PMID: 33972115.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eurointervention*. 2022 Feb 4;17(14):e1126-e1196. doi: 10.4244/EIJ-E-21-00009. PMID: 34931612.
4. Li SX, Patel NK, Flannery LD, et al. Trends in Utilization of Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 8;79(9):864-877. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.060. PMID: 35241220.
5. Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231-43. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x. PMID: 12831818.
6. Jones DR, Chew DP, Horsfall MJ, et al. Multidisciplinary transcatheter aortic valve replacement heart team programme improves mortality in aortic stenosis. *Open Heart*. 2019 Jul 29;6(2):e000983. doi: 10.1136/openhrt-2018-000983. PMID: 31413842; PMCID: PMC6667939.
7. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20961243.
8. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1514616
9. Eugène M, Duchnowski P, Prendergast B, et al; EORP VHD II Registry Investigators Group. Contemporary Management of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 30;78(22):2131-2143. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.864. PMID: 34823655.
10. Lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019;140:1156-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAA.119041080.
11. Lung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-2720.
12. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al; AVATAR Trial Investigators\*. Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*. 2022 Mar;145(9):648-658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639. Epub 2021 Nov 13. Erratum in: *Circulation*. 2022 Mar;145(9):e761. PMID: 34779220.
13. Perry AS, Li S. Optimal Threshold of Left Ventricular Ejection Fraction for Aortic Valve Replacement in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Apr 6;10(7):e020252. doi: 10.1161/JAHA.120.020252. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33787311; PMCID: PMC8174345
14. Puri R, Lung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2217-2225.
15. Lantelme P, Lacour T, Bisson A, et al. Futility risk model for predicting outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2020;130:100-107.
16. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, et al. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1564-1571.
17. Bana A. TAVR-present, future, and challenges in developing countries. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;35(3):473-484. doi:10.1007/s12055-018-00786-8
18. Clavel MA. Therapeutic Management of Low-Gradient Aortic Stenosis: First Assess the State of the Schrödinger Cat Before Making a Decision. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 May;10(5):e005320. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005320. PMID: 28500140.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Diferencias en el síndrome de takotsubo según el sexo



Luca Arcari, MD,<sup>a,\*</sup> Iván J. Núñez-Gil, MD, PHD,<sup>b,\*</sup> Thomas Stiermaier, MD,<sup>c</sup> Ibrahim El-Battrawy, MD,<sup>d,e</sup> Federico Guerra, MD,<sup>f</sup> Giuseppina Novo, MD, PHD,<sup>g</sup> Beatrice Musumeci, MD,<sup>h</sup> Luca Cacciotti, MD, PHD,<sup>a</sup> Enrica Mariano, MD, PHD,<sup>i</sup> Pasquale Caldarola, MD,<sup>j</sup> Giuseppe Parisi, MD,<sup>j</sup> Roberta Montisci, MD,<sup>k</sup> Enrica Vitale, MD,<sup>l</sup> Matteo Sclafani, MD,<sup>h</sup> Massimo Volpe, MD,<sup>h</sup> Miguel Corbi-Pasqual, MD,<sup>m</sup> Manuel Martinez-Selles, MD,<sup>n</sup> Manuel Almendro-Delia, MD, PHD,<sup>o</sup> Alessandro Sionis, MD, PHD,<sup>p</sup> Aitor Uribarri, MD,<sup>q</sup> Ibrahim Akin, MD,<sup>d</sup> Holger Thiele, MD,<sup>r</sup> Natale Daniele Brunetti, MD, PHD,<sup>l</sup> Ingo Eitel, MD,<sup>c,†</sup> Francesco Santoro, MD, PHD<sup>l,†</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El síndrome de takotsubo (STT) es poco frecuente y todavía no está bien caracterizado en los varones.

**OBJETIVOS** El objetivo del presente estudio es describir las diferencias existentes entre los dos sexos en el STT.

**MÉTODOS** Se analizaron los pacientes con STT incluidos en el registro internacional multicéntrico GEIST (*German Italian Spanish Takotsubo*). Las comparaciones entre sexos se realizaron en la cohorte global y utilizando un análisis ajustado mediante puntuación de propensión 1:1 con emparejamiento para la edad, las comorbilidades y el tipo de desencadenante.

**RESULTADOS** En total, 286 (11%) de los 2492 pacientes con STT fueron varones. Los pacientes varones tenían menor edad ( $69 \pm 13$  años frente a  $71 \pm 11$  años;  $p = 0,005$ ) y una mayor prevalencia de comorbilidades (diabetes mellitus 25% frente a 19%;  $p = 0,01$ ; enfermedades pulmonares 21% frente a 15%;  $p = 0,006$ ; cáncer 25% frente a 13%;  $p < 0,001$ ), así como de desencadenantes físicos (55% frente a 32%  $p < 0,01$ ). El emparejamiento por puntuación de propensión incluyó a 207 pacientes de cada grupo. Tras el emparejamiento 1:1 por puntuación de propensión, los pacientes varones presentaron mayores tasas de *shock* cardiogénico y de mortalidad intrahospitalaria (16% frente a 6% y 8% frente a 3%, respectivamente;  $p < 0,05$  en ambos casos). La tasa de mortalidad a largo plazo fue del 4,3% por paciente-año (hombres 10%, mujeres 3,8%). El análisis de la supervivencia puso de manifiesto una tasa de mortalidad superior en los varones durante la fase aguda en ambas cohortes (cohorte global:  $p < 0,001$ ; cohorte con emparejamiento:  $p = 0,001$ ); la tasa de mortalidad al cabo de 60 días fue mayor en los varones en la cohorte global ( $p = 0,002$ ) pero no en la cohorte con emparejamiento ( $p = 0,541$ ). En la población global, el sexo masculino continuó presentando una asociación independiente con la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,26; IC del 95%: 1,16-4,40) y con la mortalidad a largo plazo (HR: 1,83; IC del 95%: 1,32-2,52).

**CONCLUSIONES** El STT en los pacientes varones se caracteriza por un fenotipo de alto riesgo bien diferenciado, que requiere una monitorización intrahospitalaria estricta y un seguimiento a largo plazo. (J Am Coll Cardiol 2022;79:2085-2093) © 2022 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

<sup>a</sup> Institute of Cardiology, Madre Giuseppina Vannini Hospital, Roma, Italia; <sup>b</sup> Cardiología Intervencionista, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España; <sup>c</sup> University Heart Center Lübeck, Medical Clinic II (Cardiology/Angiology/Intensive Care Medicine) and German Center for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Hamburg/Kiel/Lübeck, Lübeck, Alemania; <sup>d</sup> Department of Cardiology, University of Mannheim, Mannheim, Alemania; <sup>e</sup> Department of Cardiology and Angiology, Bergmannsheil University Hospitals, Ruhr University of Bochum, Bochum, Alemania; <sup>f</sup> Cardiology and Arrhythmology Clinic, Marche Polytechnic University, University Hospital "Umberto I - Lancisi - Salesi",

El síndrome de takotsubo (STT) es un trastorno de insuficiencia cardíaca aguda que se caracteriza por una disfunción cardíaca sustancialmente reversible y una tasa no desdeñable de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo<sup>1</sup>.

El aumento de la señalización catecolaminérgica desempeña un papel central en la aparición del síndrome, y provoca una inflamación aguda y una alteración de la regulación metabólica de los lípidos a nivel cardíaco, junto con efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos<sup>2</sup>.

En estudios anteriores se ha observado un predominio del sexo femenino, y en particular de las mujeres posmenopáusicas, en los pacientes afectados<sup>3</sup>, aunque aún no están del todo claras las razones que explican esta predisposición<sup>4</sup>. Recientemente, los datos de registros multicéntricos han identificado el sexo masculino como un factor asociado a un peor pronóstico<sup>5-8</sup>. Sin embargo, el subgrupo de pacientes varones ha sido insuficientemente notificado y estudiado<sup>4</sup>, ya que tan solo ha habido unos pocos estudios observacionales relativamente pequeños o análisis más amplios basados en muestras de ámbito nacional de pacientes hospitalizados con datos menos detallados que hayan abordado de forma específica la caracterización del STT en los varones. En esos estudios, se describió que los pacientes varones tenían una mayor prevalencia de factores físicos desencadenantes del síndrome, una mayor carga de comorbilidad y unas tasas más altas de resultados adversos en comparación con las mujeres<sup>9-12</sup>. Dada la baja frecuencia de aparición del STT en los varones, las limitaciones de la investigación previa se deben al tamaño muestral pequeño y a la desproporción demográfica de los grupos, por lo que continúan sin haberse esclarecido las diferencias entre los sexos en los pacientes con STT<sup>13</sup>. El objetivo del presente estudio es llevar a cabo un análisis de los pacientes varones con STT incluidos en el amplio registro multicéntrico internacional GEIST (*German Italian Spanish Takotsubo*; NCT04361994), para proporcionar una des-

cripción más completa de las características y los resultados de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.

## MÉTODOS

En el presente estudio se analizaron los datos de 2492 pacientes consecutivos incluidos en el registro GEIST hasta el 15 de octubre de 2021. La inclusión de pacientes en el registro se realizó atendiendo a los siguientes criterios de diagnóstico del STT<sup>14,15</sup>: 1) anomalías transitorias del movimiento de la pared regional del ventrículo izquierdo o derecho, precedidas con frecuencia por un desencadenante estresante, y que generalmente se extienden más allá de un solo territorio de distribución vascular epicárdico; 2) ausencia de enfermedad coronaria responsable; 3) anomalías electrocardiográficas de nueva aparición y reversibles; 4) valores elevados de troponina cardíaca y de concentración de péptido natriurético en suero; y 5) recuperación de la función sistólica ventricular en el seguimiento en todos los pacientes que sobreviven. La evaluación de los pacientes y su posterior inclusión en el registro corrieron a cargo de los médicos responsables de los pacientes tan solo después de que se cumplieran todos los criterios diagnósticos. En todos los pacientes se realizó una coronariografía, con una cronología basada en lo recomendado en la guía de la *European Society of Cardiology* para el síndrome coronario agudo<sup>16</sup>. La enfermedad coronaria se definió como la presencia de calcificaciones coronarias, aterosclerosis, placas y/o estenosis, con estenosis de > 50% del diámetro de la luz en arterias de un diámetro apto para una intervención percutánea<sup>17</sup>. Para los fines de la presente investigación, presentamos una comparación en etapas entre los pacientes de ambos sexos de la muestra de estudio (**figura 1**). En primer lugar (paso 1) se realizó una comparación de los pacientes de ambos sexos en la población global. A continuación (paso 2), se utilizó un análisis con emparejamiento me-

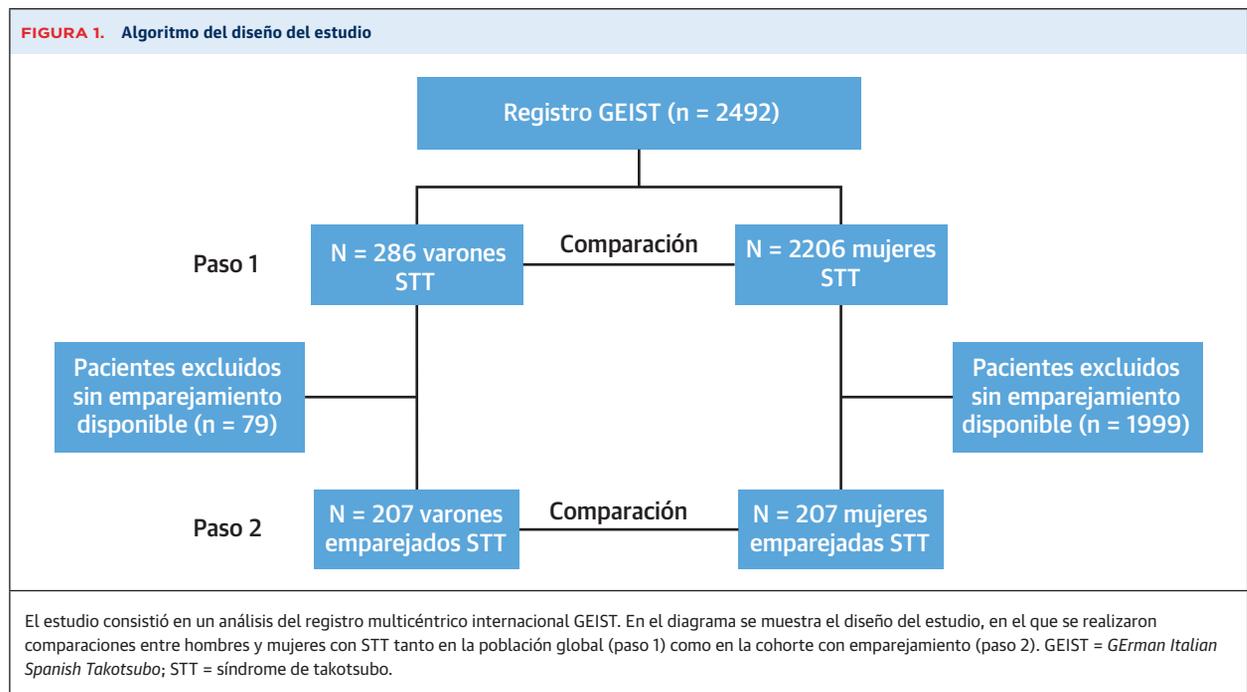
## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda  
STT = síndrome de takotsubo

Ancona, Italia; <sup>g</sup> Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Cardiology Unit, University of Palermo, University Hospital P. Giaccone, Palermo, Italia; <sup>h</sup> Cardiology, Clinical and Molecular Medicine Department, Faculty of Medicine and Psychology, Sapienza University of Rome, Roma, Italia; <sup>i</sup> Division of Cardiology, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italia; <sup>j</sup> Department of Cardiology, San Paolo Hospital, Bari, Italia; <sup>k</sup> Clinical Cardiology, Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italia; <sup>l</sup> University of Foggia, Department of Medical and Surgical Sciences, Foggia, Italia; <sup>m</sup> Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario de Albacete, Albacete, España; <sup>n</sup> Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, y Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, España; <sup>o</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España; <sup>p</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital de Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España; <sup>q</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; <sup>r</sup> Heart Center Leipzig at University of Leipzig and Leipzig Heart Institute, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Leipzig, Alemania. \*Los Drs. Arcari y Núñez-Gil contribuyeron por igual en este trabajo como primeros autores. †Los Drs. Eitel y Santoro contribuyeron por igual en este trabajo como autores sénior.

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 31 de enero de 2022; original revisado recibido el 14 de marzo de 2022, aceptado el 21 de marzo de 2022.



dianete puntuación de propensión para identificar subgrupos de hombres y mujeres con un emparejamiento 1:1. La cohorte con emparejamiento la formaron 207 hombres y 207 mujeres con STT en los que se llevó a cabo una comparación adicional. Se registraron al ingreso los parámetros demográficos y las características clínicas, así como la presencia y el tipo de factor desencadenante estresante previo; los desencadenantes físicos se clasificaron en 5 subgrupos (infecciosos, trastornos neurológicos, cirugía, actividad física/traumatismo/dolor, hipoxia), según lo descrito con anterioridad<sup>18</sup>. Los patrones de degeneración balonzante se clasificaron como apical (típico), medioventricular, basal o focal<sup>19,20</sup>. Las complicaciones intrahospitalarias y los resultados clínicos se registraron según lo descrito con anterioridad<sup>7</sup>. La recuperación de la función sistólica ventricular izquierda se documentó 1-6 meses después del evento agudo en todos los pacientes dados de alta con vida<sup>21</sup>. Los resultados a largo plazo se verificaron mediante visitas ambulatorias, registros de la historia clínica o entrevistas telefónicas. Todos los pacientes fueron tratados según lo establecido en la Declaración de Helsinki y firmaron un documento de consentimiento informado para el procesamiento de los datos personales para los fines de investigación científica.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las variables cualitativas se compararon mediante un análisis de  $\chi^2$  o mediante la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables continuas se presentaron en forma de media  $\pm$  DE o de mediana (RIC). Se utilizó la prueba de t de Student para la comparación de las muestras independientes o la

prueba de U de Mann-Whitney para la de las variables continuas. Se usó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para calcular los valores estimados de OR y los IC del 95% correspondientes a los factores asociados al sexo masculino y a la mortalidad intrahospitalaria. Se aplicaron análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para evaluar los factores con una asociación independiente con la mortalidad a largo plazo en la cohorte global. Para el emparejamiento de hombres y mujeres con STT se utilizó un método de puntuación de propensión que incluyó las siguientes variables: edad, diabetes, tabaquismo actual, cáncer, desencadenante físico y desencadenante emocional; la tolerancia para el emparejamiento se fijó en 0,001. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) para evaluar la función de supervivencia durante el seguimiento tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento. Se utilizó un examen visual de las curvas de supervivencia y la prueba de residuos de Schoenfeld para evaluar el supuesto de riesgos proporcionales y para definir un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) a los 60 días. Todos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 25.0 (SPSS Inc).

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.** Los parámetros demográficos y las características clínicas existentes en la situación inicial en la cohorte global y la cohorte con

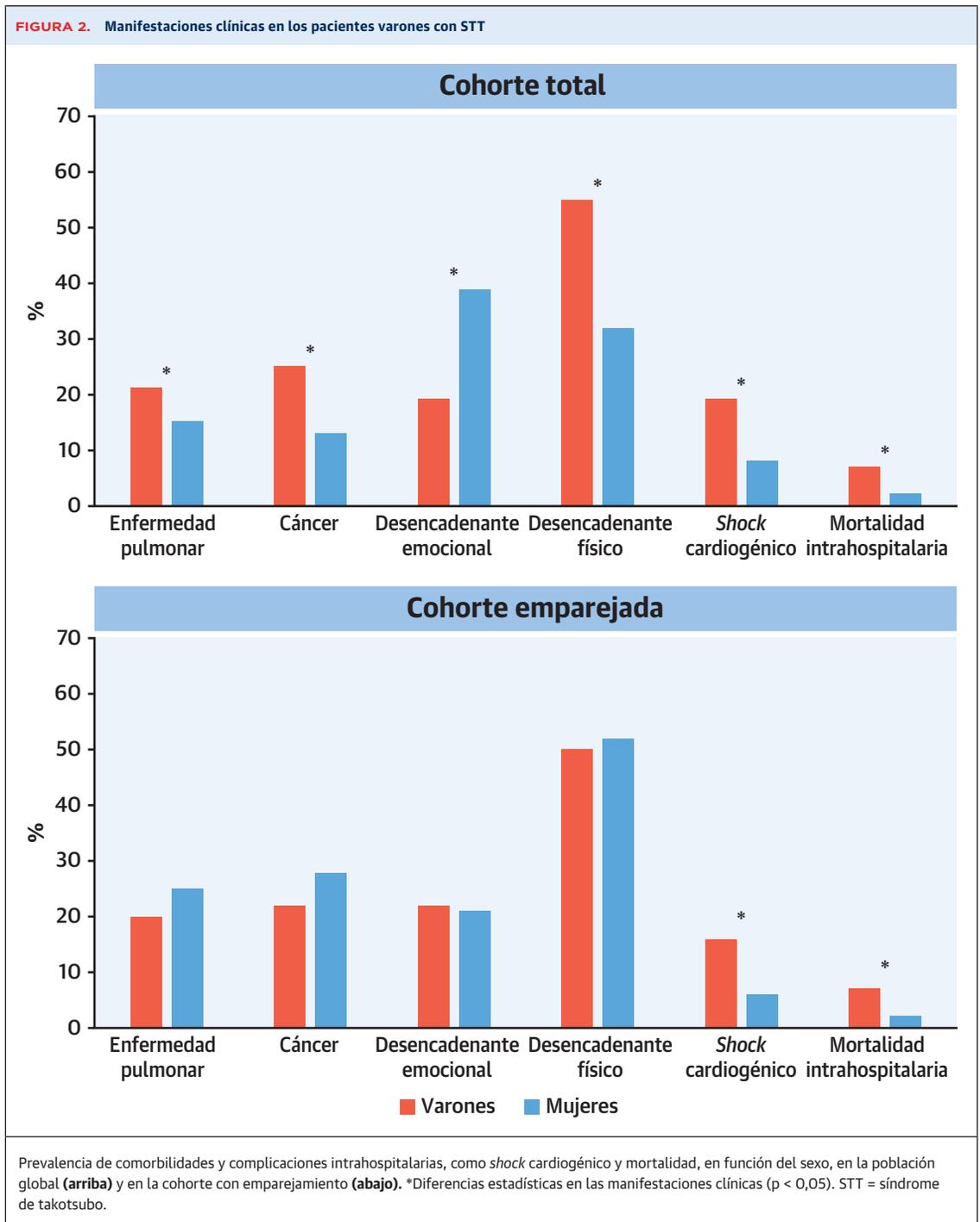
**TABLA 1. Características iniciales de los pacientes de la cohorte global y la cohorte emparejada**

	Cohorte global				Cohorte emparejada			
	Varones STT (n = 286)	Mujeres STT (n = 2206)	Valores de p	DME	Varones STT (n = 207)	Mujeres STT (n = 207)	Valores de p	DME
Edad, años <sup>a</sup>	69 ± 13	71 ± 11	0,005	0,178	70 ± 12	71 ± 12	0,705	0,037
<b>Comorbilidades</b>								
Hipertensión	188/284 (66)	1501/2194 (68)	0,451	0,063	137/207 (66)	153/207 (74)	0,086	0,168
Diabetes mellitus <sup>a</sup>	71/284 (25)	408/2194 (19)	0,01	0,162	55/207 (27)	43/207 (21)	0,165	0,136
Dislipidemia	107/263 (41)	878/2075 (42)	0,614	0,033	84/191 (44)	73/194 (38)	0,205	0,129
Fumador actual <sup>a</sup>	95/284 (33)	345/2194 (16)	< 0,001	0,464	54/207 (26)	54/207 (26)	< 0,99	< 0,001
Enfermedad pulmonar <sup>a</sup>	56/260 (21)	287/1929 (15)	0,006	0,183	40/197 (20)	35/138 (25)	0,274	0,121
Cáncer <sup>a</sup>	62/251 (25)	250/1887 (13)	< 0,001	0,324	46/207 (22)	59/207 (28)	0,142	0,144
Enfermedad coronaria	39/249 (16)	167/1904 (9)	0,001	0,234	31/181 (17)	13/142 (9)	0,038	0,232
<b>Forma de presentación clínica</b>								
Dolor torácico	120/253 (47)	1207/1963 (62)	< 0,001	0,286	91/184 (49)	57/125 (46)	0,505	0,077
Disnea	106/253 (42)	686/1961 (35)	0,031	0,144	77/184 (42)	64/125 (51)	0,105	0,187
Desencadenante estresante	209/285 (73)	1555/2197 (71)	0,371	0,056	149/207 (72)	150/207 (72)	0,913	0,011
Emocional <sup>a</sup>	53/285 (19)	859/2197 (39)	< 0,001	0,425	46/207 (22)	43/207 (21)	0,720	0,035
Físico <sup>a</sup>	158/285 (55)	699/2197 (32)	< 0,001	0,231	103/207 (50)	107/207 (52)	0,694	0,038
<b>Signos electrocardiográficos al ingreso</b>								
Fibrilación auricular	39/250 (16)	307/1981 (16)	0,966	0,003	29/184 (16)	33/196 (17)	0,777	0,029
Cambios en el segmento ST	198/244 (81)	1565/1908 (82)	0,738	0,023	147/182 (81)	94/120 (78)	0,606	0,061
<b>Signos ecocardiográficos al ingreso</b>								
Degeneración balonzante apical	241/286 (84)	1898/2205 (89)	0,408	0,052	176/207 (85)	150/207 (72)	0,002	0,306
Degeneración balonzante medioventricular	40/286 (14)	256/2205 (12)	0,243	0,073	27/207 (13)	54/207 (26)	0,001	0,328
Degeneración balonzante basal	3/286 (1)	45/2205 (2)	0,251	0,072	2/207 (1)	2/207 (1)	> 0,99	< 0,001
Focal	2/286 (0,7)	6/2205 (0,3)	0,232	0,075	2/207 (1)	1/207 (1)	> 0,99	0,057
FEVI	38 ± 11	40 ± 10	0,001	0,214	39 ± 11	41 ± 11	0,011	0,251
<b>Curso intrahospitalario y tratamiento</b>								
Complicaciones intrahospitalarias	95/286 (33)	387/2206 (17)	< 0,001	0,432	65/207 (31)	31/207 (15)	< 0,001	0,390
Edema pulmonar	29/286 (10)	171/2206 (8)	0,162	0,087	22/207 (11)	13/207 (6)	0,112	0,156
Shock cardiogénico	54/286 (19)	175/2206 (8)	< 0,001	0,379	33/207 (16)	13/207 (6)	0,002	0,307
Arritmias	27/174 (16)	135/1194 (11)	0,108	0,130	17/127 (13)	17/154 (11)	0,548	0,072
Muerte	20/286 (7)	51/2206 (2)	< 0,001	0,281	17/207 (8)	7/207 (3)	0,035	0,206
Administración de catecolaminas	56/286 (20)	160/2206 (7)	< 0,001	0,438	37/194 (19)	12/191 (6)	< 0,001	0,383
IOT	47/286 (16)	126/2206 (6)	< 0,001	0,421	29/191 (15)	12/194 (6)	0,004	0,291
Duración de la hospitalización, d	11 ± 13	9 ± 9	< 0,001	0,257	10 ± 10	9 ± 8	0,082	0,174
<b>Alta</b>								
Ácido acetilsalicílico	144/255 (57)	1122/1944 (58)	0,705	0,025	114/185 (62)	115/190 (60)	0,828	0,022
TAPD	30/206 (15)	139/1425 (10)	0,034	0,157	22/146 (15)	16/160 (10)	0,179	0,153
Anticoagulante	44/245 (18)	312/1769 (18)	0,901	0,008	31/177 (17)	29/187 (15)	0,606	0,054
Betabloqueantes	152/240 (63)	1354/1855 (73)	0,002	0,214	121/175 (69)	154/187 (82)	0,003	0,309
Inhibidor de ECA/ARA	157/255 (62)	1380/1963 (70)	0,004	0,189	122/185 (66)	157/190 (83)	< 0,001	0,382
Estatina	142/253 (56)	1005/1936 (52)	0,207	0,084	110/183 (60)	89/190 (47)	0,010	0,265
Recidiva de STT	8/198 (4)	70/1664 (4)	0,912	0,008	7/149 (5)	10/113 (9)	0,177	0,168

Los valores corresponden a media ± DE o n/N (%). <sup>a</sup> Variables que se utilizaron para calcular la puntuación de propensión para el emparejamiento.  
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista del receptor de angiotensina; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IOT = intubación orotraqueal; DME = diferencia media estandarizada; STT = síndrome de takotsubo.

emparejamiento, estratificadas según el sexo, se presentan en la **tabla 1** y se resumen en la **figura 2**. De los 2492 pacientes incluidos en el registro GEIST, 286 (11%) eran varones.

Los pacientes varones tenían una edad significativamente inferior (69 ± 13 años frente a 71 ± 11 años; p = 0,005) y una mayor prevalencia de comorbilidades (diabetes melli-



tus 25% frente a 19%;  $p = 0,01$ ; enfermedades pulmonares 21% frente a 15%;  $p = 0,006$ ; cáncer 25% frente a 13%;  $p < 0,001$ , así como una mayor frecuencia de tabaquismo (33% frente a 16%;  $p < 0,001$ ) en comparación con las mujeres. Por lo que respecta a la forma de presentación clínica, los pacientes varones con STT presentaron con mayor frecuencia disnea (42% frente a 35%;  $p = 0,031$ ) y en cambio tuvieron una frecuencia inferior de dolor torácico

(47% frente a 62%;  $p < 0,001$ ); en los varones fue más común un desencadenante físico (55% frente a 32%;  $p < 0,001$ ), mientras que el factor desencadenante emocional fue más frecuente en las mujeres (39% frente a 19%;  $p < 0,001$ ). No se detectaron diferencias significativas entre los sexos al dividir los desencadenantes físicos en diferentes subtipos cuando se dispuso de una descripción completa de esos (tabla 1 del Suplemento). No se detecta-

ron diferencias significativas entre los sexos por lo que respecta a los signos electrocardiográficos y al patrón de degeneración balonzante, mientras que en los pacientes varones se observó una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) inferior ( $38\% \pm 11\%$  frente a  $40\% \pm 10\%$ ;  $p = 0,001$ ). En el análisis multivariable (**tabla 2**), el tabaquismo (OR: 2,77; IC del 95%: 1,99-3,84), la presencia de cáncer (OR: 2,11; IC del 95%: 1,48-3,00), el desencadenante físico (OR: 2,46; IC del 95%: 1,85-3,29) y la FEVI (OR: 0,92 por cada 5% de aumento; IC del 95%: 0,86-0,99) mantuvieron una asociación independiente con el sexo masculino.

**RESULTADOS CLÍNICOS.** Durante la hospitalización, en la cohorte global, los hombres experimentaron con mayor frecuencia un *shock* cardiogénico (19% frente a 8%;  $p < 0,001$ ) y tuvieron una mayor duración de la estancia hospitalaria (11 días frente a 9 días;  $p < 0,001$ ) y una mayor mortalidad intrahospitalaria (7% frente a 2%;  $p < 0,001$ ). Después de aplicar el emparejamiento por puntuación de propensión, en los hombres hubo una mayor frecuencia de *shock* cardiogénico y de mortalidad intrahospitalaria (16% frente a 6% y 8% frente a 3%;  $p = 0,002$  y  $p = 0,035$ , respectivamente). Durante el seguimiento a largo plazo, las tasas de mortalidad fueron del 4,3% por paciente-año (hombres 10%, mujeres 3,8% por paciente-año) en la cohorte global y del 8,1% por paciente-año (hombres 11,5%, mujeres 6,1% por paciente-año) en la cohorte con emparejamiento, respectivamente (**ilustración central**). En los 60 días siguientes al ingreso, los pacientes varones con STT presentaron una tasa de mortalidad a corto plazo más elevada, tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento ( $p < 0,001$  y  $p = 0,002$ , respectivamente). Al evaluar la tasa de mortalidad desde los 60 días hasta el seguimiento a largo plazo, los hombres con STT mostraron un pronóstico peor que el de las mujeres en la cohorte global, pero no en la cohorte con emparejamiento ( $p = 0,001$  y  $p = 0,541$ , respectivamente). En la **ilustración central** se presentan las curvas de Kaplan-Meier con un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) a los 60 días en las cohortes del estudio. En el análisis multivariable en la población global (**tabla 3**), el sexo masculino siguió siendo un predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,26; IC del 95%: 1,16-4,4;  $p = 0,016$ ) junto con la edad (OR: 1,38 por cada 5 años de aumento; IC del 95%: 1,19-1,61 por cada 5 años de aumento;  $p < 0,001$ ), la FEVI (OR: 0,72 por cada 5 puntos de aumento; IC del 95%: 0,61-0,84 por cada 5 puntos de aumento;  $p < 0,001$ ) y el *shock* cardiogénico (OR: 10,69; IC del 95%: 5,85-19,53;  $p < 0,001$ ). Los factores predictivos independientes para la mortalidad a largo plazo fueron la edad (HR: 1,35 por cada 5 años de aumento; IC del 95%: 1,25-1,44 por cada 5 años de aumento;  $p < 0,001$ ), el sexo masculi-

**TABLA 2. Análisis univariable y multivariable de los factores asociados al sexo masculino**

	Univariable		Multivariable	
	OR (IC del 95%)	Valor de p	OR (IC del 95%)	Valor de p
Edad (por 5 años de aumento)	0,93 (0,88-0,98)	0,004	n. s.	n. s.
Hipertensión	0,90 (0,70-1,12)	0,451	—	—
Dislipidemia	0,93 (0,72-1,21)	0,614	—	—
Diabetes	1,46 (1,09-1,95)	0,01	n. s.	n. s.
Tabaquismo actual	2,70 (2,00-3,54)	< 0,001	2,77 (1,99, 3,84)	< 0,001
Enfermedad pulmonar	1,57 (1,14-2,16)	0,006	n. s.	n. s.
Cáncer	2,15 (1,57-2,95)	< 0,001	2,11 (1,48-3,00)	< 0,001
Desencadenante físico	2,67 (2,08-4,42)	< 0,001	2,46 (1,85-3,29)	< 0,001
FEVI (por 5 puntos de aumento)	0,90 (0,85-0,96)	0,001	0,92 (0,86-0,99)	0,02
Degeneración balonzante apical	0,87 (0,62-1,22)	0,408	—	—

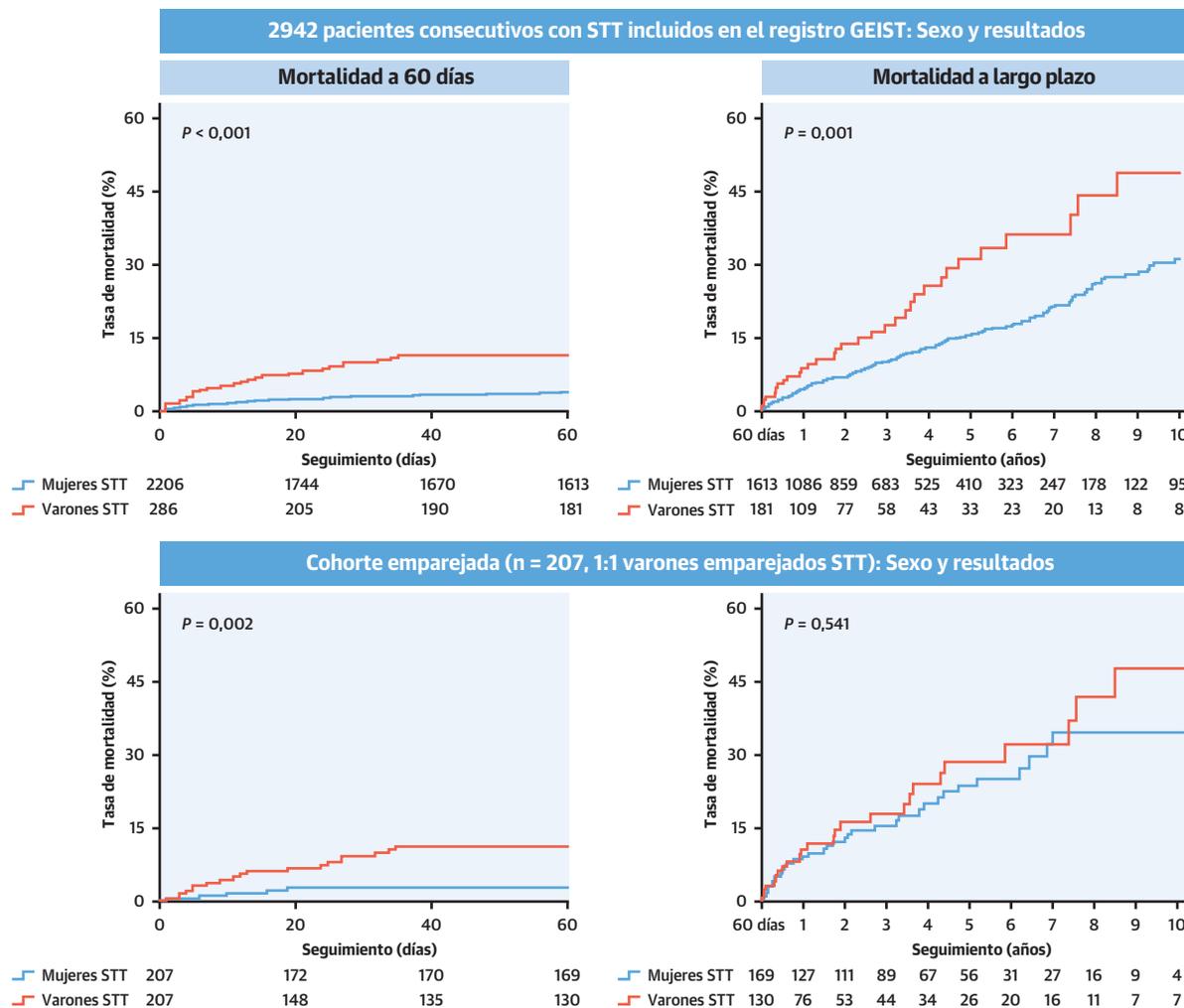
FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; n. s. = no significativo.

no (HR: 1,83; IC del 95%: 1,32-2,52;  $p < 0,001$ ), la diabetes (HR: 2,06; IC del 95%: 1,59-2,66;  $p < 0,001$ ), la enfermedad pulmonar (HR: 1,63; IC del 95%: 1,22-2,17;  $p = 0,001$ ), el cáncer (HR: 2,05; IC del 95%: 1,53-2,76;  $p < 0,001$ ), el factor desencadenante físico (HR: 1,91; IC del 95%: 1,48-2,47;  $p < 0,001$ ), la FEVI (HR: 0,84 por cada 5 puntos de aumento; IC del 95%: 0,79-0,89 por cada 5 puntos de aumento;  $p < 0,001$ ) y el *shock* cardiogénico (HR: 3,44; IC del 95%: 2,56-4,62;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

Los principales resultados del presente estudio, que incluye a los pacientes con STT incluidos en el registro multicéntrico internacional GEIST, son los siguientes: 1) el sexo masculino tiene una prevalencia de aproximadamente el 10% en la población global de pacientes con STT, y se asocia de manera independiente con el tabaquismo, los antecedentes de cáncer, el factor desencadenante físico, una menor FEVI y un peor pronóstico; 2) la mortalidad intrahospitalaria es significativamente mayor en los hombres en comparación con las mujeres, tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento; y 3) al evaluar la mortalidad a largo plazo después de la fase aguda, no hay diferencias entre los sexos en la cohorte con emparejamiento (**ilustración central**).

Se ha descrito de manera uniforme un gran predominio de las mujeres, y en particular de las mujeres posmenopáusicas, en los pacientes con STT, como el observado en el presente estudio<sup>22-24</sup>. Aunque las razones de esta desproporción entre los dos sexos no están del todo claras<sup>25</sup>, se ha propuesto que los factores predisponentes subyacentes, que tienen una mayor prevalencia en las mujeres posmenopáusicas, podrían facilitar la aparición del STT al hacer que se necesite una menor estimulación

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Resultados clínicos en los pacientes varones con síndrome de takotsubo

Arcari L, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(21):2085-2093.

Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad a 60 días (**izquierda**) y a largo plazo (**derecha**) para cada sexo en la población global (**arriba**) y en la cohorte con emparejamiento (**abajo**). En los grupos emparejados, se detectó un peor resultado a 60 días en los varones, si bien la mortalidad a largo plazo fue similar a la de las mujeres tras la recuperación. GEIST = *German Italian Spanish Takotsubo*; STT = síndrome de takotsubo.

adrenérgica para iniciar el síndrome<sup>26</sup>. Es posible que una mayor concentración de estrógenos en las mujeres premenopáusicas pueda potenciar una acción cardioprotectora frente a la aparición del STT<sup>4</sup>.

De manera coherente con lo indicado por observaciones anteriores<sup>9-11</sup>, los hombres con STT del presente estudio se caracterizaron por una mayor presencia de comorbilidades y por una mayor prevalencia de factores desencadenantes físicos, que precedieron a la aparición del síndrome. Las comorbilidades son bastante frecuentes en los pacientes con STT y se han considerado factores predisponentes para su aparición, posiblemente como consecuencia del estado inflamatorio crónico aso-

ciado<sup>27,28</sup>. Además, los desencadenantes físicos se han relacionado con niveles más altos de noradrenalina en los pacientes con STT<sup>29</sup>, lo cual podría facilitar la aparición del STT en los pacientes varones que, por lo demás, serían menos propensos a presentar las anomalías funcionales del síndrome en comparación con lo que ocurre en las mujeres posmenopáusicas.

Aunque inicialmente se consideró una afección benigna, en la actualidad está claramente aceptado que el STT tiene una evolución heterogénea, con unas tasas de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo que no son triviales<sup>22-24</sup>, y que afecta con mayor frecuencia a los hombres<sup>7,30</sup>. Hemos ampliado el conocimiento pre-

viamente existente sobre la evolución del STT en los pacientes varones aportando diferentes comparaciones en la cohorte global y en la cohorte con emparejamiento, así como un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) para evaluar por separado las muertes ocurridas durante la fase aguda y la fase crónica, respectivamente. En el presente registro, el sexo masculino mostró una asociación independiente con la reducción de la FEVI y con la mortalidad intrahospitalaria; en consecuencia, la mortalidad en la fase aguda (por ejemplo, en los primeros 60 días tras el inicio del STT) fue significativamente mayor en los hombres tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento, y las tasas de mortalidad intrahospitalaria observadas fueron comparables a las descritas en la literatura para ambos sexos (hasta un 15% en los varones y de un 1% a un 6% en las mujeres)<sup>25</sup>. Se podría plantear la hipótesis de que el estímulo adrenérgico más potente que es necesario para iniciar el STT en los pacientes varones con una baja susceptibilidad, asociado principalmente a un desencadenante físico, podría explicar, al menos en parte, la mayor afectación del miocardio con una prevalencia más elevada de fallo de bombeo y de mortalidad, con independencia de las comorbilidades de base subyacentes. Esta hipótesis se corresponde bien con la propuesta en un reciente análisis de las diferencias existentes en el STT en función de la edad, en el que se observó que los pacientes de menor edad eran los que presentaban tasas más elevadas de complicaciones intrahospitalarias<sup>30</sup>, debido posiblemente a un estímulo simpático más potente<sup>26</sup>. Esto es coherente con los diversos datos publicados en la literatura médica. Concretamente, los varones con un STT tienen una mayor probabilidad de presentar una parada cardíaca y presentan niveles superiores de los biomarcadores cardíacos<sup>11,21</sup>; además, la necrosis en banda de contracción, que es la característica distintiva de la toxicidad catecolaminérgica<sup>31</sup>, parece ser más evidente en los hombres que en las mujeres con STT<sup>32</sup>, lo cual indica un aumento de la estimulación adrenérgica que conduce a una mayor lesión del miocardio.

A diferencia de lo que ocurre en la fase aguda, en la que los eventos adversos están estrechamente ligados a las anomalías funcionales asociadas al STT, como el *shock* cardiogénico y la reducción intensa de la FEVI<sup>33,34</sup>, a largo plazo el STT se caracteriza por una recuperación sustancial de la función sistólica, de tal manera que la mortalidad es motivada principalmente por eventos no cardiovasculares<sup>5,35-37</sup>. En la cohorte global del presente estudio, que mostró una tasa de eventos similar a la descrita en las poblaciones globales de pacientes con STT, con un gran predominio de mujeres posmenopáusicas<sup>23</sup>, la tasa de mortalidad a largo plazo fue mayor en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los sexos en la cohorte con empareja-

**TABLA 3. Análisis univariable y multivariable de los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo**

	Univariable		Multivariable	
	OR (IC del 95%)	Valor de p	OR (IC del 95%)	Valor de p
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>				
Edad (por 5 años de aumento)	1,27 (1,13-1,43)	< 0,001	1,38 (1,19-1,61)	< 0,001
Varones	3,12 (1,86-5,41)	< 0,001	2,26 (1,16-4,40)	0,016
Hipertensión	1,17 (0,69-1,98)	0,552	—	—
Dislipidemia	1,05 (0,63-1,76)	0,848	—	—
Diabetes	2,39 (1,45-3,94)	0,001	n. s.	n. s.
Tabaquismo actual	0,77 (0,39-1,51)	0,442	—	—
Enfermedad pulmonar	2,04 (1,16-3,6)	0,014	n. s.	n. s.
Cáncer	2,18 (1,24-3,85)	0,007	n. s.	n. s.
Desencadenante físico	2,52 (1,56-4,05)	< 0,001	n. s.	n. s.
FEVI (por 5 puntos de aumento)	0,62 (0,55-0,71)	< 0,001	0,72 (0,61-0,84)	< 0,001
Degeneración balonzante apical	2,20 (0,88-5,52)	0,09	n. s.	n. s.
<i>Shock</i> cardiogénico	11,16 (6,85-18,2)	< 0,001	10,69 (5,85-19,53)	< 0,001
<b>Mortalidad a largo plazo</b>				
Edad (por 5 años de aumento)	1,35 (1,28-1,44)	< 0,001	1,38 (1,28-1,48)	< 0,001
Varones	2,27 (1,72-2,99)	< 0,001	1,83 (1,32-2,52)	< 0,001
Hipertensión	1,33 (1,04-1,71)	0,025	n. s.	n. s.
Dislipidemia	0,99 (0,79-1,25)	0,958	—	—
Diabetes	2,19 (1,74-2,76)	< 0,001	2,06 (1,59-2,66)	< 0,001
Tabaquismo actual	0,78 (0,58-1,04)	0,093	n. s.	n. s.
Enfermedad pulmonar	2,13 (1,63-2,79)	< 0,001	1,63 (1,22-2,17)	0,001
Cáncer	2,40 (1,84-3,12)	< 0,001	2,05 (1,53-2,76)	< 0,001
Desencadenante físico	2,35 (1,89-2,91)	< 0,001	1,91 (1,48-2,47)	< 0,001
FEVI (por 5 puntos de aumento)	0,79 (0,75-0,83)	< 0,001	0,84 (0,79-0,89)	< 0,001
Degeneración balonzante apical	1,67 (1,18-2,35)	0,003	n. s.	n. s.
<i>Shock</i> cardiogénico	3,97 (3,10-5,09)	< 0,001	3,44 (2,56-4,62)	< 0,001

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

miento de nuestra muestra. Esta observación puede justificarse por la mayor carga de comorbilidad observada en los pacientes varones, incluida la mayor prevalencia de trastornos que se han asociado anteriormente a un peor pronóstico en el STT<sup>38-40</sup>; cuando estos factores se distribuyen de manera más homogénea entre los grupos, como ocurría en la cohorte con emparejamiento, la ventaja de supervivencia a largo plazo del sexo femenino podría reducirse. Considerados en su conjunto, los datos del presente estudio reiteran el valor pronóstico negativo del sexo masculino en el STT, aunque indican la posible existencia de otros mecanismos diferentes que expliquen la peor evolución intrahospitalaria y a largo plazo, respectivamente, en comparación con las mujeres con STT.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Aunque incluye la población más amplia de pacientes varones con STT descrita hasta la fecha, este es un estudio observacional, y ello hace que no puedan establecerse relaciones de causa a efecto basadas en los datos presentados, al tiempo que son necesarias nuevas investigaciones sobre el mecanismo de acción para poder evaluar de forma completa las diferencias entre los sexos relacionadas con la manifestación clínica del STT. El registro GEIST incluyó tan solo a pacientes a los que se practicó una coronariografía durante la hospitalización; por consiguiente, nuestros resultados no son plenamente generalizables a poblaciones de pacientes de las unidades de cuidados intensivos, en las que no se excluyó a los pacientes en los que no se realizó una coronariografía<sup>41,42</sup>.

## CONCLUSIONES

El STT se da en pacientes varones en aproximadamente un 10% de los casos. El sexo masculino se caracteriza por un fenotipo de alto riesgo diferenciado, que incluye la presencia de comorbilidades, factores desencadenantes físicos y resultados clínicos adversos que requieren una monitorización intrahospitalaria estricta y un posterior seguimiento. Cuando se aplicó un emparejamiento para las comorbilidades subyacentes y los factores desencadenantes, los varones mostraron unos resultados intrahospitalarios peores, aunque con un pronóstico a largo plazo similar, en comparación con las mujeres.

## 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:** Prof Natale Daniele Brunetti, University of Foggia, Department of Medical and Surgical Sciences, Viale Pinto n.1, 71122 Foggia, Italia. Correo electrónico: natale.brunetti@unifg.it.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Un porcentaje sustancial de los pacientes con STT son varones, y estos presentan una frecuencia superior de complicaciones intrahospitalarias y una mayor mortalidad a largo plazo, en comparación con las mujeres.

### PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios nuevos estudios para evaluar los factores que subyacen en las diferencias de manifestaciones clínicas y de resultados clínicos del STT entre los sexos; es posible que ello conduzca a la elaboración de estrategias de tratamiento diferentes para cada sexo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1955-1971.
- Adu-Amankwah J, Adzika GK, Adekunle AO, et al. The synergy of ADAM17-induced myocardial inflammation and metabolic lipids dysregulation during acute stress: new pathophysiologic insights into takotsubo cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8: 696413. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.696413>
- Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol.* 1991;21:203-214.
- Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the Heart Failure Association takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology—Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2022 Feb;24(2):274-286. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2368>
- Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:650-656.
- Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:874-882.
- Santoro F, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, et al. Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for risk stratification for in-hospital complications in patients with takotsubo syndrome. *JAMA Cardiol.* 2019;4:892.
- Redfors B, Jha S, Thorleifsson S, et al. Short- and long-term clinical outcomes for patients with takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:17290.
- Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int. J Cardiol.* 2013;166:584-588.
- Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H, et al. Tako-tsubo syndrome in men: rare, but with poor prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:703-708.
- Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, et al. Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *PLoS One.* 2015;10:e0136655.
- Vincent LT, Grant J, Ebner B, et al. Effect of gender on prognosis in patients with takotsubo syndrome (from a nationwide perspective). *Am J Cardiol.* 2022;162:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.09.026>
- Finsterer J, Stöllberger C. Assessing sex differences in patients with takotsubo syndrome requires homogeneous cohorts. *Polish Arch Intern Med.* 2020;130:87-88.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:8-27.
- Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: state-of-the-art review by an expert panel—Part 2. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2019;20:153-166.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary

- syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
17. Christian Napp L, Cammann VL, Jaguszewski M, et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41:3255-3268.
18. Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Aritza Conty D, et al. Short- and long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome based on different triggers: importance of the physical nature. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e013701. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013701>
19. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306:277-286.
20. Tini G, Limite LR, Arcari L, et al. A systematic review on focal takotsubo syndrome: a not-so-small matter. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):271-280. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09988-y>
21. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:2142-2151.
22. Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART Registry. *Int J Cardiol*. 2015;185:282-289.
23. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-938.
24. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1931-1936.
25. Schneider B, Sechtem U. Influence of age and gender in takotsubo syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016;12:521-530.
26. Wittstein IS. Why age matters in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1878-1881.
27. Pelliccia F, Greco C, Vitale C, Rosano G, Gaudio C, Kaski JC. Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity. *Am J Med*. 2014;127:699-704.
28. Santoro F, Costantino MD, Guastafierro F, et al. Inflammatory patterns in takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome: a propensity score matched analysis. *Atherosclerosis*. 2018;274:157-161.
29. Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, et al. Physically triggered takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *Int J Cardiol*. 2017;235:87-93.
30. Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, et al. Age-related variations in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1869-1877.
31. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis I. morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17:317-338.
32. Murakami T, Komiya T, Matsumoto S, Kajiwara H, Kobayashi H, Ikari Y. Examination of gender differences in patients with takotsubo syndrome according to left ventricular biopsy: two case reports. *J Med Case Reports*. 2021;15:281. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02856-9>
33. Almendro-Delia M, Núñez-Gil IJ, Lobo M, et al. Short- and long-term prognostic relevance of cardiogenic shock in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:928-936.
34. Citro R, Radano I, Parodi G, et al. Long-term outcome in patients with takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):781-789. <https://doi.org/10.1002/ehf.1373>
35. Scudiero F, Arcari L, Cacciotti L, et al. Prognostic relevance of GRACE risk score in takotsubo syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(7):721-728. <https://doi.org/10.1177/2048872619882363>
36. Looi J-L, Verryt T, McLeod P, et al. Type of stressor and medium-term outcomes after takotsubo syndrome: what becomes of the broken hearted? (ANZACS-QI 59. *Heart Lung Circ*. 2022;31(4):499-507. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.09.021>
37. Limite LR, Arcari L, Cacciotti L, Russo D, Musumeci MB. Cardiogenic shock in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:175-176.
38. Stiermaier T, Santoro F, El-Battrawy I, et al. Prevalence and prognostic impact of diabetes in takotsubo syndrome: insights from the international, multicenter GEIST Registry. *Diabetes Care*. 2018;41:1084-1088.
39. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, et al. Prevalence of cancer in takotsubo cardiomyopathy: Short and long-term outcome. *Int J Cardiol*. 2017;238:159-165.
40. Núñez-Gil IJ, Almendro-Delia M, Andrés M, et al. Secondary forms of takotsubo cardiomyopathy: A whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:308-316.
41. Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest*. 2005;128:296-302.
42. Champion S, Belcour D, Vandroux D, et al. Stress (Tako-tsubo) cardiomyopathy in critically-ill patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:189-196.

---

**PALABRAS CLAVE** *shock* cardiogénico, seguimiento, sexo, sexo masculino, pronóstico, takotsubo

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL

## Síndrome de Tako-Tsubo: una entidad no tan benigna, especialmente en hombres

Montserrat Vila  
Perales

Mireia Padilla López, MD; Montserrat Vila Perales, MD

El síndrome de Tako-Tsubo (STK) consiste en una disfunción ventricular segmentaria, característicamente transitoria y sin lesiones coronarias que la justifiquen. Los pacientes generalmente presentan clínica de dolor torácico y/o insuficiencia cardíaca, con alteraciones electrocardiográficas transitorias y elevación de marcadores de lesión miocárdica y de péptido natriurético. El diagnóstico diferencial se establece, principalmente, con el síndrome coronario agudo (SCA), pero también con la miocarditis<sup>1</sup>.

Desde su descripción por primera vez en Japón en 1990<sup>2</sup>, el diagnóstico de STK ha aumentado considerablemente en los últimos años debido, probablemente, a un mejor reconocimiento de esta entidad y a la generalización de la coronariografía en pacientes con sospecha de SCA<sup>3</sup>. Se estima que entre el 1 y el 3% de los pacientes con sospecha de SCA con elevación del segmento ST se diagnostican finalmente de STK<sup>1</sup>.

En la mayoría de los casos, la disfunción ventricular acontece en una situación de estrés psíquico o físico. No se conoce exactamente la fisiopatología, pero se considera que la afectación cardíaca es secundaria a la descarga catecolaminérgica generalmente en contexto de hipertensión simpática. Niveles elevados de catecolaminas se han relacionado con cambios en la concentración intracelular de calcio, alteraciones en el funcionamiento de los miofilamentos, cambios en la expresión de determinados genes, inestabilidad eléctrica y alteraciones en la repolarización. La disfunción microvascular, las alteraciones en el metabolismo, la inflamación y el edema también parecen implicados en el STK<sup>4,5</sup>. Además, hay evidencia sobre la existencia de una base genética que predispone a presentar este síndrome, no obstante, las alteraciones identificadas hasta ahora requieren más estudios para su confirmación<sup>6</sup>.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con STK son mujeres y, el 80%, mujeres mayores de 50 años<sup>7</sup>. Esto sugiere que los estrógenos puedan desempeñar un papel

protector en la función microvascular y que por ello las mujeres postmenopáusicas tengan una mayor susceptibilidad a presentar esta patología<sup>8</sup>.

Se han propuesto varias clasificaciones del STK. Se considera “primario” cuando el motivo de consulta es la clínica cardiológica, en cuyo caso el desencadenante habitualmente es un estrés emocional o no conocido; y “secundario”, si la sintomatología aparece en pacientes hospitalizados por otra causa y en los que el desencadenante es generalmente un estrés físico<sup>3,9</sup>. A pesar de que en un 30% de los casos no se identifica un desencadenante claro<sup>7</sup>, esta clasificación es interesante porque se ha asociado el STK secundario a un peor pronóstico, tanto intrahospitalario como a largo plazo<sup>9-11</sup>. En función de los segmentos afectados, se considera patrón típico el que presenta alteración de la contractilidad apical, y atípico cuando la alteración de la contractilidad es medio-ventricular, basal o focal. Aunque los pacientes con STK atípico tienen un patrón fenotípico diferente (más jóvenes, desencadenante neurológico, menos afectación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y mayor depresión del segmento ST)<sup>12</sup>, no se han evidenciado diferencias en el pronóstico entre los distintos subtipos anatómicos<sup>1</sup>.

Las propias características del síndrome (alteración transitoria de la contractilidad, sin necrosis miocárdica establecida y sin lesiones coronarias significativas) han favorecido que se considere ésta una patología benigna. Sin embargo, la morbimortalidad del STK no es despreciable, sobre todo en la fase aguda. Se ha descrito una mortalidad intrahospitalaria de entre el 1 y el 4.5% y complicaciones graves como shock cardiogénico en el 6-20% de los pacientes, obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo en el 10-25%, insuficiencia mitral en el 14-25%, formación de trombos intraventriculares en el 2-8%, arritmias hasta en el 5% y muerte súbita en el 4-6% de los casos<sup>1</sup>. También existe evidencia de complicaciones fuera de la fase aguda. Principalmente se ha comparado con pa-

cientes con enfermedad arterial coronaria demostrando un pronóstico similar o incluso peor en los pacientes con STK<sup>11,13</sup>. A largo plazo se estima una mortalidad de 5.6% y aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores de 9.9% por paciente-año<sup>7</sup>.

Estos datos obligan a replantear la benignidad de este síndrome e intentar definir los factores que se asocian a mal pronóstico. Esto permitiría identificar a los pacientes con riesgo de presentar una peor evolución y mejorar su atención y tratamiento.

En este sentido es interesante el trabajo publicado por Arcari y colaboradores recientemente en *Journal of the American College of Cardiology*<sup>14</sup>, en el que se analizan 2.492 pacientes incluidos en el registro internacional multicéntrico GEIST (German Italian Spanish Takotsubo). El estudio confirma la prevalencia de aproximadamente un 10% de STK en varones (11% en este registro). En cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres del total de la población analizada, los varones son más jóvenes (aunque en el análisis multivariado la edad no alcanza significación estadística), presentan más comorbilidad (con significación estadística en el análisis multivariado del tabaquismo y la presencia de neoplasias), tienen más disfunción ventricular y, con mayor frecuencia, el desencadenante del STK en hombres es un estrés físico. Todas son características que se asocian a una mayor morbimortalidad<sup>9-11,15,16</sup>. Sin embargo, en el estudio de Arcari y colaboradores, el hecho de ser hombre se asocia de forma independiente con mayor prevalencia de shock cardiogénico al inicio de la presentación clínica y mayor mortalidad intrahospitalaria, a 60 días y a largo plazo<sup>14</sup>.

Con datos del registro RETAKO (REgistro nacional multicéntrico sobre síndrome de TAKotsubo en España), Almendro-Delia y colaboradores ya describieron una asociación independiente entre el sexo masculino y el shock cardiogénico<sup>10</sup> y Pérez-Castellanos y colaboradores, una mayor mortalidad intrahospitalaria de los varones<sup>15</sup>. Por tanto, probablemente, lo que resulta más interesante de este trabajo de Arcari y colaboradores<sup>14</sup> es que el número de pacientes incluidos ha permitido realizar un análisis de puntuación de propensión por emparejamiento 1:1, incluyendo la edad, los antecedentes de diabetes, tabaquismo y neoplasias y el tipo de desencadenante (físico o emocional), con lo que se ha obtenido una cohorte de 207 hombres y 207 mujeres. En el análisis de esta cohorte emparejada, el sexo masculino se mantiene como una variable independiente asociada a mayor incidencia de shock

cardiogénico, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a corto plazo (menos de 60 días). No obstante, no muestra mayor mortalidad a largo plazo, a diferencia de lo hallado en la población general estudiada.

Estos resultados nos plantean varias cuestiones que podrían constituir el punto de partida de nuevos trabajos de investigación. Por un lado, los varones que presentan un STK presentan más comorbilidad que las mujeres. ¿Son, de alguna manera, más resistentes a los mecanismos que producen esta disfunción cardíaca transitoria y esto hace que requieran peores condiciones basales para manifestarla? Otra cuestión, probablemente más novedosa: ante un estado basal similar y un mismo tipo de desencadenante, la patología es más grave en el grupo de pacientes en la que es menos frecuente. De nuevo ¿están en cierta manera protegidos frente al desarrollo de STK y solo manifiestan formas más agresivas y, por tanto, más graves del síndrome? ¿Qué características fisiopatológicas que intervienen en la fase aguda, relacionadas con el sexo, hacen que en igualdad de condiciones el STK tenga peor pronóstico en los hombres?

Por otro lado, teniendo en cuenta que la prevalencia de cardiopatía isquémica es mayor en el sexo masculino, y que ésta puede enmascarar el diagnóstico de STK<sup>17</sup>, ¿es posible que el STK se infradiagnostique en los varones de forma que sólo se detecten los casos más graves? ¿La concomitancia del STK con la enfermedad arterial coronaria conlleva una peor tolerancia hemodinámica? En este sentido, en el registro GEIST, la enfermedad arterial coronaria es significativamente más prevalente en hombres<sup>14</sup>. Habría sido interesante poder incluirla en el análisis de puntuación de propensión del trabajo de Arcari y colaboradores para asegurar que la cohorte es homogénea respecto a la concomitancia de cardiopatía isquémica.

En resumen, responder a estas cuestiones requiere profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este síndrome, lo cual permitiría una mejora en el tratamiento, tanto en la fase aguda como a largo plazo. Probablemente también implicaría la adecuación de los recursos sanitarios requeridos para la correcta atención de estos pacientes, al facilitar la identificación de forma precoz de los que tienen mayor riesgo de complicaciones y, por tanto, mayor necesidad de vigilancia intrahospitalaria y de seguimiento ambulatorio. El trabajo de Arcari y colaboradores constituye un paso importante en este sentido al permitir identificar una población con un fenotipo de alto riesgo: los varones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ghadri, J. R. et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal* **39**, 2032-2046 (2018).

2. Sato, H. et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama, K., Haze, K., Hon M, et al., Eds., *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*, Kagakuhyonsha. (1990).

3. Lyon, A. R. et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* vol. 18 8-27 (2016).

4. Omerovic, E. *et al.* Pathophysiology of Takotsubo syndrome – a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology – Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *European Journal of Heart Failure* **24**, 257-273 (2022).
5. Singh, T. *et al.* Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation* vol. 145 1002-1019 (2022).
6. Limongelli, G. *et al.* Genetics of Takotsubo Syndrome. *Heart Failure Clinics* vol. 12 499-506 (2016).
7. Templin, C. *et al.* Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* **373**, 929-938 (2015).
8. Sugimoto, K. *et al.* The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **43**, 1897-1903 (2012).
9. Núñez-Gil, I. J. *et al.* Secondary forms of Takotsubo cardiomyopathy: A whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **5**, 308-316 (2016).
10. Almendro-Delia, M. *et al.* Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results From the RETAKO Registry. *JACC: Heart Failure* **6**, 928-936 (2018).
11. Ghadri, J. R. *et al.* Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* **72**, 874-882 (2018).
12. Ghadri, J. R. *et al.* Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: Data from the international takotsubo registry. *JAMA Cardiology* **1**, 335-340 (2016).
13. Tornvall, P., Collste, O., Ehrenborg, E. & Järnbert-Petterson, H. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **67**, 1931-1936 (2016).
14. Arcari, L. *et al.* Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* **79**, 2085-2093 (2022).
15. Alberto Pérez-Castellanos *et al.* Síndrome de tako-tsubo en varones: infrecuente, pero con mal pronóstico. *Revista Española de Cardiología* **71**, 695-696 (2018).
16. Brinjkji, W., El-Sayed, A. M. & Salka, S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: A study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *American Heart Journal* **164**, 215-221 (2012).
17. Napp, L. C., Ghadri, J. R., Bauersachs, J. & Templin, C. Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: The suspect may not always be the culprit. *International Journal of Cardiology* **187**, 116-119 (2015).

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Los factores de riesgo cardiovascular determinan el riesgo materno a largo plazo asociado a los trastornos hipertensivos del embarazo



Jennifer J. Stuart, ScD,<sup>a,b</sup> Lauren J. Tanz, ScD,<sup>a</sup> Eric B. Rimm, ScD,<sup>b,c,d</sup> Donna Spiegelman, ScD,<sup>e</sup> Stacey A. Missmer, ScD,<sup>b,f</sup> Kenneth J. Mukamal, MD, MPH,<sup>b,g</sup> Kathryn M. Rexrode, MD, MPH,<sup>a</sup> Janet W. Rich-Edwards, ScD<sup>a,b</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), incluida la hipertensión gestacional y la preeclampsia, se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue evaluar las asociaciones entre los THE y la ECV a largo plazo y determinar la parte de esta asociación que está mediada por los factores de riesgo establecidos para la ECV.

**MÉTODOS** Se realizó un seguimiento de las participantes en el *Nurses' Health Study II* con algún parto previo y sin ECV ( $n = 60.379$ ) para detectar los eventos incidentes de ECV desde el primer parto hasta 2017. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de HR y los IC del 95% correspondientes a la relación entre los THE y la ECV, con un ajuste para los posibles factores de confusión, como el índice de masa corporal previo al embarazo, el tabaquismo y los antecedentes de ECV de los progenitores. Para determinar la parte de la asociación que se explicaba conjuntamente por la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes de tipo 2 y los cambios en el índice de masa corporal, se utilizó el método de la diferencia.

**RESULTADOS** Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron una tasa de ECV un 63% superior (IC del 95%: 1,37-1,94) a la de las mujeres con antecedentes de embarazos normotensos. Esta asociación se producía a través de los factores de riesgo de ECV establecidos (proporción de la asociación mediada por esos factores = 64%). El aumento de la tasa de ECV fue mayor en el caso de la preeclampsia (HR: 1,72; IC 95%: 1,42-2,10) que en el de la hipertensión gestacional (HR: 1,41; IC 95%: 1,03-1,93). Los factores de riesgo de ECV establecidos explicaban el 57% del aumento de la tasa de ECV en el caso de la preeclampsia, frente al 84% en el caso de la hipertensión gestacional (ambos  $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSIONES** Los factores de riesgo de ECV establecidos que surgen después del embarazo explicaron la mayor parte (84%) del aumento del riesgo de ECV causado por la hipertensión gestacional y el 57% del riesgo en las mujeres con preeclampsia. El cribado de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes de tipo 2 y el sobrepeso/obesidad después del embarazo puede ser especialmente útil para la prevención de la ECV en las mujeres con antecedentes de THE. (*J Am Coll Cardiol* 2022;79:1901-1913) © 2022 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](http://JACC.org)

<sup>a</sup> Division of Women's Health, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>b</sup> Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>c</sup> Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>d</sup> Channing

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****DMT2** = diabetes mellitus tipo 2**EC** = enfermedad coronaria**ECV** = enfermedad cardiovascular**IM** = infarto de miocardio**IMC** = índice de masa corporal**THE** = trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos de nueva aparición en el embarazo (THE) (hipertensión gestacional y preeclampsia) se dan en aproximadamente el 15% de las mujeres con partos previos y se asocian de manera uniforme a un riesgo 2 veces mayor de enfermedad cardiovascular (ECV) y de mortalidad prematura relacionada con la ECV, en comparación con las mujeres con antecedentes de embarazos normotensos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, son pocos los estudios sobre la ECV incidente después de embarazos con hipertensión en los que se ha aplicado un ajuste respecto a los factores de riesgo comunes previos al embarazo, como el índice de masa corporal (IMC)<sup>3-5</sup>, o que han dispuesto de un seguimiento medio de más de 30 años<sup>4,6-9</sup>.

Las mujeres con antecedentes de THE tienen un riesgo elevado de padecer hipertensión crónica, hipercolesterolemia y diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), y la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* avalan que la preeclampsia sea considerada un factor de riesgo para la hipercolesterolemia<sup>10,11</sup>. Sin embargo, no está tan claro hasta qué punto la relación entre los THE y los eventos de ECV se produce a través de estos factores de riesgo de ECV establecidos. En estudios anteriores se ha examinado el papel de factores mediadores específicos, pero no hay ningún estudio que haya examinado la contribución conjunta de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y el IMC para explicar la relación entre los THE y la ECV<sup>5,12,13</sup>. La *American Heart Association* ha establecido que la hipertensión gestacional y la preeclampsia son factores de riesgo para la ECV y ha alentado a los médicos a evaluar el riesgo cardiovascular mediante la detección de estos resultados adversos del embarazo desde el año 2011<sup>14</sup>. La investigación longitudinal de la incidencia de la ECV después de un embarazo con hipertensión dirigida a examinar el papel de los factores de riesgo intermedios para la ECV, es esencial para aportar una información útil para las prácticas de detección sistemática y las recomendaciones clínicas para las mujeres con antecedentes de ECV.

Con un período de seguimiento de hasta 50 años después del primer parto y la recogida longitudinal de datos sobre los comportamientos relacionados con la salud, los

antecedentes reproductivos y los factores de riesgo y eventos de ECV incidentes, hemos examinado la asociación entre los THE y la ECV, aplicando un control respecto a los factores de confusión previos al embarazo, y hemos examinado la intervención de los factores de riesgo de ECV posteriores -hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC- en el estudio NHSII (*Nurses' Health Study II*).

**MÉTODOS**

**DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE.** El NHSII es un estudio de cohorte que continúa en marcha, de 116.429 mujeres enfermeras tituladas de Estados Unidos, que tenían entre 25 y 42 años en el momento de su inclusión en 1989. Las participantes son objeto de un seguimiento prospectivo mediante cuestionarios completados cada dos años, en los que se obtiene información sobre los comportamientos relacionados con la salud, el uso de medicación y las enfermedades incidentes. La tasa media de seguimiento activo para cada cuestionario es de > 90%. El protocolo de este estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación del *Brigham and Women's Hospital* y del *Harvard T.H. Chan School of Public Health* (número de protocolo: 1999P003389).

**TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.** El cuestionario bianual de 2009 obtuvo una información completa sobre los antecedentes reproductivos, incluidos los resultados adversos de los embarazos y la duración de la gestación. Las participantes realizaron una declaración de los THE como «presión arterial alta relacionada con el embarazo» (hipertensión gestacional) o «preeclampsia/toxemia». Dado que en este cuestionario no se registró la hipertensión crónica durante el embarazo, el análisis se centró en la hipertensión de nueva aparición en el embarazo (hipertensión gestacional y preeclampsia). En un estudio de validación realizado en 462 participantes del NHSII que notificaron una preeclampsia en cuestionarios bianuales completados entre 1991 y 2001, se puso de manifiesto que en el 89% de los casos se habían registrado signos de preeclampsia en la historia clínica<sup>10</sup>. El análisis principal se centró en los THE en el primer embarazo

Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>e</sup> Center for Methods of Implementation and Prevention Science, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, Estados Unidos; <sup>f</sup> Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, Michigan, Estados Unidos; y <sup>g</sup> Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, 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 1 de septiembre de 2021; original revisado recibido el 28 de febrero de 2022, aceptado el 1 de marzo de 2022.

(normotensión [ref], hipertensión gestacional, preeclampsia) porque los THE se producen predominantemente durante el primer embarazo<sup>15</sup> y para evitar el posible sesgo inducido por la fecundidad selectiva (que hace que la decisión de tener embarazos posteriores dependa de los resultados del embarazo anterior)<sup>16</sup>. En un análisis secundario se examinó la exposición a los THE en todos los embarazos a lo largo de la vida, incluyendo los THE que se produjeron de forma aislada y los recurrentes (véase una información más detallada en el [apéndice del Suplemento](#)).

**EVENTOS DE ECV.** Las participantes notificaron antecedentes de «infarto de miocardio (IM) o angina de pecho» o de «ictus (accidente cerebrovascular) o accidente isquémico transitorio» diagnosticados por un médico en el cuestionario inicial de 1989. En los cuestionarios bianuales posteriores se registraron los eventos de ECV incidentes. Las participantes o sus familiares autorizaron el acceso a la historia clínica para la validación de los eventos incidentes. Los eventos de IM se confirmaron utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud basados en los síntomas más los resultados electrocardiográficos o la elevación de enzimas específicas cardíacas<sup>17, 18</sup>. Los eventos de enfermedad coronaria (EC) mortal se confirmaron mediante las historias clínicas hospitalarias, autopsias o certificados de defunción en las participantes con evidencia de una EC previa. El ictus se confirmó utilizando los criterios del *National Survey of Stroke*, que exigen la presencia de un déficit neurológico de aparición rápida o repentina y que persiste durante más de 24 horas o hasta la muerte<sup>19</sup>. No se incluyeron los ictus descubiertos únicamente mediante imágenes radiológicas (ictus «silentes») ni la patología cerebrovascular derivada de una infección, un traumatismo o una neoplasia. Los eventos de ECV, incluidos los de EC (IM o EC mortal) y los de ictus, que cumplían estos criterios tras el examen de la historia clínica se consideraron definitivos. Se clasificaron como probables los eventos de ECV para los que no se pudieron obtener registros médicos o para los que no se concedió el permiso pero fueron confirmados por la participante o un familiar. El resultado de interés fueron los casos de ECV definitiva o probable.

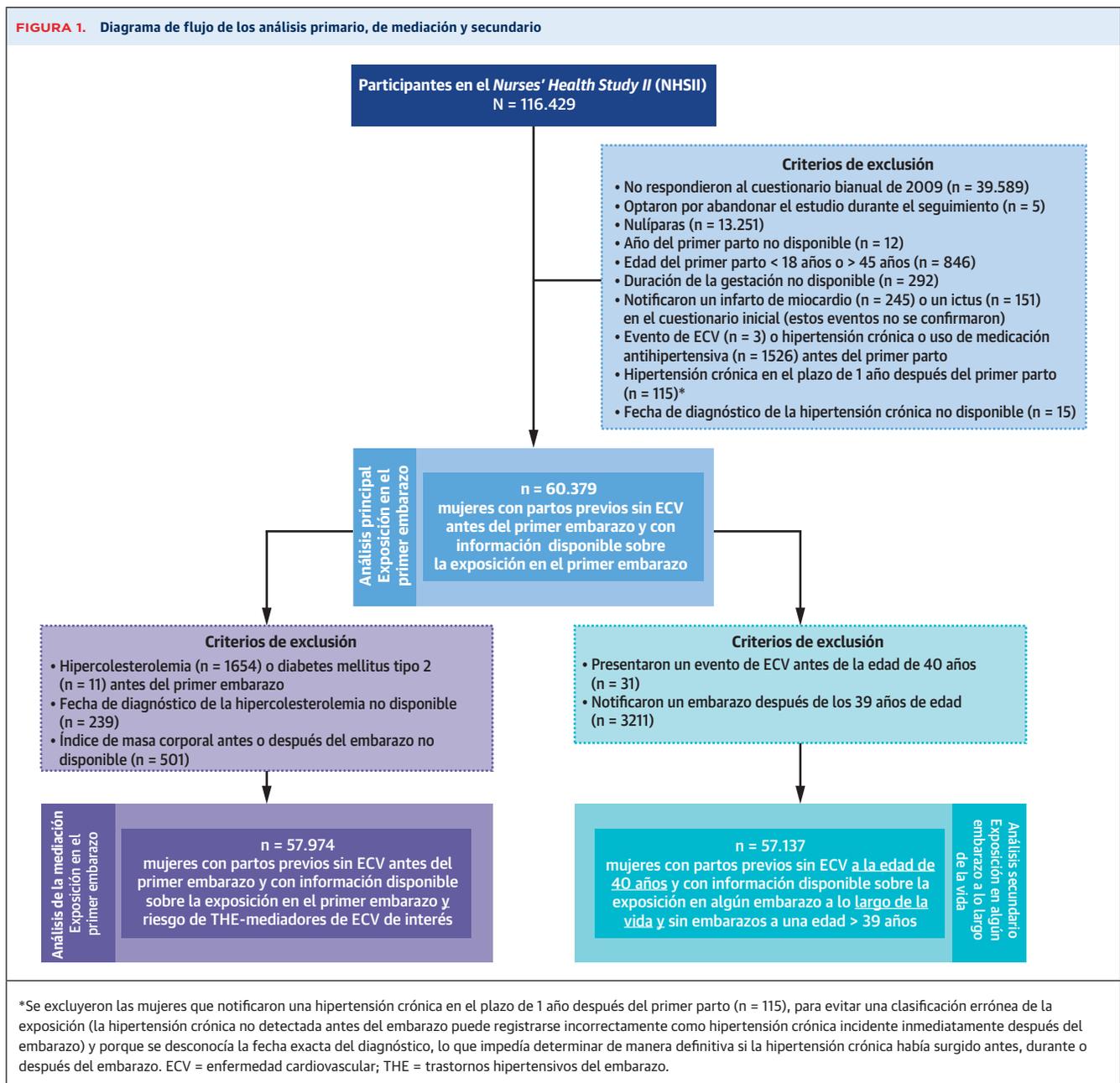
**COVARIABLES.** En 1989, las participantes aportaron información sobre la raza/origen étnico, la altura y el peso en ese momento, el peso a la edad de 18 años, la actividad física, los antecedentes parentales de IM antes de los 60 años, los antecedentes patológicos (incluida la hipertensión crónica y la diabetes fuera del embarazo), y los antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol y uso de anticonceptivos orales. En los cuestionarios bienales posteriores a 1989 se actualizaron los datos sobre comportamientos relacionados con la salud y se determina-

ron además la alimentación, los antecedentes patológicos personales ampliados (incluida la hipercolesterolemia) y el nivel de estudios, los antecedentes de ictus antes de los 60 años y la edad y las causas de la muerte de los padres de la enfermera.

El IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) se calculó a partir de la altura y el peso a la edad de 18 años y en cada cuestionario bianual. Para las edades en las que no se informó del peso, el IMC se obtuvo a partir del peso declarado e incorporando los somatogramas a las edades de 20, 30 y 40 años<sup>10</sup>. La alimentación se expresó mediante quintiles utilizando el *Alternative Healthy Eating Index* de 2010, y basándose en los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos<sup>20</sup>. En estudios de validación anteriores se ha demostrado que el peso a la edad de 18 años, la altura actual, la dieta y la actividad física declarados por el propio participante son fiables (véase el apartado de [Métodos del Suplemento](#)). Los datos previos al embarazo se obtuvieron del cuestionario bienal inmediatamente anterior al primer embarazo. Dado que la mayor parte de los primeros embarazos (83%) se produjeron antes de la incorporación al estudio NHSII, se utilizó la información sobre el comportamiento relacionado con la salud en la escuela secundaria y en las distintas franjas de edad entre los 13 y los 42 años notificada en la situación inicial para asignar los valores previos al embarazo en las mujeres con un primer parto antes de 1989.

La hipercolesterolemia se definió mediante la hipercolesterolemia notificada por la propia participante o a partir del uso de medicación para reducir el colesterol (información recogida a partir de 1999). La diabetes incidente se confirmó mediante un cuestionario complementario, que recogía información sobre los síntomas, las pruebas diagnósticas y el tratamiento. Los casos de diabetes se clasificaron en las categorías establecidas por el *National Diabetes Data Group* y por la *American Diabetes Association*, según lo descrito en otras publicaciones<sup>21-23</sup>. Las participantes informaron del año de diagnóstico de las enfermedades incidentes diagnosticadas por el médico en 3 categorías. Para la hipertensión crónica y la hipercolesterolemia, se utilizó el punto medio de cada intervalo de fechas como año de diagnóstico. En el caso de la DMT2, el año de diagnóstico se obtuvo del cuestionario complementario. La validación de los registros médicos ha demostrado anteriormente la exactitud de las declaraciones realizadas por las enfermeras participantes en cuanto a la hipertensión crónica (sensibilidad: 94%), la hipercolesterolemia (confirmación: 86%) y la DMT2 (confirmación:  $\geq 98\%$ )<sup>24-26</sup>.

**EXCLUSIONES.** Los análisis se limitaron a las mujeres que completaron el cuestionario bianual de 2009, el cual permitió determinar la fecha del primer parto y asignar la exposición a los THE ( $n = 76.840$ ). Tras aplicar otros

**FIGURA 1.** Diagrama de flujo de los análisis primario, de mediación y secundario

criterios de exclusión (figura 1), se mantuvieron en el análisis principal 60.379 mujeres con partos previos y sin presencia de ECV antes del primer embarazo. Para el análisis de la mediación en el riesgo, restringimos aún más la población a 57.974 mujeres con riesgo de presentar los posibles mediadores de interés. El análisis de los THE a lo largo de la vida comenzó el seguimiento a la edad de 40 años (momento en el que el 95% de las mujeres habían tenido ya su último embarazo) y se restringió a 57.137 mujeres con partos previos, que habían tenido su último embarazo antes de los 40 años y que continuaban sin ECV a la edad de 40 años.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las características de la población analizada en el momento del primer embarazo y en el momento de la inclusión en el estudio NHSII de 1989 se normalizaron respecto a la distribución de edades de la población y se resumieron según la presencia de THE en el primer embarazo (tabla 1). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de HR y los IC del 95% para la asociación entre los THE y la ECV. Se utilizó para el análisis el tiempo-persona de las mujeres desde el primer parto hasta la aparición de una ECV confirmada, la muerte, el último cuestionario retornado o el año 2017 (figura 2).

Se compararon las distribuciones de edad y tiempo transcurrido hasta la aparición de la ECV en los grupos definidos según la presencia de THE mediante pruebas de orden logarítmico (*log-rank*). Los modelos multivariantes se ajustaron para las variables identificadas *a priori* como factores de confusión previos al embarazo: edad en el primer parto; edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII; raza/origen étnico; nivel de estudios de los padres; actividad física extenuante entre los 18 y los 22 años; antecedentes de ECV de los progenitores antes de los 60 años de edad; e IMC previo al embarazo, consumo de alcohol, alimentación, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales e hipercolesterolemia. (Dado que tan solo 11 mujeres presentaron DMT2 antes del primer embarazo, esto no se incluyó en el ajuste multivariable). En los modelos para los THE a lo largo de toda la vida se introdujo también un ajuste adicional respecto a la paridad final. Los datos no disponibles de las covariables se abordaron mediante indicadores de no disponibilidad. Para evaluar las desviaciones no lineales respecto a la proporcionalidad de los riesgos, utilizamos *splines* cúbicos restringidos para realizar una prueba no paramétrica de si la asociación entre THE y ECV se modificaba en función del tiempo transcurrido desde el primer parto.<sup>27,28</sup> Dado que no se puso de manifiesto una no linealidad, se examinó la posible existencia de desviaciones lineales mediante una prueba de cociente de verosimilitudes en la que se compararon modelos anidados con y sin términos de interacción multiplicativos entre los siguientes parámetros: 1) hipertensión gestacional y tiempo transcurrido desde el primer parto; y 2) preeclampsia y tiempo transcurrido desde el primer parto: no se observaron desviaciones lineales respecto a la proporcionalidad de los riesgos ( $p = 0,12$ ). Se obtuvieron las curvas de incidencia acumulada para la ECV con un ajuste multivariable en los valores de la media y la moda de las covariables continuas y cualitativas, respectivamente, utilizando el estimador de Breslow.

Para evaluar la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y los cambios del IMC que se produjeron después del primer embarazo como posibles factores mediadores, utilizamos el método de la diferencia, ajustando modelos con y sin estos factores de riesgo de ECV establecidos<sup>29</sup>. La hipertensión crónica, la hipercolesterolemia y la DMT2 se trataron como factores mediadores del riesgo binarios y dependientes del tiempo, y una vez que en una mujer aparecía uno de estos factores, se consideraba que lo tenía hasta el final del seguimiento. El IMC se trató como un factor mediador del riesgo continuo y variable a lo largo del tiempo, y se actualizó durante el seguimiento según los cambios del peso notificados por las propias participantes. El análisis de factores mediadores del riesgo requiere aceptar los siguientes supuestos: 1) no hay efectos de confusión entre exposición

no medida y resultados; 2) no hay efectos de confusión entre factores mediadores no medidos y resultados; 3) no hay efectos de confusión entre exposición no medida y factores de confusión; y 4) no hay efectos de confusión entre factores mediadores y resultados que se vean afectados por la exposición<sup>30</sup>. Para introducir un control respecto a los efectos de confusión de estas relaciones, introdujimos un ajuste adicional para las conductas actualizadas a lo largo del seguimiento en los modelos de mediación en el riesgo. Evaluamos la posible presencia de interacciones entre cada mediador del riesgo y los THE utilizando pruebas de cociente de verosimilitudes de modelos anidados con y sin las interacciones; no se observó ninguna interacción entre la exposición y los mediadores ( $p > 0,05$  en todos los casos). Utilizamos la macro %mediate del programa SAS para calcular la proporción de THE-ECV mediada conjuntamente por la hipertensión crónica, la DMT2, la hipercolesterolemia y el IMC<sup>31, 32</sup>. Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad para examinar la robustez de nuestros resultados (apéndice del Suplemento). Todos los análisis se realizaron con el programa SAS 9.4 (SAS Institute, Inc.).

## RESULTADOS

Aproximadamente un 10% de las mujeres presentaron THE en su primer embarazo. Los primeros partos se produjeron entre los años 1964 y 2008 a una edad media de  $27,0 \pm 4,7$  años. Las mujeres con THE en el primer embarazo fueron similares a las mujeres con un primer embarazo normotenso en lo relativo a los parámetros demográficos y los comportamientos relacionados con la salud (tabla 1). Sin embargo, las mujeres con THE mostraron una probabilidad >3 veces superior de tener un IMC previo al embarazo  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  y también una mayor probabilidad de que uno de sus progenitores hubiera sufrido un evento de ECV prematuro.

Al llegar al final del seguimiento, cuando las participantes tenían una mediana de edad de 61 (RIC: 57-64 años; rango 33-71 años) con una mediana de seguimiento de 34 años después del primer parto (RIC: 29-40 años; rango 2-54 años), un total de 1074 (1,8%) mujeres habían sufrido un primer evento de ECV —560 eventos de EC (554 IM y 6 EC mortales) y 515 ictus ( $n = 1$  mujer había presentado tanto un IM como un ictus). En los modelos plenamente ajustados, las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron un aumento del 63% en la tasa de ECV en comparación con las mujeres con un primer embarazo normotenso (IC del 95%: 1,4-1,9) (tabla 2, modelo 2). Un ajuste respecto al IMC previo al embarazo, el tabaquismo y los antecedentes de ECV de los progenitores explicaba la mayor parte de la atenuación modesta observada entre las estimaciones ajustadas respecto a edad, raza/origen étnico y nivel de estudios de los pa-

**TABLA 1. Características de las participantes en el estudio Nurses' Health Study II normalizadas según la edad, en función de la presencia de hipertensión en el primer embarazo**

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo		
	Embarazo normotenso (n = 54.756, 90,7%)	Hipertensión gestacional (n = 1789, 3,0%)	Preeclampsia (n = 3834, 6,4%)
Edad en el primer parto, años <sup>a</sup>	27,0 ± 4,6	28,2 ± 4,9	27,0 ± 4,8
Edad en la inclusión en el NHSII (1989), años <sup>a</sup>	35,1 ± 4,7	34,3 ± 4,7	34,5 ± 4,6
Nulípara en la inclusión en el NHSII	16	18	16
Raza/origen étnico			
Blancas	94	95	94
Negras	1	1	1
Hispanas/latinas	2	1	2
Asiáticas	1	1	1
Otras/multirraciales	2	2	2
Nivel de estudios de la madre de la participante > 12 años	32	32	32
Nivel de estudios del padre de la participante > 12 años	38	35	38
Actividad física extenuante, a la edad de 18-22 años			
Nunca	28	29	27
10-12 meses/año	11	11	11
Índice de masa corporal previo al embarazo, kg/m <sup>2</sup>	21,8 ± 3,5	23,3 ± 4,4	22,9 ± 4,2
Índice de masa corporal previo al embarazo ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2	7	6
Diabetes mellitus tipo 2 previa al embarazo <sup>b</sup>	< 1	0	0
Hipercolesterolemia previa al embarazo	3	3	4
Antecedentes de IM/EC mortal o ictus antes de los 60 años de edad en los progenitores	20	24	24
Puntuación del <i>Alternative Healthy Eating Index</i> <sup>c</sup>			
Quintil más bajo (no saludable)	20	23	22
Quintil más alto (saludable)	19	20	18
Tabaquismo previo al embarazo			
Nunca	68	70	68
Exfumadora	10	9	10
Fumadora actual	22	21	22
Consumo de alcohol previo al embarazo			
Ninguno	26	27	28
≤ 1 bebida/sem	37	36	36
2-6 bebidas/sem	29	29	28
≥ 1 bebida/d	8	8	8
Uso de anticonceptivos orales previo al embarazo			
Nunca	22	21	19
< 2 años	25	26	27
2-< 4 años	22	21	22
≥ 4 años	31	32	32
Parto pretérmino (< 37 semanas) en el primer parto	8	8	16

Continúa en la página siguiente

dres, y las estimaciones con un ajuste completo. Cuando examinamos por separado la hipertensión gestacional y la preeclampsia con los criterios de valoración de EC e ictus, hubo asociaciones significativas entre la preeclampsia y la EC (HR: 2,2; IC del 95%: 1,7-2,8) y entre la hipertensión gestacional y el ictus (HR: 1,6; IC del 95%: 1,0-2,4) (**ilustración central**). La aplicación de un ajuste adicional respecto a los datos actualizados de tabaquismo, alimentación, consumo de alcohol, actividad física y uso de anticonceptivos orales después del embarazo produjo una atenuación leve pero no modificó las conclusiones (datos no presentados). Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron unas tasas de ECV elevadas en comparación con las mujeres con un primer embarazo normotenso, con independencia de la duración de la gestación (**tabla 3**).

Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron también la ECV a una edad ligeramente más temprana y tras un período de tiempo inferior después de su primer embarazo, en comparación con las mujeres con un primer embarazo normotenso (**tabla 2**). El aumento de la frecuencia de ECV en las mujeres con THE en el primer embarazo pasó a ser estadísticamente significativa entre las edades de 40 y 49 años, con un aumento de la tasa de entre el 41% y el 81% hasta la edad de 69 años (**tabla 1 del Suplemento**). Las mujeres con THE presentaron una incidencia acumulada de ECV superior que apareció aproximadamente 10 años después del primer parto en las mujeres con preeclampsia y 30 años después del primer parto en las mujeres con hipertensión gestacional (**figura 3**).

En total, un 12% de las mujeres tuvieron como mínimo 1 embarazo caracterizado por la presencia de THE a lo largo de la vida, y un 2,2% (n = 1265) presentaron THE recurrentes (**tabla 4**). El hecho de haber sufrido algún THE se asoció a una tasa de ECV un 63% superior (IC del 95%: 1,4-1,9) en comparación con las mujeres sin THE (**tabla 4, modelo 3**). Las mujeres con 1 embarazo complicado por THE presentaron una tasa de ECV un 48% superior (IC del 95%: 1,2-1,8), y las mujeres con 2 o más embarazos con THE mostraron una tasa 2,3 veces superior (IC del 95%: 1,7-3,1) en comparación con las mujeres en las que todos los embarazos fueron normotensos. Las mujeres con antecedentes de 1 o más embarazos con THE presentaron unas tasas superiores de ECV, con independencia de cuál fuera el embarazo complicado por THE, si bien el riesgo relativo más alto fue el observado en las mujeres con THE recurrentes que habían afectado a su primer embarazo y luego a un segundo o posterior embarazo (HR: 2,5; IC del 95%: 1,8-3,3).

Al comparar los modelos de los THE y la ECV con y sin factores de riesgo de ECV aparecidos después del embarazo, un 63,8% (IC del 95%: 38,6%-83,2%; p < 0,0001) de la asociación entre los THE en el primer embarazo y la

ECV se explicaba conjuntamente por la aparición posterior de hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC (tabla 5). La proporción mediada (PM) por estos factores fue mayor en el caso de la hipertensión gestacional (PM = 83,8%) que en el de la preeclampsia (PM = 57,3%). Todos los factores de riesgo de ECV contribuían a la mediación del riesgo; sin embargo, la hipertensión crónica explicaba la mayor parte de la proporción, seguida de los cambios del IMC, la hipercolesterolemia y la DMT2. La hipertensión crónica explicaba por sí sola un 81% y un 48% de la asociación entre la hipertensión gestacional y la preeclampsia con la ECV, respectivamente. En las mujeres con eventos de ECV, el 95% de las que tuvieron hipertensión gestacional (n = 39 de 41) y el 89% de las que tuvieron preeclampsia (n = 101 de 113) desarrollaron una hipertensión crónica entre el primer embarazo y su primer evento de ECV.

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.** Los análisis de sensibilidad realizados para abordar la posibilidad de errores en la clasificación de los resultados, un sesgo de inmortalidad en el tiempo-persona y factores de confusión no medidos, y para examinar un método alternativo de manejo de los datos no disponibles (imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas) no modificaron prácticamente los resultados (apéndice del Suplemento, tablas 2 y 3 del Suplemento).

## DISCUSIÓN

Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron una tasa de eventos futuros de ECV un 63% superior en comparación con las mujeres con normotensión, incluso después de tener en cuenta los factores de riesgo comunes importantes, incluido el IMC previo al embarazo, el tabaquismo y los antecedentes de ECV en los progenitores. Esta tasa elevada se explicaba en gran parte por la posterior aparición de factores de riesgo de ECV establecidos (hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC) en los años posteriores a un primer embarazo hipertensivo. La relación entre los THE y la ECV se debía a las asociaciones entre la preeclampsia y la EC y entre la hipertensión gestacional y el icтус.

Este estudio profundiza en nuestro conocimiento de la relación entre los THE y la ECV materna a largo plazo y resalta los objetivos para una posible reducción del riesgo. En estudios anteriores, en gran parte sin un ajuste respecto a los factores de confusión cardiometabólicos previos al embarazo, se ha sugerido un aumento del riesgo de ECV de entre 1,7 y 2,7 veces en las mujeres con antecedentes de THE, dependiendo de la exposición específica y del resultado de interés, la duración del seguimiento y el grado de ajuste aplicado<sup>1</sup>. El carácter longitu-

**TABLA 1. Continuación**

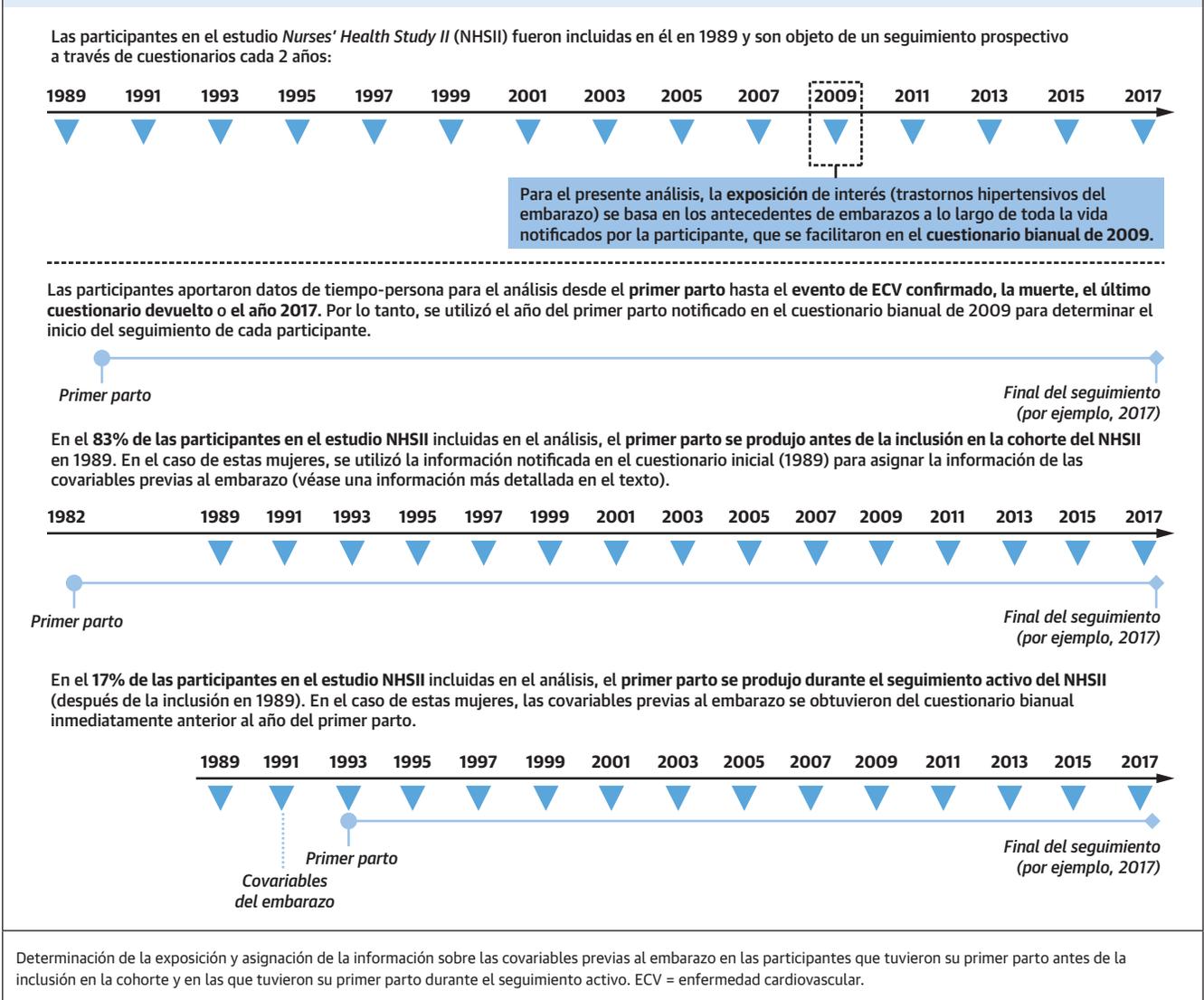
	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo		
	Embarazo normotenso (n = 54.756, 90,7%)	Hipertensión gestacional (n = 1789, 3,0%)	Preeclampsia (n = 3834, 6,4%)
Paridad final <sup>d</sup>			
1 parto	16	21	22
2 partos	49	48	49
3 partos	26	23	23
≥ 4 partos	9	8	7

Los valores corresponden a media ± DE o % y se han estandarizado respecto a la distribución de edades de la población del estudio. Los valores de las variables políticas pueden no sumar el 100% debido al redondeo. No se dispuso de información sobre las características anteriores en n = 6934 para el nivel de estudios de la madre de la participante, n = 7689 para el nivel de estudios del padre de la participante, n = 352 para el tabaquismo antes del embarazo, n = 351 para la actividad física extenuante a la edad de 18-22 años, n = 255 para el consumo de alcohol antes del embarazo, n = 27.460 para la puntuación de la alimentación del *Alternative Healthy Eating Index*, y n = 974 para el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo. <sup>a</sup> Valor no ajustado respecto a la edad. <sup>b</sup> n = 11 mujeres (0,02%) presentaron una diabetes mellitus de tipo 2 antes del primer embarazo (todas ellas tuvieron un primer embarazo normotenso). <sup>c</sup> Alimentación declarada por la propia participante basándose en la información sobre la alimentación en la escuela secundaria (en el caso de las mujeres con el primer parto antes de 1991) o en el período de 0 a 3 años antes del primer parto si este se había producido en 1991 o después. <sup>d</sup> Paridad final según los antecedentes de embarazo a lo largo de la vida notificados en el cuestionario bianual de 2009.

EC = enfermedad coronaria; IM = infarto de miocardio; NHSII = *Nurses' Health Study II*.

dinal del estudio NHSII permitió aplicar un ajuste completo respecto a los factores de riesgo previos al embarazo; sin embargo, la inclusión de las variables demográficas y de comportamiento previas al embarazo tan solo atenuó ligeramente los valores de HR para la relación entre los THE y las ECV. En nuestro estudio observamos que el 64% del aumento del riesgo de ECV asociado a los THE se explicaba por la posterior aparición de hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC. El hecho de que la hipertensión crónica explicaba gran parte de esa asociación es coherente con lo indicado por análisis previos de la mediación en el riesgo<sup>5, 12, 13</sup>. Por ejemplo, en un análisis realizado en 220.024 mujeres de una media de edad de 57 años en la situación inicial y que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 7 años en el *UK Biobank*, se observó que la hipertensión crónica explicaba un 64% del aumento del riesgo de EC en las mujeres con antecedentes de THE<sup>13</sup>. El grado elevado de mediación en el riesgo observado en la relación entre THE y ECV puede explicar también en parte por qué la inclusión de los THE en una puntuación de riesgo de ECV establecida no parece mejorar la predicción de las ECV en las mujeres de edad ≥ 40 años<sup>33</sup>.

Las mujeres participantes en el estudio NHSII fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 34 años después del primer parto y aportan una información completa sobre los antecedentes reproductivos, que permitió examinar el riesgo de ECV asociado a la exposición a los THE en cualquier embarazo. Aunque los antecedentes de THE en cualquier embarazo aumentaban el riesgo de ECV de una mujer en comparación con las mu-

**FIGURA 2. Calendario de recogida de datos y seguimiento analítico del Nurses' Health Study II**

eres sin THE, los THE recurrentes, en 2 o más embarazos, se asociaron a un aumento del riesgo de ECV a más del doble, y estos resultados son coherentes con los obtenidos en el *Swedish Medical Birth Register*<sup>34</sup>.

Gran parte de la literatura médica previa se ha centrado en la preeclampsia o ha examinado los trastornos hipertensivos de forma conjunta; con un total de > 60.000 mujeres con partos previos, en nuestro estudio pudimos examinar la hipertensión gestacional y la preeclampsia por separado, y ello puso de manifiesto relaciones diferentes e informativas. Las mujeres con antecedentes de preeclampsia en el primer parto presentaron un aumento de la tasa de EC pero no de la de ictus, mientras que ocurrió lo contrario en las mujeres con antecedentes de hipertensión gestacional, puesto que este factor comportaba un aumento de la tasa de ictus pero no de la de EC. Esta observación

es coherente con una mayor apreciación de que los subtipos de THE pueden corresponder a fenotipos de enfermedad distintos en vez de a un espectro continuo de gravedad. La sugerencia de que la hipertensión gestacional podría tener una relación más fuerte con el ictus que la que tiene la preeclampsia en nuestros datos es coherente con lo observado en el estudio de la *Northern Finland Birth Cohort* 1966<sup>4</sup>. Además, nuestros resultados en cuanto a la mediación en el riesgo pusieron de manifiesto que la hipertensión crónica explicaba una proporción más alta de la asociación entre hipertensión gestacional y ECV que de la existente entre preeclampsia y ECV; y nosotros hemos observado anteriormente que las mujeres con hipertensión gestacional tienen un riesgo de desarrollar hipertensión crónica superior al de las mujeres con preeclampsia<sup>10</sup>. A la vista de estos resultados y de la primacía de la hiper-

**TABLA 2. Trastornos hipertensivos en el primer embarazo y enfermedad cardiovascular**

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo			
	Embarazo normotenso (n = 54.756, 90,7%)	Hipertensión gestacional (n = 1789, 3,0%)	Preeclampsia (n = 3834, 6,4%)	Trastornos hipertensivos del embarazo (n = 5623, 9,3%)
<b>ECV (EC o ictus)</b>				
Casos/años-persona	920/1.885.474	41/57.900	113/128.840	154/186.740
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	22	39	34
Mediana (RIC) de edad en el evento, años <sup>a</sup>	56 (50-62)	58 (52-63)	55 (47-60)	56 (48-62)
Mediana (RIC) de tiempo hasta el evento, años <sup>a</sup>	35 (29-40)	32 (27-37)	34 (29-39)	33 (28-38)
Modelo 1	1,00 (ref)	1,55 (1,13-2,12)	1,87 (1,54-2,28)	1,78 (1,50-2,11)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,41 (1,03-1,93)	1,72 (1,42-2,10)	1,63 (1,37-1,94)
<b>EC</b>				
Casos/años-persona	467/1.831.185	19/56.130	74/125.080	93/181.210
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	8	34	26
Mediana de edad (RIC) en el evento, años <sup>a</sup>	56 (51-61)	61 (55-65)	55 (47-61)	57 (50-62)
Mediana (RIC) de tiempo hasta el evento, años <sup>a</sup>	34 (28-39)	31 (26-36)	33 (28-38)	32 (27-37)
Modelo 1	1,00 (ref)	1,42 (0,90-2,25)	2,42 (1,90-3,10)	2,12 (1,70-2,65)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,27 (0,80-2,02)	2,21 (1,73-2,84)	1,93 (1,54-2,41)
<b>Ictus</b>				
Casos/años-persona	454/1.831.172	22/56.133	39/125.045	61/181.178
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	14	6	9
Mediana (RIC) de edad en el evento, años <sup>b</sup>	57 (50-62)	56 (52-62)	54 (48-60)	55 (48-61)
Mediana (RIC) de tiempo hasta el evento, años <sup>b</sup>	34 (28-39)	31 (26-36)	33 (28-38)	32 (27-37)
Modelo 1	1,00 (ref)	1,67 (1,09-2,56)	1,29 (0,93-1,80)	1,41 (1,08-1,84)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,56 (1,01-2,40)	1,21 (0,87-1,68)	1,32 (1,00-1,73) <sup>c</sup>

Los valores corresponden a la HR y al IC del 95%, a menos que se indique lo contrario. El exceso de casos (diferencias de tasas) se calculó restando la incidencia (casos/años-persona) en las participantes no expuestas de la incidencia en las participantes expuestas. El modelo 1 se ha ajustado en función de la edad en el momento del primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracial) y el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]). El modelo 2 se ajustó, además, respecto a la actividad física a las edades de 18-22 años (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo antes del embarazo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), el IMC antes del embarazo (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), el consumo de alcohol antes del embarazo (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/semana, 2-6 bebidas/semana, ≥ 1 bebida/día, etc.), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* (AHEI) antes del embarazo (cuintiles con el quinto cuartil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo (nunca [ref], < 2, 2-< 4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia antes del embarazo (no [ref], sí), y los antecedentes de EC y/o ictus en los padres antes de los 60 años de edad (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). <sup>a</sup> p < 0,0001 en una prueba global de la diferencia en la distribución de la edad/tiempo hasta el evento de ECV entre los grupos de exposición al trastorno hipertensivo en el primer embarazo. <sup>b</sup> p < 0,05 en una prueba global de la diferencia en la distribución de la edad/tiempo hasta el evento de ECV entre los grupos de exposición al trastorno hipertensivo en el primer embarazo. <sup>c</sup> El valor de la HR para la asociación entre ictus y trastornos hipertensivos del embarazo fue estadísticamente significativo (p = 0,0467; IC del 95%: 1,004-1,726).

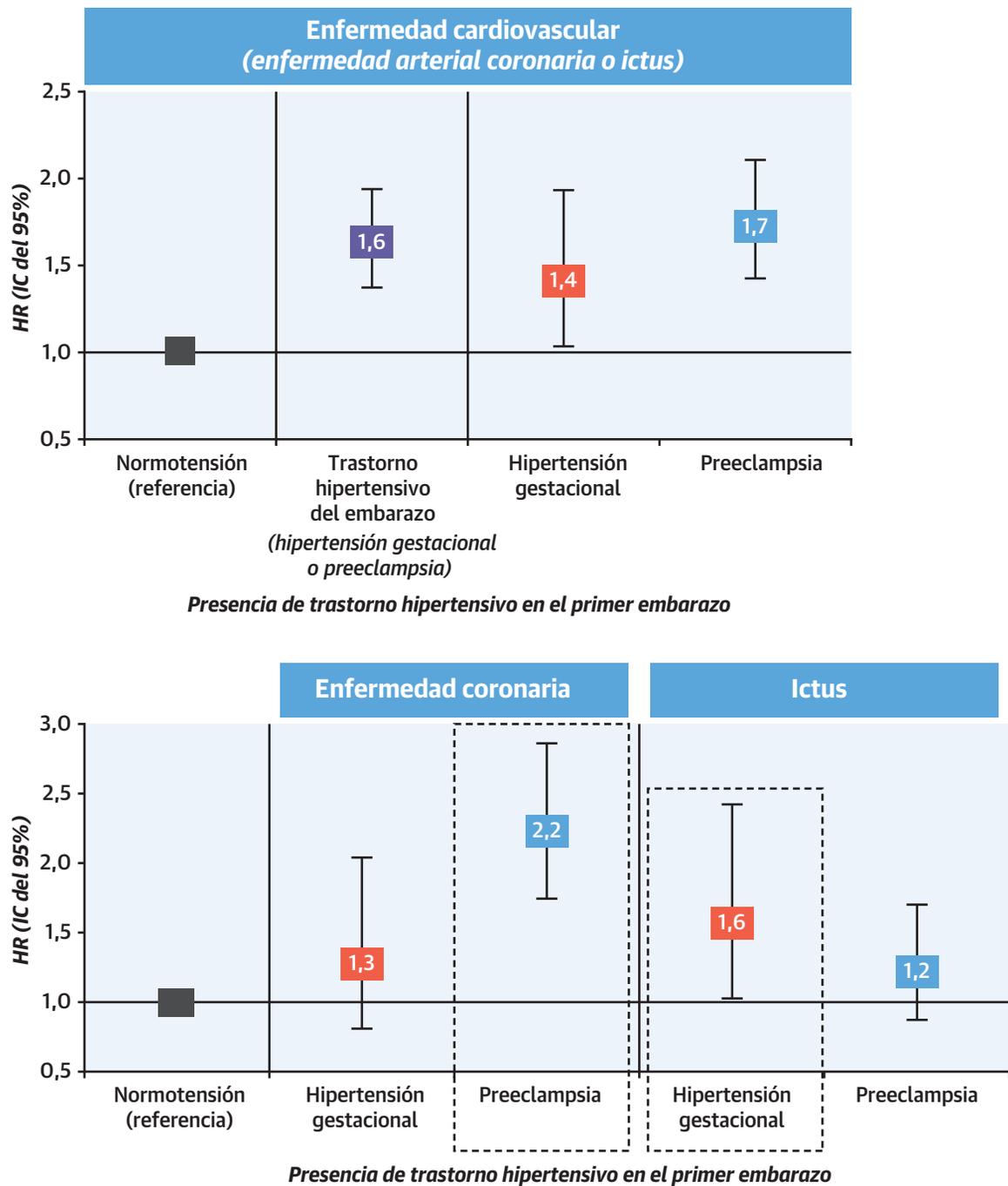
ECV = enfermedad cardiovascular; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

tensión como factor de riesgo para el ictus<sup>35</sup>, no resulta extraño observar la asociación entre hipertensión gestacional e ictus en el presente análisis.

Aunque la hipertensión gestacional parece ser un fenotipo hipertensivo puro, la fisiopatología que subyace en la preeclampsia es más heterogénea y deriva de una placentación anormal que da lugar a una disfunción endotelial, deterioro del sistema vascular, vasoconstricción e isquemia de órganos finales durante el embarazo<sup>36</sup>. En los años y décadas siguientes al parto, las mujeres que han presentado preeclampsia muestran una disfunción endotelial vascular, cambios en la estructura y la función del corazón y un aumento del envejecimiento vascular prematuro y la aterosclerosis subclínica<sup>36-41</sup>. Es posible que la disfunción endotelial actúe como factor de riesgo

común en la preeclampsia y en la EC a través de una vascularización insuficiente del útero durante el embarazo y del miocardio en una fase posterior de la vida<sup>40</sup>.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** La limitación principal del estudio es la posibilidad de una clasificación errónea de la exposición, dado que fueron las propias enfermeras participantes las que notificaron los THE. Sin embargo, un estudio de validación del NHSII confirmó la existencia de una evidencia indicativa de preeclampsia en los registros médicos de la mayoría de las mujeres que la notificaron. Aunque los THE incluyen, además, la hipertensión crónica y la preeclampsia sobreañadida<sup>42</sup>, este análisis se centró en la hipertensión de nueva aparición durante el embarazo (hipertensión gestacional y

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Asociaciones diferentes según el trastorno hipertensivo del embarazo y los subtipos de enfermedades cardiovasculares

Stuart JJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(19):1901-1913.

Los valores de HR y del IC del 95% se obtuvieron a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox totalmente ajustados (tabla 2, modelo 2). La asociación global entre tener un trastorno hipertensivo en el primer embarazo y la enfermedad cardiovascular de la madre a largo plazo parecía deberse a las asociaciones subyacentes entre la preeclampsia y la enfermedad arterial coronaria y entre la hipertensión gestacional y el ictus.

**TABLA 3. Trastornos hipertensivos en el primer embarazo y enfermedad cardiovascular según la duración de la gestación**

ECV (EC o ictus)	THE y duración del embarazo en el parto						
	A término (≥ 37 semanas)				Pretérmino (< 37 semanas)		
	Embarazo normotenso (n = 50.404, 83,5%)	Hipertensión gestacional (n = 1643, 2,7%)	Preeclampsia (n = 3216, 5,3%)	THE (n = 4859, 8,1%)	Hipertensión gestacional (n = 146, 0,2%)	Preeclampsia (n = 618, 1,0%)	THE (n = 764, 1,3%)
Casos/años-persona	820/1.737.169	40/53.413	95/109.544	135/162.957	1/4487	18/19.296	19/23.783
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	28	40	36	<sup>a</sup>	46	33
Modelo 1	1,00 (ref)	1,69 (1,23-2,33)	1,89 (1,53-2,34)	1,83 (1,52-2,19)	<sup>a</sup>	2,21 (1,39-3,53)	1,88 (1,19-2,96)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,53 (1,11-2,11)	1,74 (1,40-2,15)	1,67 (1,39-2,01)	<sup>a</sup>	2,04 (1,27-3,25)	1,74 (1,10-2,75)

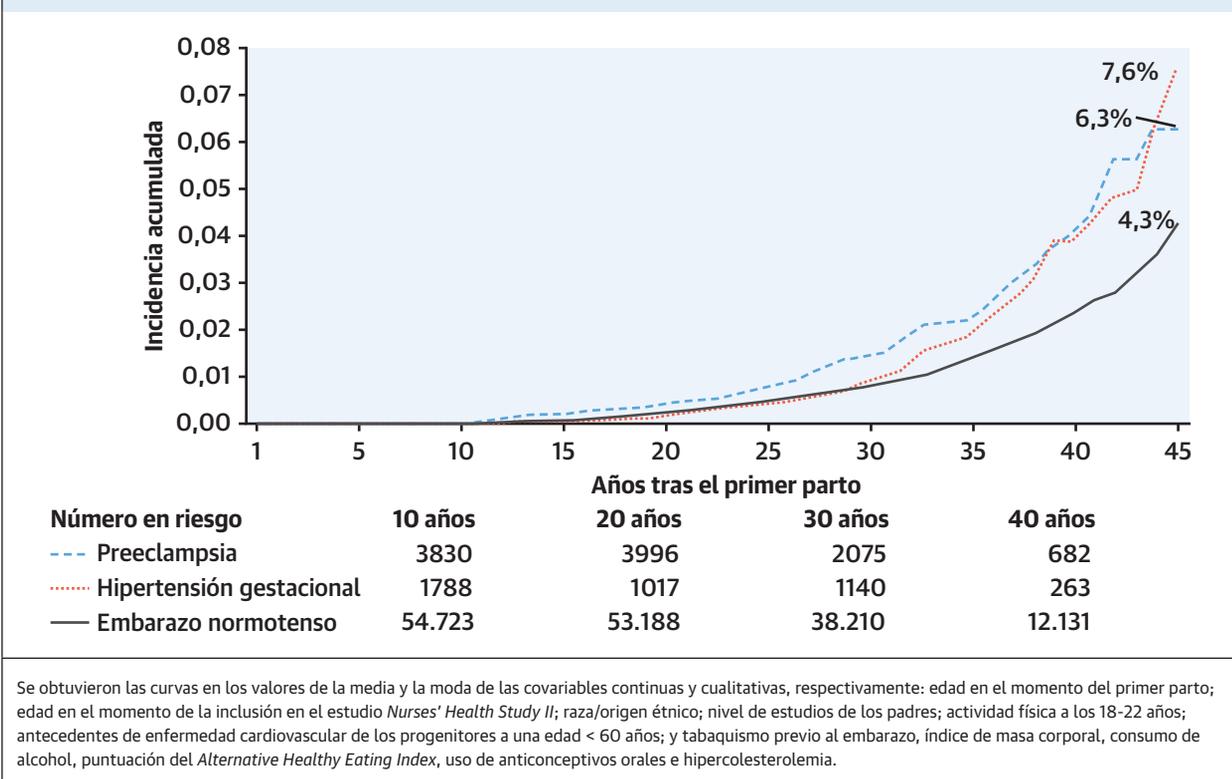
Se presentan los valores de HR y los correspondientes IC del 95% para los modelos 1 y 2. El exceso de casos (diferencias de tasas) se calculó restando la incidencia (casos/años-persona) en las participantes no expuestas de la incidencia en las participantes expuestas. Pruebas de modificación del efecto por el parto pretérmino en el modelo con ajuste completo (modelo 2) mediante pruebas de cociente de verosimilitudes, comparando los modelos con y sin términos de interacción multiplicativos entre los THE y el parto pretérmino: p = 0,31 (para la exposición a THE de 3 categorías) y p = 0,87 (para la exposición a THE binaria). El modelo 1 se ha ajustado en función de la edad en el momento del primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracial) y el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]). El modelo 2 se ajustó, además, respecto a la actividad física a las edades de 18-22 años (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo antes del embarazo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), el IMC antes del embarazo (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), el consumo de alcohol antes del embarazo (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/semana, 2-6 bebidas/semana, ≥ 1 bebida/día, etc.), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* antes del embarazo (cuintiles con el quinto cuartil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo (nunca [ref], < 2, 2-< 4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia antes del embarazo (no [ref], sí), y los antecedentes de EC y/o ictus en los padres antes de los 60 años de edad (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). Estos resultados proceden de 6 modelos diferentes: un modelo con trastornos hipertensivos en el embarazo y primeros embarazos normotensos divididos en función del parto a término o pretérmino (es decir, 4 categorías de exposición) y otro modelo con primeros embarazos con preeclampsia, hipertensión gestacional y normotensos divididos en función del parto a término o pretérmino (es decir, 6 categorías de exposición); el grupo de referencia fue el de normotensos a término. Los resultados de las mujeres con partos pretérmino normotensos (n = 4352; 7,2%) no se muestran en la tabla, pero se obtuvieron dentro de los mismos modelos: HR con ajuste completo = 1,41 (IC 95%: 1,14-1,73). <sup>a</sup> Resultados no mostrados dado que solamente hubo 1 evento de ECV entre las mujeres con hipertensión gestacional y un primer parto pretérmino.

THE = trastornos hipertensivos del embarazo; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

preeclampsia), lo cual es coherente con lo presentado en la literatura existente sobre los THE y la ECV<sup>1</sup>. Aunque no podemos descartar la posibilidad de que existan factores de confusión residuales o no medidos (como los

determinantes sociales de la salud), en este estudio se ha aplicado el ajuste para covariables previas al embarazo más completo disponible en la actualidad. Además, teniendo en cuenta los valores de E calculados, un factor

**FIGURA 3. Incidencia acumulada de enfermedades cardiovasculares con un ajuste multivariable**



**TABLA 4. Trastornos hipertensivos en algún momento o de forma recurrente en el primer embarazo y enfermedad cardiovascular**

Antecedentes de embarazos a la edad de 40 años		n (%)	Casos/ años-persona	HR (IC del 95%)		
				Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Algún THE <sup>a</sup>		6639 (11,6)	180/137.586	1,78 (1,52-2,10)	1,63 (1,38-1,92)	1,63 (1,39-1,92)
Número de embarazos con THE						
0		50.498 (88,4)	824/1.084.133	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
1		5374 (9,4)	132/111.825	1,61 (1,34-1,94)	1,48 (1,23-1,79)	1,48 (1,23-1,78)
2+		1265 (2,2)	48/25.761	2,53 (1,89-3,39)	2,26 (1,68-3,04)	2,28 (1,70-3,07)
Primer embarazo	Segundo o posterior embarazo					
Normotenso	Todos los normotensos	42.397 (74,2)	670/906.026	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Normotenso	Sin otros embarazos	8101 (14,2)	154/178.107	1,25 (1,04-1,49)	1,19 (0,99-1,42)	1,15 (0,96-1,39)
Normotenso	Cualquier THE	1336 (2,3)	38/28.147	1,80 (1,30-2,50)	1,65 (1,19-2,29)	1,67 (1,20-2,32)
THE	Todos los normotensos	2979 (5,2)	63/61.140	1,46 (1,13-1,89)	1,36 (1,05-1,77)	1,36 (1,05-1,76)
THE	Sin otros embarazos	1178 (2,1)	33/24.957	2,01 (1,41-2,85)	1,76 (1,23-2,51)	1,71 (1,20-2,45)
THE	Cualquier THE	1146 (2,0)	46/23.342	2,78 (2,06-3,74)	2,45 [1,81-3,32]	2,45 (1,81-3,31)

Este análisis de los THE a lo largo de toda la vida comenzó el seguimiento a la edad de 40 años y se limitó a 57.137 mujeres con partos previos, tras excluir a las mujeres que presentaron una ECV antes de los 40 años (n = 31) y a las que tuvieron algún embarazo después de los 39 años (n = 3211). La variable de exposición de 3 categorías para el número de embarazos con THE se obtuvo mediante la suma de los embarazos con THE en todos los embarazos de la vida: 1) 0 embarazos con THE; 2) 1 embarazo con THE; 3) 2+ embarazos con THE. La variable de exposición de 6 categorías clasificó a las participantes en función de la presencia de THE en el primer embarazo y de la presencia de THE en el segundo o posterior embarazo: 1) normotensión en todos los embarazos; 2) normotensión en el primer embarazo, sin embarazos adicionales; 3) normotensión en el primer embarazo, THE (preeclampsia o hipertensión gestacional) en al menos 1 embarazo posterior; 4) THE en el primer embarazo, normotensión en todos los embarazos posteriores; 5) THE en el primer embarazo, sin embarazos adicionales; y 6) THE en el primer embarazo con recurrencia en al menos 1 embarazo posterior. Las mujeres sin eventos del criterio de valoración a la edad de 40 años y sin ningún parto después de la edad de 39 años aportaron tiempo-persona a los modelos a partir de la edad de 40 años. El modelo 1 se ha ajustado en función de la edad en el momento del primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracial) y el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]). El modelo 2 se ajustó, además, respecto a la actividad física a las edades de 18-22 años (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo antes del embarazo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), el IMC antes del embarazo (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), el consumo de alcohol antes del embarazo (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/semana, 2-6 bebidas/semana, ≥ 1 bebida/día, etc.), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* antes del embarazo (quintiles con el quinto quintil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo (nunca [ref], < 2, 2-4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia antes del embarazo (no [ref], sí), y los antecedentes de EC y/o ictus en los padres antes de los 60 años de edad (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). El modelo 3 se ha ajustado, además, respecto a la paridad final (1-2 [ref], 3, 4+ partos). <sup>a</sup> El grupo de referencia para la exposición a THE en algún momento es el de no THE (es decir, todos los embarazos normotensos). El tamaño muestral, el número de casos y el valor de HR y el correspondiente IC del 95% para este grupo son iguales a los que constan en «Número de embarazos con THE» para 0 embarazos con THE.

Abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 3.

de confusión no medido tendría que estar asociado con los THE y la ECV en una magnitud de 2,0 a 3,9 veces superior a la de las variables medidas incluidas en el modelo para que pudiera explicar las asociaciones observadas. El único factor de confusión medido que se encontraba de ese rango de valores fue la obesidad pregestacional (HR: 2,4; modelo 2 para la relación de los THE con la ECV), por lo que es poco probable que las asociaciones observadas fueran causadas por un factor de confusión no medido. Por último, las participantes en el estudio NHSII son predominantemente enfermeras blancas, y la generalización de nuestros resultados a otras poblaciones debe hacerse con cierta cautela. Concretamente, las mujeres negras no hispanas tienen un mayor riesgo de padecer THE y ECV, en comparación con las mujeres blancas no hispanas, y las tasas de preeclampsia están aumentando más rápidamente entre las mujeres negras que en las blancas<sup>43</sup>; no obstante, queda por ver si la magnitud de la asociación entre THE y ECV difiere entre estas mujeres y otras mujeres de color.

Las mujeres que presentan THE suelen tener un perfil de riesgo cardiovascular sutilmente adverso antes del

embarazo, como se ha demostrado en este estudio y en otros anteriores<sup>44</sup>. Aunque esto sugiere que la trayectoria del riesgo de ECV precede al embarazo, la aparición de los THE también puede inducir de por sí daños vasculares, endoteliales u orgánicos que aumenten directamente el riesgo de ECV de la mujer<sup>45, 46</sup>. Sin embargo, independientemente de que la relación entre los THE y la ECV sea o no causal, los THE pueden ser un indicador potente del riesgo clínico. La «prueba de esfuerzo» del embarazo puede ayudar a alertar a las mujeres y a los profesionales de la salud que les atienden sobre su riesgo cardiovascular subyacente, lo cual brinda una oportunidad para la prevención primordial de los factores de riesgo de ECV<sup>43, 47, 48</sup>. Sin embargo, para aprovechar esta ventana de oportunidad, es necesario establecer puentes entre la atención obstétrica y la atención primaria para la comunicación del riesgo, la intervención conductual y el seguimiento; los profesionales de la atención primaria y los cardiólogos también deben asegurarse de obtener los antecedentes reproductivos de sus pacientes.

**TABLA 5. Mediación de la relación entre THE y ECV a través de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus tipo 2 y los cambios del IMC**

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo			
	Embarazo normotenso (n = 52.668, 90,9%)	Hipertensión gestacional (n = 1675, 2,9%)	Preeclampsia (n = 3631, 6,3%)	Trastornos hipertensivos del embarazo (n = 5306, 9,2%)
Casos/años-persona	752/1.676.801	37/50.326	95/112.328	132/162.654
Sin mediadores (efecto total)	1,00 (ref)	1,52 (1,09-2,12)	1,73 (1,24-2,42)	1,67 (1,38-2,01)
Con mediadores (efecto directo) <sup>a</sup>	1,00 (ref)	1,07 (0,77-1,49)	1,26 (0,90-1,77)	1,20 (1,00-1,45)
Proporción mediada <sup>b</sup> (IC del 95%)	Ref	83,8% (3,6%-99,9%)	57,3% (24,2%-84,9%)	63,8% (38,6%-83,2%)
Mediado individualmente por:				
Hipertensión crónica	Ref	80,7% (6,1%-99,6%)	48,0% (21,9%-75,3%)	56,2% (35,2%-75,1%)
Hipercolesterolemia	Ref	19,2% (8,0%-39,2%)	15,3% (8,0%-27,4%)	16,2% (10,9%-23,4%)
Diabetes mellitus tipo 2	Ref	13,1% (5,3%-29,0%)	9,1% (4,4%-18,0%)	10,1% (6,3%-15,7%)
Cambios en el IMC	Ref	30,4% (12,1%-58,1%)	23,0% (11,8%-40,2%)	24,8% (16,3%-35,8%)

Se presentan los valores de HR y los correspondientes IC del 95% para los efectos totales y los efectos directos. Este análisis de mediación se limitó a 57.974 mujeres con partos previos, tras la exclusión de las mujeres que habían presentado hipercolesterolemia (n = 1654) o diabetes mellitus tipo 2 (n = 11) antes del primer embarazo, no se disponía de la fecha de diagnóstico de la hipercolesterolemia (n = 239), o no se disponía del índice de masa corporal (IMC) (n = 501). Los modelos se han ajustado para la edad en el primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracia), el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]), y las siguientes variables actualizadas a lo largo del seguimiento: actividad física (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), IMC (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), el consumo de alcohol (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/sem, 2-6 bebidas/sem, ≥ 1 bebida/día), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* (cuintiles con el quinto cuartil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales (nunca [ref], < 2, 2-< 4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia (no [ref], sí), y los antecedentes de enfermedad coronaria (EC) y/o ictus antes de los 60 años de edad en los padres (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). <sup>a</sup> Efecto directo obtenido de un modelo que incluye la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus tipo 2 y el IMC. <sup>b</sup> Proporción de la asociación mediada conjuntamente por la aparición de hipertensión crónica, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 y cambios en el índice de masa corporal después del primer embarazo; p < 0,0001 para la estadística de toda la parte mediada. La inclusión adicional de la lactancia materna en estos modelos no aumentó la proporción mediada (datos no presentados). Nota: las estadísticas de cada proporción mediada pueden no sumar la proporción mediada conjuntamente y pueden superar el 100% debido a las vías compartidas, ya que en una persona pueden aparecer múltiples factores de riesgo de ECV entre los THE y el evento de ECV, y la presencia de un factor de riesgo puede afectar a otros.

Abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 3.

## CONCLUSIONES

Hasta donde nosotros sabemos, este estudio presenta el control más completo de los factores de confusión previos al embarazo en la relación entre los THE y la ECV a largo plazo y es el primero en calcular la proporción de esta asociación que es mediada conjuntamente por la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y los cambios del IMC. Incluso después de introducir un ajuste respecto a los factores de confusión previos al embarazo, los THE en el primer embarazo siguieron estando asociados a una tasa de ECV un 63% mayor en etapas posteriores de la vida. Más del 80% del aumento del riesgo de ECV en las mujeres con hipertensión durante la gestación se debe a la aparición de hipertensión crónica después del embarazo. Aunque la mayor parte de la asociación entre la preeclampsia y la ECV se explicaba conjuntamente por los factores de riesgo de ECV establecidos, aproximadamente el 40% de la asociación quedaba sin explicar; esto sugiere que la preeclampsia puede aumentar el riesgo de ECV a través de factores de riesgo no tradicionales y/o poco reconocidos. Nuestros resultados sugieren que la detección sistemática y el tratamiento de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y el sobrepeso/obesidad después de un embarazo pueden retrasar, o incluso prevenir, la enfermedad cardiovascular en las mujeres con antecedentes de THE.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores agradecen a las participantes y al personal del estudio *Nurses' Health Study II* su inestimable aportación.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Esta investigación fue financiada por las siguientes subvenciones de los *National Institutes of Health*: U01 CA176726, R01 HL088521, R01 HL34594 y U01 HL145386. Este trabajo contó con el apoyo de subvenciones de la *American Heart Association* (12PRE9110014, 13GRNT17070022). La Dra. Stuart contó con el apoyo de la subvención de formación T32HL098048 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* y la subvención de formación T32HD060454 del *National Institute of Child Health and Human Development*. La Dra. Tanz contó con el apoyo de la subvención F31HL131222 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* dentro del *Ruth L. Kirschstein National Research Service Award*. El contenido de este artículo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los *National Institutes of Health*. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dra Jennifer Stuart, Division of Women's Health, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 1620 Tremont Street, 3rd Floor, Boston, Massachusetts 02120, Estados Unidos. Correo electrónico: jstuart@bwh.harvard.edu. Twitter: @jenstuart\_.

## PERSPECTIVAS

**COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:**

Los THE, incluida la hipertensión gestacional y la preeclampsia, se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que se explica de forma incompleta por los factores de riesgo comunes, como la obesidad, el tabaquismo y los antecedentes familiares.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Es necesaria investigación para establecer estrategias que reduzcan el riesgo cardiovascular a largo plazo tras un embarazo hipertensivo.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Grandi SM, Filion KB, Yoon S, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation*. 2019;139:1069-1079.
- Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of premature mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1302-1312.
- Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Circulation*. 2015;132:1234-1242.
- Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127:681-690.
- Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER Study. *Circulation*. 2019;140:1050-1060.
- Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56:166-171.
- Bergman L, Nordlof-Callbo P, Wikstrom AK, et al. Multi-fetal pregnancy, preeclampsia, and long-term cardiovascular disease. *Hypertension*. 2020;76:167-175.
- Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2323-2334.
- de Havenon A, Delic A, Stulberg E, et al. Association of preeclampsia with incident stroke in later life among women in the Framingham Heart Study. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e215077.
- Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: a observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169:224-232.
- Grundt SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- Haug EB, Horn J, Markovitz AR, et al. Association of conventional cardiovascular risk factors with cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: analysis of the Nord-Trøndelag Health Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4: 628-635.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2743-2754.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243-1262.
- Stuart JJ, Gray KJ, Rich-Edwards J, Roberts JM. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy. In: Taylor RN, Conrad KP, Davidge ST, Staff AC, Roberts JM, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 5th ed. Elsevier Science & Technology; 2021:27.
- Wilcox AJ, Gladen BC. Spontaneous abortion: the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early Human Development*. 1982;7:165-178.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-969.
- World Health Organization. Ischemic Heart Disease Registers: Report of the Fifth Working Group. World Health Organization; 1971.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke*. 1981;12:113-144.
- Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr*. 2012;142:1009-1018.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039-1057.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.
- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999;130:278-284.
- Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008;52:828-832.
- Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol*. 1986;123: 894-900.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-1147.
- Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. 1989;8:551-561.
- Govindarajulu US, Spiegelman D, Thurston SW, Ganguli B, Eisen EA. Comparing smoothing techniques in Cox models for exposure-response relationships. *Stat Med*. 2007;26:3735-3752.
- VanderWeele TJ. Causal mediation analysis with survival data. *Epidemiology*. 2011;22:582-585.
- VanderWeele TJ. *Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction*. Oxford University Press; 2015.
- Hertzmark E, Pazaris M, Spiegelman D. The SAS Mediate Macro. Accessed March 22, 2022. [https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/271/2012/09/mediate\\_manual\\_2012\\_06\\_06.pdf](https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/271/2012/09/mediate_manual_2012_06_06.pdf)
- Lin DY, Fleming TR, De Gruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med*. 1997;16:1515-1527.
- Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1252-1263.
- Wikstrom AK, Haglund B, Olovsson M, Lindberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. 2005;112:1486-1491.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A*

Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145:e153-e639.

36. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009382.

37. Zoet GA, Benschop L, Boersma E, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45- to 55-year-old women with a history of preeclampsia. Circulation. 2018;137:877-879.

38. Countouris ME, Villanueva FS, Berlacher KL, Cavalcante JL, Parks WT, Catov JM. Association of hypertensive disorders of pregnancy with left ventricular remodeling later in life. J Am Coll Cardiol. 2021;77:1057-1068.

39. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1690-1702.

40. Bokslag A, Franssen C, Alma LJ, et al. Early-onset preeclampsia predisposes to preclinical

diastolic left ventricular dysfunction in the fifth decade of life: an observational study. Plos One. 2018;13.

41. AbdelWahab MA, Farrag HM, Saied CE. 24-hour blood pressure variability as a predictor of short-term echocardiographic changes in normotensive women with past history of preeclampsia/eclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018;13:72-78.

42. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133:e1-e25.

43. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e902-e916.

44. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Pre-pregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ. 2007;335:978.

45. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. Am J Med Sci. 2007;334:291-295.

46. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? Atherosclerosis. 2004;175: 189-202.

47. Rich-Edwards JW, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing life into the lifecourse approach: pregnancy history and cardiovascular disease in women. Hypertension. 2010;56:331- 334.

48. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? BMJ. 2002;325: 157- 160.

---

**PALABRAS CLAVE** enfermedad cardiovascular, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, preeclampsia, embarazo

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL

# La importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo como factor de riesgo cardiovascular en las mujeres

Gabriela Guzmán  
Martínez

Gabriela Guzmán Martínez, MD, PhD<sup>a,b,c</sup>, Helena Contreras Mármol, MD<sup>a</sup>, Almudena Castro Conde, MD, PhD<sup>a</sup>

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres<sup>1</sup>. Sin embargo, existe una tendencia general a percibir un menor riesgo en este grupo de pacientes, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico, así como el empleo de tratamientos menos agresivos.

Ambos sexos comparten factores de riesgo cardiovascular comunes, pero se han identificado factores de riesgo únicos relacionados con la historia reproductiva y el embarazo, entre los cuales se encuentran los llamados eventos adversos del embarazo, como son los trastornos hipertensivos, la diabetes gestacional o el parto pretérmino<sup>1,2</sup>.

Los trastornos hipertensivos abarcan un espectro de condiciones que incluyen preeclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica<sup>3</sup>. Tienen una prevalencia aproximada del 10%, sin embargo, durante la última década, se ha incrementado en un 25%, debido al aumento de factores asociados, como la obesidad, la diabetes, la insuficiencia renal y la edad materna avanzada<sup>4</sup>.

Existe una relación establecida entre los trastornos hipertensivos del embarazo y la enfermedad cardiovascular materna en el futuro, con un aumento de 2 a 4 veces del riesgo de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca y de ictus, y que además persiste décadas después del parto<sup>5</sup>.

El embarazo que se desarrolla con normalidad requiere una adaptación cardiometabólica materna, con un aumento del gasto cardíaco del 30-50%, disminución de las resistencias vasculares periféricas, alteraciones del perfil lipídico y aumento de la resistencia a la insulina, necesarios para el crecimiento del feto; de manera que, supone una prueba de estrés capaz de desenmascarar alteraciones vasculares y metabólicas subyacentes<sup>6</sup>. En este senti-

do, la literatura actual sugiere diferentes vías para la presentación de eventos adversos del embarazo y enfermedad cardiovascular posterior: 1) son el reflejo de afectación cardiovascular preexistente, 2) son mediadores de la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en el futuro, o 3) una combinación de ambas<sup>2,7</sup>. Además, la preeclampsia y la enfermedad cardiovascular presentan hallazgos en común, tales como la disfunción endotelial, estrés oxidativo y respuesta inflamatoria, que pueden explicar la relación entre ambas<sup>8</sup>, y, por último, la presentación de hipertensión durante el embarazo puede acentuar la aparición de factores de riesgo clásicos, lo que también contribuye a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular posterior<sup>6</sup>.

El objetivo del estudio publicado en *Journal of the American College of Cardiology*, desarrollado por Stuart y colaboradores<sup>9</sup>, fue analizar la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y la enfermedad cardiovascular materna a largo plazo, así como la proporción mediada por el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Se incluyeron 60.379 mujeres de la cohorte del Estudio de Salud de Enfermeras II (NHSII, siglas en inglés), sin enfermedad cardiovascular previa<sup>9</sup>. Se realizó un seguimiento prospectivo durante una media de 35 años, desde el primer embarazo hasta 2017. A través de cuestionarios bienales, se reportó el desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia, así como la incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, incluidos infarto de miocardio y enfermedad coronaria, e ictus. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y cambios en el índice de masa corporal.

En cuanto a los resultados<sup>9</sup>, aproximadamente el 10% de las mujeres incluidas en el estudio experimentaron

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid; <sup>b</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid; <sup>c</sup>Atrys Health, Madrid

trastornos hipertensivos durante el primer embarazo. Se observó un incremento del 63% del riesgo de eventos cardiovasculares, con respecto a las mujeres con un primer embarazo normotenso; con mayor tasa de eventos en aquellas que presentaron preeclampsia (HR:1.72; IC 95%: 1.42-2.10) que en las que presentaron hipertensión gestacional (HR:1.41; IC 95%: 1.03-1.93), así como en aquellas que presentaron dos o más embarazos hipertensivos, con un riesgo 2.3 veces mayor (IC 95%: 1.7-3.1). Los autores observaron asociaciones significativas entre la preeclampsia y la enfermedad coronaria (HR: 2.2; IC 95%: 1.7-2.8), así como entre la hipertensión gestacional y el ictus (HR: 1.6; IC 95%: 1.0-2.4).

El 64% de los eventos cardiovasculares se explicaron por el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular clásicos<sup>9</sup>. La proporción mediada por dichos factores fue mayor para la hipertensión gestacional (83.3%) que para la preeclampsia (57.3%), predominando el desarrollo de hipertensión arterial crónica, especialmente relacionado con la asociación entre hipertensión gestacional y enfermedad cardiovascular.

Por último, algunos de los resultados del estudio<sup>9</sup>, como la incidencia de eventos más precoz en las mujeres con preeclampsia y el menor porcentaje de los mismos explicados por factores de riesgo clásicos, sugieren que la preeclampsia parte de una fisiopatología más compleja y puede aumentar el riesgo cardiovascular de forma independiente.

De tal manera que, la presentación de trastornos hipertensivos durante el embarazo podría ayudar a identificar mujeres que pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y, en esencia, aquellas que se beneficiarían de estrategias de prevención cardiovascular. Así pues, las guías sobre el manejo de la hipercolesterolemia de 2018 de la *AHA/American College of Cardiology Multi-Society* y

las guías de prevención primaria de 2019 de la *American College of Cardiology/AHA* incluyeron la preeclampsia como factor potenciador del riesgo de enfermedad cardiovascular, aplicable en aquellas pacientes con riesgo limítrofe o intermedio, y cuya presencia podría elevarlas a una categoría de mayor riesgo, y así, favorecer el inicio o intensificación del tratamiento con estatinas<sup>10,11</sup>.

Las guías sobre el manejo de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo de 2018 de la *European Society of Cardiology*, recomiendan la modificación del estilo de vida, con control anual de la presión arterial y los factores metabólicos, al igual que las guías europeas publicadas en 2021, sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, las cuales aconsejan la realización de cribado de hipertensión arterial y diabetes *mellitus* para las mujeres con antecedentes de preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo<sup>12,13</sup>.

Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, una vez que ocurre el parto, el seguimiento y control de estas mujeres se pierde, por tanto, es fundamental incidir sobre la importancia de un manejo multidisciplinar, situando a la paciente en una posición central, que ayude, en primer lugar, a identificar a las mujeres con tales potenciadores de riesgo, en segundo lugar, al seguimiento y atención postparto durante lo que se conoce actualmente como "cuarto trimestre", que hace referencia a las 12 semanas tras el parto y el resto de la vida de la mujer tras el embarazo<sup>14</sup> y, en tercer lugar, hacer partícipes a dichas mujeres de su situación y de la importancia de que ellas mismas tomen las riendas de su autocuidado. Todo ello es necesario para asegurar la continuidad asistencial en la prevención, el seguimiento y el tratamiento de los factores de riesgo y las potenciales complicaciones cardiovasculares que puedan desarrollar estas mujeres a lo largo de su vida<sup>15,16</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anna C. O' Kelly, Erin D, Michos, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circulation Research*. 2022, 130: 652-672.
2. Anandita Agarwala, MD, Erin D. Michos, MD, et al. the Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020, 141: 592-599.
3. Kattah A, Garovic V. The Management of Hypertension in Pregnancy. *Adv Chorinc Kidney Dis*. 2013, 20 (3): 229-239.
4. Benschop L, Duvekot J, Roeters van Lennep J, et al. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2019, 105: 1273-1278.
5. Hauspurg A, Ying W, Hubel C, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*. 2018, 41: 239-246.
6. Parikh N, Gonzalez JM, Anderson C, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation*. 2021, 143: 902-916.
7. Lane-Cordova A, Khan S, Grobman W, et al. Long-Term Cardiovascular Risks Associated With Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019, 73 (16): 2106-2016.
8. Saeed A, Kampangkaewm J, et al. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Methodist Debakey Cardiovasc Journal*. 2017;13:185-192.
9. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular risk factors mediate the long-term maternal risk associated with hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79:1901-1913.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019, 139: 1082-1143.
11. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019, 140: 596-646.
12. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018, 39: 3165-3241.
13. Visseren F, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021, 42: 3227-3337.
14. Stuebe AM, Auguste TC, Gulati M. Optimizing postpartum care. *ACOG Committee Opinion No.*

736. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Presidential Task Force. *Obstet Gynecol* 2018, 131: 140-150.
- 15.** Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation* 2018, 137: 843-852.
- 16.** Castro Conde A, et al. Recomendaciones de seguimiento a partir del cuarto trimestre de mujeres con complicaciones vasculares y metabólicas durante el embarazo. Documento de consenso de la SEC, SEMERGEN, semFYC y SEGO. *REC CardioClinics*. 2019.

## PRESENTE Y FUTURO

### REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Guía para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

## Comparación de guías de JACC

Michelle D. Kelsey, MD,<sup>a,b</sup> Adam J. Nelson, MBBS, PhD,<sup>b</sup> Jennifer B. Green, MD,<sup>b,c</sup> Christopher B. Granger, MD,<sup>a,b</sup> Eric D. Peterson, MD, MPH,<sup>d</sup> Darren K. McGuire, MD, MHSc,<sup>d</sup> Neha J. Pagidipati, MD, MPH<sup>a,b</sup>



### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes mellitus tipo 2. En estos pacientes de alto riesgo se obtiene un beneficio con un control agresivo de los factores de riesgo, mediante el empleo de un tratamiento de la presión arterial y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, un control de la glucemia, una protección de los riñones e intervenciones sobre el estilo de vida. Existen varios documentos de recomendaciones y guías de las sociedades profesionales de cardiología, endocrinología, nefrología y medicina general de Estados Unidos y de Europa, con recomendaciones para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aunque existen algunas diferencias notables, sobre todo en la estratificación del riesgo, en los objetivos de tratamiento de las lipoproteínas de baja densidad y de la presión arterial, y en el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y de los agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón 1, en general las recomendaciones de las distintas sociedades profesionales coinciden bastante. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1849-1857) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

**E**l panorama de la reducción del riesgo cardiovascular (CV) en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se ha modificado con rapidez en la última década. Se han desarrollado múltiples fármacos novedosos, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas de receptores del péptido tipo glucagón 1 (GLP-1RA), que han aportado beneficios inesperados, pero que han sido muy bien recibidos, en cuanto a la reducción de los eventos CV. Además, se han producido importantes avances terapéuticos en el control del colesterol de lipoproteínas de baja densidad

(C-LDL) y de la presión arterial. Con el fin de incorporar estos avances a la atención clínica, en los últimos 10 años varias sociedades científicas de medicina general, cardiovasculares, nefrología y endocrinas -tanto en Estados Unidos como en Europa- han elaborado o actualizado documentos de recomendaciones y guías en los que se describen estrategias para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2 (**ilustración central**).

En este artículo se comparan estos documentos de diversas sociedades, en particular por lo que respecta a las recomendaciones y estrategias destinadas a reducir el



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

<sup>a</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>b</sup> Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>c</sup> Division of Endocrinology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>d</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Parkland Health and Hospital System, Dallas, Texas, 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 7 de febrero de 2022; aceptado el 22 de febrero de 2022.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**AACE** = American Association of Clinical Endocrinology  
**ACC** = American College of Cardiology  
**ACE** = American College of Endocrinology  
**ADA** = American Diabetes Association  
**AHA** = American Heart Association  
**ARA** = antagonista de receptores de angiotensina  
**C-LDL** = colesterol de lipoproteínas de baja densidad  
**CV** = cardiovascular  
**DMT2** = diabetes mellitus tipo 2  
**ECVA** = enfermedad cardiovascular aterosclerótica  
**ERC** = enfermedad renal crónica  
**ESC** = European Society of Cardiology  
**FGe** = filtración glomerular estimada  
**GLP-1RA** = agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón 1  
**iSGLT2** = inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2  
**KDIGO** = Kidney Disease Improving Global Outcomes  
**USPSTF** = US Preventive Services Task Force

riesgo CV en la DMT2. Se incluyeron las recomendaciones de *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF)<sup>1-3</sup>, *American Diabetes Association* (ADA)<sup>4</sup>, *American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology* (AACE/ACE)<sup>5, 6</sup>, *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Association for the Study of Diabetes*<sup>7</sup>, *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA)<sup>8</sup>,<sup>9</sup> y *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>10, 11</sup>. Aunque existen algunas diferencias notables en los detalles de estas recomendaciones, hay una considerable similitud en las orientaciones que las distintas especialidades proporcionan para el cuidado de los pacientes con DMT2 (**tabla 1**). Los esfuerzos continuados para alinear las recomendaciones de las distintas sociedades profesionales en todas las disciplinas y en todo el mundo redundarían en un beneficio tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes, con el fin de respaldar un tratamiento integral y completo de estos pacientes con un alto riesgo CV.

**EVALUACIÓN DEL RIESGO**

A la hora de determinar la elegibilidad para los tratamientos de prevención CV primaria, las guías de ACC/AHA, ADA y USPSTF respaldan el uso de ecuaciones para cohortes agrupadas para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a 10 años<sup>1, 4, 8</sup>. Introducidas en 2013, las ecuaciones para cohortes agrupadas se obtuvieron a partir de múltiples estudios de cohorte prospectivos de Estados Unidos<sup>12</sup>. En este cálculo se incluyen la edad, el sexo, la raza, la presión arterial, el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, el tabaquismo y los antecedentes de diabetes; este último factor aumenta significativamente el riesgo previsto de ECVA a 10 años en todos los grupos de raza y sexo. La guía de ACC/AHA también identifica factores potenciadores del riesgo específicos de la diabetes, que aumentan el riesgo independientemente de los demás factores en las ecuaciones para cohortes agrupadas.<sup>13</sup> Entre estos factores se encuentran los siguientes: tiempo de evolución prolongado de la enfermedad ( $\geq 10$  años); albuminuria  $\geq 30$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  de creatinina; filtración glomerular estimada (FGe) reducida  $< 60$   $\text{ml}/\text{min}/1,73$   $\text{m}^2$ ; retinopatía; neuropatía; e índice tobillo-brazo reducido  $< 0,90$ . Aunque las ecuaciones para cohortes agrupadas están bien calibradas para las personas con DMT2, se han planteado algunas dudas sobre la discriminación del riesgo en este modelo<sup>14, 15</sup>. Además, las ecuaciones para cohortes agrupadas han sido validadas para su uso en personas de entre 40 y 79 años, y ello deja sin un método validado para la eva-

**PUNTOS CLAVE**

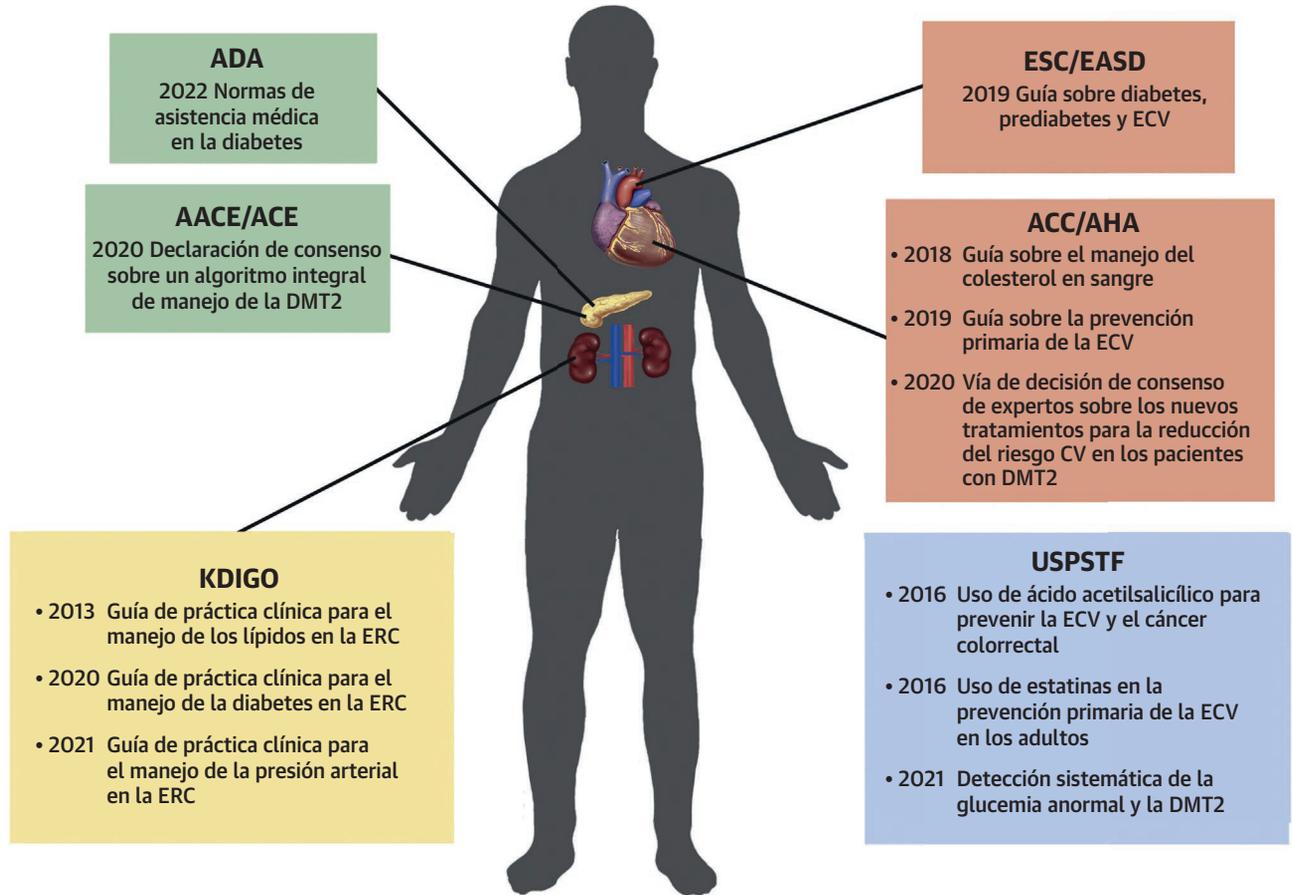
- Las guías de las sociedades de subespecialidades médicas de Estados Unidos y Europa incluyen recomendaciones similares para la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con DMT2, pero existen varias diferencias clínicamente importantes.
- En general, las guías coinciden en recomendar intervenciones respecto al estilo de vida, un tratamiento agresivo de la presión arterial, el C-LDL y la glucemia, y en proporcionar protección renal.
- Las principales diferencias radican en los criterios de estratificación del riesgo, los objetivos del tratamiento de los lípidos y la presión arterial, y las indicaciones para la adición de iSGLT2 y GLP-1RA.

luación del riesgo a hasta un 10% de pacientes jóvenes y muy mayores con DMT2 que están fuera de este rango de edad<sup>16</sup>.

La guía de ESC/EASD respalda una estrategia diferente, utilizando factores de riesgo similares, pero con 3 categorías de riesgo distintas: riesgo CV moderado, alto o muy alto<sup>7</sup>. La categoría de «riesgo moderado» incluye a las personas con DMT2 de menos de 50 años de edad que presentan una DMT2 desde hace  $< 10$  años. La de «riesgo alto» incluye a las personas con tiempo de evolución de la DMT2 de  $> 10$  años y 1 factor de riesgo CV adicional (es decir, edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo u obesidad). La categoría de «riesgo muy alto» incluye a las personas con DMT2 y múltiples factores de riesgo CV, daños de órganos diana o una ECVA establecida. Estas categorías de riesgo se basan en una lista de factores de riesgo similar a la de la guía de ACC/AHA, con la excepción de la hipertrofia ventricular izquierda, que solamente se incluye en el documento de ESC/EASD, y la neuropatía y el índice tobillo-brazo reducido, que solo se incluyen en el documento de ACC/AHA. Las categorías predefinidas de la guía de ESC/EASD dejan menos margen para la interpretación, ya que los pacientes con proteinuria, enfermedad renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda y/o retinopatía se clasifican automáticamente como pacientes de «riesgo muy alto» en el modelo de ESC/EASD, mientras que al mismo individuo, dependiendo de su edad, sexo y raza, puede no asignársele una predicción de riesgo de ECVA a 10 años igual de elevada aplicando tan solo las ecuaciones para cohortes agrupadas<sup>7</sup>.

En cambio, la guía de AACE/ACE recomienda una es-

### ILUSTRACIÓN CENTRAL Guías y recomendaciones de consenso para la reducción del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2



Kelsey MD, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(18):1849-1857.

Documentos de guía de práctica clínica y declaraciones de consenso de sociedades profesionales de medicina general, CV, renal y endocrina, con recomendaciones para la reducción del riesgo CV en la DMT2. AACE = American Association of Clinical Endocrinology; ACE = American College of Endocrinology; ADA = American Diabetes Association; ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ERC = enfermedad renal crónica; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad CV; ESC = European Society of Cardiology; EASD = European Association for the Study of Diabetes; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

tratificación del riesgo mediante el empleo de la herramienta *Framingham Risk Assessment*, el riesgo de ECVA a 10 años del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* con la *Coronary Artery Calcification Calculator*, la puntuación *Reynolds Risk Score*, o la calculadora de riesgo del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* para estimar el riesgo de ECVA<sup>5</sup>. Las personas con DMT2 se clasifican luego como de riesgo alto, muy alto o extremo en función de la presencia de otras comorbilidades o de los antecedentes de ECVA. Es de destacar que estas guías son las que proponen la lista más completa de factores de riesgo, identificando incluso cambios en el estilo de vida (tabaquismo) y parámetros avanzados de análisis de lípidos (apolipoproteína B, C-LDL pequeñas y densas).

### RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA

En general, las sociedades científicas están de acuerdo en la importancia de modificar el estilo de vida, tanto para prevenir la DMT2 como para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, es preciso señalar que casi todos los datos que apoyan estas recomendaciones proceden de análisis observacionales de asociaciones, con escaso respaldo de ensayos clínicos de intervención. Concretamente, las guías de ACC/AHA, AACE/ACE, ESC/EASD, ADA y KDIGO recomiendan > 150 minutos por semana de actividad física moderada o intensa en los adultos con DMT2<sup>6-8, 10, 17</sup>. Las orientaciones relativas a la alimentación también son similares

<b>TABLA 1. Comparación de las recomendaciones de las guías sobre la diabetes tipo 2</b>		
	<b>ACC/AHA<sup>8,13,39</sup></b>	<b>ADA<sup>4,17,38,43</sup></b>
<b>Evaluación del riesgo</b>		
Método	Ecuación para cohorte agrupada y factores que aumentan el riesgo específico de la diabetes	Ecuación para cohorte agrupada y factores que aumentan el riesgo específico de la diabetes
<b>Recomendaciones de estilo de vida</b>		
Ejercicio	150 min de actividad moderada-intensa por semana	150 min de actividad moderada-intensa por semana
Alimentación	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea
Consumo de vitaminas	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación
<b>Control de la presión arterial</b>		
Objetivo de PA	< 130/80 mm Hg	< 130/80 mm Hg si riesgo de ECVA a 10 años $\geq$ 15%; < 140/90 si riesgo de ECVA a 10 años < 15%
Tratamiento de primera línea de la hipertensión	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria
Indicación para un tratamiento combinado	Si PA > 140/90 mm Hg	Tratamiento doble en primera línea con independencia de la PA
<b>Control del C-LDL</b>		
Objetivos del tratamiento de prevención primaria	Reducción del C-LDL de un 50% en las personas de riesgo alto	Reducción del C-LDL de un 50% en las personas de riesgo alto
Prevención primaria en pacientes jóvenes	Tratar si enfermedad de larga evolución, daño en órganos diana, factores de riesgo	Tratar si enfermedad de larga evolución, daño en órganos diana, factores de riesgo
Objetivos del tratamiento de prevención secundaria	Objetivo de reducción del C-LDL del 50%, iniciar medicaciones para C-LDL < 70 mg/dl	Objetivo de reducción del C-LDL del 50%, iniciar medicaciones para C-LDL < 70 mg/dl
Tratamiento de segunda línea para la prevención secundaria	Ezetimiba	Ezetimiba o iPCSK9
<b>Tratamiento de la hiperglucemia y nuevos fármacos</b>		
Primera línea	iSGLT2/GLP-1RA pueden ser beneficiosos con independencia del uso de tratamiento de base con metformina	iSGLT2/GLP-1RA pueden ser beneficiosos con independencia del uso de tratamiento de base con metformina
Prioridad relativa de iSGLT2/GLP-1RA	iSGLT2 > GLP-1RA para IC, enfermedad renal, reducción de peso	iSGLT2 > GLP-1RA para IC y enfermedad renal
<b>Recomendaciones sobre el ácido acetilsalicílico</b>		
Prevención primaria	Puede considerarse su uso si hay un riesgo de ECVA elevado sin aumento del riesgo de hemorragia	Puede considerarse su uso si hay un riesgo de ECVA elevado sin aumento del riesgo de hemorragia
<b>ERC</b>		
Tratamiento de la diabetes tipo 2	iSGLT2	iSGLT2, específicamente canagliflozina
<small>AACE = American Association of Clinical Endocrinology; ACC = American College of Cardiology; ACE = American College of Endocrinology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PA = presión arterial; ERC = enfermedad renal crónica; EASD = European Association for the Study of Diabetes; ESC = European Society of Cardiology; GLP-1RA = agonista de receptores de péptido de tipo glucagón 1; IC = insuficiencia cardíaca; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad calculado; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; n. p. = no procede; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; USPSTF = US Preventive Services Task Force.</small>		

Continúa en la página siguiente

entre estos 4 grupos, y todos ellos hacen hincapié en una evaluación nutricional individualizada. Las guías de ADA, AACE/ACE, ESC/EASD y ACC/AHA respaldan una dieta mediterránea para influir en los marcadores intermedios del control de la glucemia y la reducción de peso, y (como

recomendación de clase IIa en la guía de ESC/EASD y de clase B en la de ADA), la reducción del riesgo CV, si bien los datos correspondientes específicamente a personas con DMT2 son limitados<sup>6, 7, 17-19</sup>. La guía de ESC/EASD no apoya específicamente el empleo de suplementos vitamí-

**TABLA 1. Continuación**

AACE/ACE <sup>5,6</sup>	ESC/EASD <sup>7</sup>	USPSTF <sup>1-3</sup>	KDIGO <sup>10,11,33</sup>
<i>Framingham Risk Assessment Tool</i> y factores de riesgo	Riesgo moderado, alto y muy alto	Ecuación de cohorte agrupada	Ninguna recomendación
150 min de actividad moderada-intensa por semana	150 min de actividad moderada-intensa por semana	Ninguna recomendación específica	150 min de actividad moderada-intensa por semana
Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea	Ninguna recomendación específica	Evaluación nutricional individualizada; dieta mediterránea, 0,8 g proteínas/día si hay ERC
Ninguna recomendación	Evitar los suplementos vitamínicos para reducir el riesgo de ECVA en la DMT2	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación
< 130/80 mm Hg	< 130/80 mm Hg, (pero no < 120/70 mm Hg) y 130-139 mm Hg en personas de edad superior a 65 años	< 120/80 mm Hg tan solo para la reducción del riesgo de ictus	< 120/80 mm Hg si hay ERC simultánea
Enzima de conversión de la angiotensina/ARA	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria o HVI	Ninguna recomendación	Enzima de conversión de la angiotensina/ARA si hay albuminuria
Si PA > 150/100 mm Hg	Si PA > 160/100 mm Hg	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación
Objetivo numérico (C-LDL < 55, 70 o 100 mg/dl)	Objetivo numérico (C-LDL < 55, 70 o 100 mg/dl)	n. p.	n. p.
Ninguna recomendación	Tratar si C-LDL > 100 mg/dl	n. p.	n. p.
C-LDL < 55 mg/dl	C-LDL < 55 mg/dl	n. p.	n. p.
Ninguna recomendación	Ezetimiba	n. p.	n. p.
iSGLT2/GLP-1RA pueden ser beneficiosos con independencia del uso de tratamiento de base con metformina	iSGLT2/GLP-1RA en primera línea	Ninguna recomendación	Metformina e iSGLT2 combinados si hay ERC
iSGLT2 > GLP-1RA para IC y enfermedad renal	Ninguna recomendación específica	Ninguna recomendación	Inhibidor de SGLT2 en primera línea, GLP-1RA en segunda línea
Ninguna recomendación	No en caso de riesgo moderado, pero puede considerarse su uso si hay riesgo alto o muy alto	Ausencia de reducción significativa del riesgo con ácido acetilsalicílico en personas con DMT2	Puede considerarse su uso si hay un riesgo de ECVA elevado sin aumento del riesgo de hemorragia
iSGLT2	iSGLT2	Ninguna recomendación	iSGLT2

nicos para reducir el riesgo de DMT2, o para reducir el riesgo CV en los pacientes con DMT2<sup>7</sup>. Esto se basa en la guía de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* y en las *Lifestyle Guidelines* de la ADA, que también describen una falta de evidencia que respalde esta práctica<sup>20,21</sup>. Las guías de ACC/AHA, AACE/ACE y KDIGO no aportan recomendaciones de este tipo dada la falta de evidencias basadas en ensayos clínicos controlados y aleatorizados que respalden esta práctica.

La guía de USPSTF recomienda una dieta saludable (que se deja sin definir) y actividad física para las personas con DMT2 o riesgo de padecerla, pero a diferencia de otras sociedades, no proporciona una orientación específica sobre los tipos de alimentos o la duración de la actividad, ya que las personas con DMT2 fueron excluidas de su documento de intervención de asesoramiento conductual<sup>3,22</sup>. La guía de USPSTF sí hace referencia a la *Guide to Community Preventive Services*, que proporciona algunas

recomendaciones para aplicar cambios de estilo de vida en la población<sup>23, 24</sup>.

## CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Existen algunas diferencias notables en las recomendaciones de las distintas sociedades sobre los objetivos de presión arterial y las estrategias de tratamiento en los pacientes con DMT2, y ello refleja la falta de uniformidad en la evidencia existente respecto al control óptimo de la presión arterial. Las guías de ACC/AHA, AACE/ACE y ESC/EASD recomiendan un objetivo de presión arterial de <130/80 mm Hg para todos los pacientes con DMT2<sup>6-8</sup>. La ADA recomienda un tratamiento basado en el riesgo, con un objetivo de presión arterial de <130/80 mm Hg si el riesgo de ECVA a 10 años es  $\geq 15\%$  y un objetivo de <140/90 mm Hg si el riesgo de ECVA a 10 años es <15%<sup>4</sup>. El USPSTF no indica un objetivo específico, pero sugiere que la evidencia que respalda un control intensivo (<120/80 mm Hg) es limitada, con la excepción de la relativa a la reducción del riesgo de ictus incidente<sup>3</sup>. La guía de KDIGO no establece un objetivo para los pacientes con DMT2 en general, pero sí respalda un objetivo de presión arterial de <120/80 mm Hg para aquellos que presentan al mismo tiempo una enfermedad renal crónica (ERC)<sup>11</sup>. La guía de ESC/EASD incluye una advertencia destacada en sus objetivos de presión arterial, que no aparece explícitamente en otras recomendaciones<sup>4, 7, 8</sup>. La ESC/EASD recomienda un objetivo de presión arterial sistólica más liberal de 130-139 mm Hg en las personas con DMT2 que tienen más de 65 años.

Las diferencias existentes en los objetivos del tratamiento de la presión arterial para los pacientes con DMT2 han surgido como resultado de la evidencia contradictoria disponible y de las diferencias en el diseño de los ensayos clínicos. Los resultados de los metanálisis de los datos de los ensayos clínicos aleatorizados han sugerido un beneficio óptimo con objetivos de presión arterial de <130/80 mm Hg<sup>25-27</sup>, en especial por lo que respecta a la reducción del riesgo de ictus en las personas con DMT2<sup>28</sup>. Las guías de ACC/AHA y de ESC/EASD basan sus recomendaciones en esa evidencia<sup>7, 8</sup>. En cambio, la ADA utiliza un enfoque individualizado para los objetivos de presión arterial, basándose en que las personas con mayor riesgo pueden obtener más beneficios con un control más estricto<sup>29, 30</sup>.

Por lo que respecta a las estrategias de tratamiento de la presión arterial, las guías de ADA, ACC/AHA, AACE/ACE, EASD/EASD y KDIGO recomiendan una modificación del estilo de vida en las personas con DMT2 e hipertensión<sup>4, 6-8, 31</sup>. Ello incluye la reducción de peso, el aumento de la actividad física, la reducción del consumo de sodio, la evitación del exceso de alcohol y el aumento del consumo de frutas y verduras. Todas estas sociedades

científicas apoyan el uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de receptores de la angiotensina (ARA), los calcioantagonistas y los diuréticos para el tratamiento de la hipertensión, en sus respectivos objetivos. Del mismo modo, todas estas sociedades recomiendan los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los ARA como tratamiento de primera línea para las personas con DMT2, hipertensión y albuminuria. Es de destacar que la guía de ESC/EASD incluye la hipertrofia ventricular izquierda, además de la albuminuria, como indicación para el uso de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o de un ARA como medicación de primera línea para la presión arterial<sup>7</sup>, y que la guía de ADA incluye específicamente los antecedentes de enfermedad coronaria como indicación para el uso de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o de un ARA<sup>4</sup>. El USPSTF no hace ninguna recomendación de tratamiento específica para el control de la presión arterial en las personas con DMT2.

Existen algunas diferencias entre las guías de las diversas sociedades en cuanto a la necesidad de un tratamiento combinado. Aunque las guías de ACC/AHA, AACE/ACE, EASD/ESC y ADA reconocen que muchos pacientes con DMT2 e hipertensión necesitarán >1 medicación para un control óptimo de la presión arterial, existen algunas diferencias en el umbral establecido para iniciar la administración de un segundo fármaco. La ADA recomienda el empleo de 2 fármacos si la presión arterial inicial es >160/100 mm Hg<sup>4</sup>. La guía de ACC/AHA recomienda 2 medicamentos para la hipertensión en estadio 2, que se define como una presión arterial de >140/90 mm Hg<sup>31</sup>. Por su parte, la guía de AACE/ACE recomienda el uso de 2 medicamentos para la presión arterial de >150/100 mm Hg<sup>6</sup>. En cambio, la guía de ESC/EASD recomienda el empleo de un tratamiento doble en primera línea, con independencia del valor específico de la presión arterial<sup>7</sup>. Todas estas sociedades recomiendan utilizar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un ARA con un calcioantagonista o un diurético cuando esté indicado el tratamiento combinado, y todas desaconsejan utilizar simultáneamente un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y un ARA<sup>4, 7, 31</sup>. Ni la guía de KDIGO ni la de USPSTF hacen recomendaciones específicas acerca del tratamiento combinado.

## RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DEL C-LDL

Aunque las recomendaciones para el control del C-LDL son en su mayor parte coherentes en las diversas guías, existen algunas diferencias importantes en los objetivos del tratamiento y en los tratamientos elegidos, tanto para la prevención primaria como para la secundaria. Las re-

comendaciones de la ADA están en general alineadas con las de ACC/AHA, ya que en el documento de la ADA se hace referencia específicamente a la guía para el manejo del colesterol de 2018 de ACC/AHA<sup>4, 32</sup>. Las guías de ESC/EASD y de AACE/ACE se muestran favorables a unos valores más bajos como objetivos de C-LDL. La guía sobre lípidos de KDIGO, publicada en 2013, y la guía de USPSTF, publicada en 2016, se excluyeron de esta comparación ya que se basan en un conjunto de evidencias diferente<sup>1, 33</sup>.

Tanto en el documento de ACC/AHA como en el de la ADA, las recomendaciones para el tratamiento con estatinas en prevención primaria se basan en la puntuación de riesgo de ECVA a 10 años, y el objetivo del tratamiento, cuando se establece para las personas de mayor riesgo, es la reducción porcentual del C-LDL, en lugar de un objetivo numérico específico<sup>4, 32</sup>. Tanto la guía de ACC/AHA como la guía de ADA recomiendan un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para todas las personas con DMT2, y el uso de estatinas de intensidad alta para las que tienen múltiples factores de riesgo de ECVA. En cambio, las guías de ESC/EASD y de AACE/ACE describen objetivos específicos del tratamiento del C-LDL para las personas con un riesgo CV moderado, alto o muy alto (C-LDL < 100 mg/dl, C-LDL < 70 mg/dl y C-LDL < 55 mg/dl, respectivamente), utilizando estatinas como medicación de primera línea para la reducción lipídica<sup>6, 7</sup>. Las recomendaciones de prevención primaria específicas para las diversas edades son también diferentes en las distintas sociedades. Las guías de ACC/AHA y de ADA recomiendan un tratamiento de reducción del C-LDL en los pacientes jóvenes, de 20-39 años de edad, con un riesgo alto, y específicamente en los que tienen una enfermedad de larga evolución, signos de daños en órganos diana o factores de riesgo de ECVA adicionales. En cambio, la guía de ESC/EASD tiene un umbral mucho más bajo para el tratamiento de los pacientes jóvenes, ya que se incluyen en la categoría de riesgo moderado (edad inferior a 50 años) incluso sin presencia de una enfermedad de larga evolución o de factores de riesgo adicionales. Por su parte, la guía de AACE/ACE no especifica umbrales de edad específicos para el uso del tratamiento hipolipemiente<sup>6</sup>.

Todas las sociedades recomiendan el empleo de un tratamiento con estatinas de alta intensidad para la prevención secundaria en los pacientes con DMT2, si bien los objetivos del tratamiento y las recomendaciones de medicación difieren. Aunque todas recomiendan una reducción del C-LDL de al menos un 50% para la prevención secundaria, en el caso de las guías de ACC/AHA y ADA el objetivo es un C-LDL < 70 mg/dl, mientras que en el caso de las guías de ESC/EASD y de AACE/ACE el objetivo es un C-LDL de < 55 mg/dl<sup>4, 6, 7, 32</sup>. A pesar de que todas las guías recomiendan un aumento del tratamiento si no se alcanzan los respectivos objetivos de C-LDL, hay algunas diferencias en el enfoque de aumento escalona-

do. Las guías de ACC/AHA y de ESC/EASD recomiendan claramente añadir en primer lugar ezetimiba si no se alcanzan los objetivos de tratamiento del C-LDL con el tratamiento de estatinas máximo tolerado. La ADA recomienda el uso de ezetimiba o de inhibidores de PCSK-9 en esta situación clínica, aunque reconoce que puede ser preferible utilizar ezetimiba debido a su menor coste. La guía de AACE/ACE no incluye una recomendación específica sobre a qué fármaco dar prioridad. Las diferencias existentes en las recomendaciones reflejan probablemente la falta de evidencias, ya que no hay ningún ensayo aleatorizado en el que se haya comparado específicamente una estrategia con otra, ni tampoco hay ensayos en los que se hayan asignado a los pacientes aleatoriamente diferentes objetivos de C-LDL<sup>32</sup>.

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

La introducción de los iSGLT2 y de algunos de los GLP-1RA ha modificado el panorama terapéutico para la reducción del riesgo CV en los pacientes con DMT2<sup>34</sup>. Estos fármacos cuentan ahora con recomendaciones firmes en las guías de ADA, ACC/AHA, AACE/ACE y ESC/EASD, sobre todo para los casos de riesgo alto de enfermedad CV, dados sus efectos beneficiosos CV, independientes de los efectos en el control de la glucosa. El USPSTF, a pesar de una reciente actualización de su guía en 2021, no hace ninguna recomendación específica sobre ninguna de estas dos clases de medicación<sup>3</sup>. La guía de KDIGO respalda claramente el uso de los iSGLT2 y de ciertos GLP-1RA para atenuar el riesgo cardiovascular y renal con independencia de las consideraciones relativas al control de la glucosa; sin embargo, sus recomendaciones se limitan a los pacientes con una ERC subyacente y se abordarán más adelante en este artículo, en el apartado de «DMT2 y riesgo CV en pacientes con ERC».

Las guías de ADA, ACC/AHA, AACE/ACE y ESC/EASD recomiendan el empleo de iSGLT2 o GLP-1RA para la reducción del riesgo CV en los pacientes con DMT2 y ECV o en los pacientes con un riesgo CV alto, basándose en los resultados de múltiples ensayos clínicos que ponen de manifiesto un beneficio CV con estas medicaciones<sup>4, 6, 7, 9</sup>. Todas estas sociedades permiten el empleo de los iSGLT2 y los GLP-1RA con independencia de que se emplee o no un tratamiento de base con metformina en las personas con un riesgo CV aumentado. Esto refleja los cambios que se están produciendo en la evidencia relativa a esos nuevos fármacos y el uso de metformina. Los efectos cardioprotectores de los iSGLT2 y los GLP-1RA en los ensayos clínicos con variables de valoración clínicas CV completadas fueron independientes de los cambios observados en la HbA1c y del uso de medicación de base, y esto constituye el fundamento de las recomendaciones relativas a

estos fármacos con independencia de la necesidad de un control adicional de la glucemia y del uso de medicación antihiper glucémica de base<sup>35,36</sup>.

Sin embargo, las guías difieren en la prioridad relativa asignada a los iSGLT2 y los GLP-1RA. Tanto la guía de ACC/AHA como la de ADA recomiendan el uso de los iSGLT2 con preferencia a los GLP-1RA en los pacientes con insuficiencia cardiaca y en los que presentan una enfermedad renal<sup>37-39</sup>. La guía de ACC/AHA resalta también el uso de los GLP-1RA con preferencia a los iSGLT2 en los pacientes en los que se prioriza la reducción del peso. Por su parte, la guía de ESC/EASD no aporta una orientación específica acerca de qué fármaco con eficacia CV demostrada iniciar en primer lugar, sino que señala simplemente que determinados fármacos de estas dos clases terapéuticas reducen los eventos CV en los pacientes con enfermedades CV o en los que tienen un riesgo elevado<sup>7</sup>. Las 3 sociedades permiten el empleo de los iSGLT2 y los GLP-1RA de forma combinada si es necesario para alcanzar una mayor reducción de la HbA1c. Dado que las recomendaciones de ESC/EASD se decantan por el uso de iSGLT2 o de GLP-1RA como tratamiento de primera línea, estas guías recomiendan la adición de metformina en segundo lugar, y del fármaco del otro grupo de reciente introducción en tercer lugar, si es necesario. No se ha estudiado todavía la secuencia óptima de adición de la medicación.

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Todas las sociedades respaldan el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de la ECVA en los pacientes con DMT2<sup>4,6-8,40</sup>. Las recomendaciones para el empleo de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria son más controvertidas. Aunque la mayor parte de las sociedades recomiendan no utilizar de manera sistemática ácido acetilsalicílico en la prevención primaria, cada una de ellas delimita una pequeña población en la que puede considerarse la posible conveniencia de su uso. Las guías de ACC/AHA, ADA y KDIGO sugieren que puede contemplarse el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en los casos de riesgo elevado de ECVA, cuando no hay un aumento del riesgo de hemorragia. Tanto la guía de ACC/AHA como la de ADA incluyen una lista similar de factores de riesgo para identificar a las personas que pueden obtener un mayor beneficio con su uso, que son concretamente las que tienen más de 50 años, con unos antecedentes familiares importantes de ECVA o con comorbilidades no controladas, como hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo o ERC. Las guías de ACC/AHA y de ADA mencionan también el empleo de la puntuación de calcio arterial coronaria como información útil para la toma de esta decisión<sup>41</sup>. En cambio, la guía de ESC/EASD utiliza sus categorías de riesgo (moderado, alto o muy

alto) para definir la población en la que cabe considerar la conveniencia del uso de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria. Concretamente, la guía de ESC/EASD no recomienda utilizar ácido acetilsalicílico en las personas de riesgo «moderado». Se puede considerar el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en las personas de riesgo «alto» o «muy alto», es decir, las que presentan una DMT2 de larga evolución ( $\geq 10$  años), las que tienen daños de órganos diana o las que presentan 3 o más factores de riesgo CV (edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad). Aunque estas 3 sociedades se muestran cautas a la hora de avalar el uso de ácido acetilsalicílico y lo hacen tan solo para las personas con un aumento del riesgo de ECVA, esta definición de la población varía en función del método empleado para la estratificación del riesgo. La guía de AACE/ACE no incluye ninguna orientación para el uso de ácido acetilsalicílico en las personas con DMT2<sup>6</sup>. La guía de USPSTF no hace ninguna referencia específica al uso de ácido acetilsalicílico en las personas con DMT2<sup>3</sup>. Sus recomendaciones relativas al uso de ácido acetilsalicílico respaldan en general el empleo en los adultos de 50-59 años de edad con un riesgo de ECVA a 10 años de  $> 10\%$ <sup>2</sup>.

## DMT2 Y RIESGO CV EN PACIENTES CON ERC

Las personas con DMT2 acompañada de una ERC constituyen una población de alto riesgo con unas características únicas. Las guías de ESC/EASD, ADA y KDIGO resaltan el aumento del riesgo CV en las personas con ERC (presencia persistente de una FGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o albuminuria  $> 30$  mg/g de creatinina) y DMT2<sup>42</sup>. En consecuencia, cada una de esas sociedades recomienda una determinación sistemática como mínimo anual de la FGe y la albúmina urinaria en las personas con DMT2<sup>6,7,10,43</sup>. Las recomendaciones de todas las sociedades avalan el empleo de iSGLT2 para obtener un beneficio tanto renal como CV en las personas con DMT2 y ERC siempre que la FGe sea  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Las guías de ADA y de AACE/ACE recomiendan el uso de determinados iSGLT2 específicos dada la existencia de una evidencia definitiva respecto a un beneficio en los resultados renales en esa población<sup>6,43-45</sup>. Los GLP-1RA son recomendados como tratamiento de segunda línea por todas las sociedades, y la guía de ESC/EASD incluye tan solo una recomendación de clase IIa para estos fármacos<sup>6,7,10,39,43</sup>. Aunque se ha observado que los GLP-1RA aportan un cierto beneficio en cuanto a los marcadores intermedios del riesgo y la enfermedad renal en los ensayos de resultados clínicos CV, por lo que respecta específicamente a la reducción de la albuminuria<sup>46,47</sup>, se están realizando ensayos aleatorizados específicos para evaluar los resultados renales de los GLP-1RA<sup>48</sup>.

## CONCLUSIONES

Las guías y las recomendaciones de consenso para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2 son, en general, coincidentes por parte de las diversas sociedades profesionales. Continúan existiendo algunas diferencias notables por lo que respecta a la estratificación del riesgo, los objetivos del tratamiento del C-LDL y la presión arterial, y el uso óptimo de los iSGLT2 y los GLP-1RA; sin embargo, estas diferencias son de carácter menor y reflejan la diversidad de interpretaciones de la evidencia y las actualizaciones basadas en el rápido avance de la investigación clínica. A medida que el campo de la reducción del riesgo CV en la DMT2 se ha ampliado exponencialmente a lo largo de la última década, las sociedades profesionales han mantenido posturas coincidentes respecto a la forma de prestar una asistencia óptima a estas personas de alto riesgo.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Kelsey cuenta con el apoyo de una beca de formación 5T32HL069749-18 de los National Institutes of Health (NIH). El Dr. Granger ha recibido subvenciones de investigación de AKROS, Apple, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Duke Clinical Research Institute, la Food and Drug Administration de Estados Unidos, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceutical Products, L.P., Medtronic Foundation, Novartis Pharmaceuticals y Pfizer; y ha recibido pagos por consultoría de Abbvie, Abiomed, Anthos Therapeutic, LLC, Bayer Corporation, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific Corporation, Bristol Myers

Squibb, CeleCor Therapeutics, Correvio, Espero BioPharma, Janssen Pharmaceutica Products, L.P., Medscape, LLC, Medtronic Inc, Merck, Novo Nordisk, Novartis Pharmaceutical Company, Pfizer, Phillips, Rhoshan Pharmaceuticals, y Roche Diagnostics. La Dra. Green ha recibido ayuda para investigación de Boehringer Ingelheim/Lilly, Sanofi/Lexicon, Merck y Roche; y ha recibido pagos por consultoría de Boehringer Ingelheim/Lilly Alliance, NovoNordisk, AstraZeneca, Pfizer y Hawthorne Effect/Omada. El Dr. Peterson ha recibido ayuda para investigación de Amgen Inc, Janssen Pharmaceutical Products, Bristol Myers Squibb y Esperion; y ha recibido pagos por consultoría de Janssen Pharmaceutical Products, Boehringer Ingelheim, Novartis y Cerner. El Dr. McGuire ha recibido honorarios por la dirección de ensayos clínicos de Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, Merck & Co, Pfizer, AstraZeneca, Novo Nordisk, Esperion, Lilly USA, Lexicon y CSL Behring; y ha recibido honorarios por consultoría de Lilly USA, Boehringer Ingelheim, Merck & Co, Novo Nordisk, Applied Therapeutics, Metavant, Sanofi Aventis y Afimmune. La Dra. Pagidipati ha recibido subvenciones de investigación de Amgen, Inc., AstraZeneca, Baseline Study LLC, Boehringer Ingelheim, Duke Clinical Research Institute, Eli Lilly & Company, Novartis Pharmaceuticals, Novo Nordisk Pharmaceutical Company, Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Sanofi-S.A. y Verily Sciences Research Company; y ha recibido pagos por consultoría de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esperion Therapeutics, Eli Lilly & Company y Novo Nordisk Pharmaceutical Company. El Dr. Nelson ha declarado que no tiene ninguna relación que declarar de interés respecto al contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dra Michelle Kelsey, Duke Clinical Research Institute, Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, 2301 Erwin Road, Durham, North Carolina 27701, Estados Unidos. Correo electrónico: michelle.kelsey@duke.edu. Twitter: @MDKelseyMD, @ajnelson.

## BIBLIOGRAFÍA

1. US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316:1997-2007.
2. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-845.
3. US Preventive Services Task Force. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326:736-743.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S144-S174.
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23:1-87.
6. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26:107-139.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2019;41:255-323.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e177-e232.
9. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1117-1145.
10. KDIGO. 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1-S115.
11. KDIGO. 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1-S87.
12. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25B):2935-2959.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-3209.
14. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2118-2130.
15. Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, Hayward RA, Yudkin JS. Development and validation of risk equations for complications of type 2 diabetes (RECODE) using individual participant data from randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:788-798.

16. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019;139:2228-2237.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S60-S82.
18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
19. Gonzalez-Campoy JM, St Jeor ST, Castorino K, et al. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocr Pract*. 2013;19(Suppl 3):1-82.
20. Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1751-1760.
21. Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:437-444.
22. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;324:2069-2075.
23. Truman BI, Smith-Akin CK, Hinman AR, et al. Developing the guide to community preventive services—overview and rationale. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18:18-26.
24. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2015;163:437-451.
25. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2016;387:957-967.
26. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-443.
27. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
28. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-2810.
29. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, Steimle L, Denton BT, Hayward RA. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med*. 2017;14:e1002410.
30. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-1610.
31. 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:e127-e248.
32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 ACC/AHA/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350.
33. Wanner C, Tonelli M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303-1309.
34. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, et al. Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for cardiovascular and kidney disease risk reduction: call for action to the cardiology community. *Circulation*. 2021;144:74-84.
35. Patel KV, de Albuquerque Rocha N, McGuire DK. Diabetes medications and cardiovascular outcome trials: lessons learned. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:759-767.
36. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with and without baseline metformin use: post hoc analyses of the LEADER trial. *Diabetes Care*. 2020;43:e108-e110.
37. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3200-3223.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S125-S143.
39. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140:e294-e324.
40. Cosentino F, Ceriello A, Baeres FMM, et al. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J*. 2018;40:2907-2919.
41. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJ, van Rosendaal AR, et al. Value of coronary computed tomography angiography in tailoring aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in patients at high risk with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;117:887-893.
42. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a metaanalysis. *Lancet*. 2012;380:1662-1673.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S175-S184.
44. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.
46. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131-138.
47. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.
48. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776-785.

---

**PALABRAS CLAVE** guías, prevención, diabetes mellitus tipo 2

COMENTARIO EDITORIAL

# Reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes

## Las guías como brújulas en el cambio de paradigma



Ezequiel Hernán Forte

Ezequiel Hernán Forte, MD <sup>a</sup>, Carolina Gómez Martín, MD <sup>b</sup>

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de alta prevalencia, que se asocia a obesidad central y a otros factores de riesgo cardiovascular. Es muy frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Asimismo, más del 70% de las personas con diabetes tipo 2 van a fallecer por enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. La carga y el impacto sobre la clínica cardiológica es tal que 1 de cada 3 personas asistidas por la especialidad presentan diabetes mellitus<sup>2</sup>. En este escenario, la reducción del riesgo cardiovascular resulta prioritaria.

En los últimos años estamos transitando un cambio de paradigma en el tratamiento de las personas con diabetes tipo 2. Un paradigma cambia cuando surgen nuevos datos que superan las viejas ideas y favorecen uno mejor o más útil. La ciencia progresa con períodos de estabilidad y períodos de revolución en los que los antiguos modelos de pensamiento son desplazados como consecuencia de la acumulación de nuevos conocimientos y en respuesta a nuevas necesidades. Desde el año 2015 evidencias sobre dos grupos de fármacos, los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa (iSGLT2) y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) irrumpen con datos inesperados pero contundentes de prevención de eventos cardiorrenales en el mundo de la diabetes tipo 2 para cambiar conceptualmente el abordaje y el tratamiento. En el contexto actual el foco del manejo de las personas con diabetes es la prevención cardiorrenal. Al antiguo paradigma centrado en la reducción de la hemoglobina glicosilada, el control de la presión arterial y la reducción de los lípidos, se suma el uso de nuevos fármacos con protección cardiovascular como pilares esenciales en el tratamiento<sup>3</sup>.

En el artículo de Michelle D. Kelsey y cols publicado en una reciente edición de *Journal of the American College of*

*Cardiology*<sup>4</sup> se comparan las guías para la reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes tipo 2 de 6 sociedades científicas: USPSTF (Fuerza de trabajo de los servicios preventivos de los EE.UU), ADA (Asociación americana de diabetes), la AACE/ACE (Asociación estadounidense de endocrinólogos clínicos/Colegio estadounidense de endocrinólogos), la ESC/EASD (Sociedad europea de cardiología/Asociación europea de estudio de la diabetes), ACC/AHA (Colegio americano de cardiología/Asociación americana del corazón), KDIGO (Organización para la mejora global de las enfermedades renales).

Las guías clínicas son documentos desarrollados por un grupo de expertos para orientar a los profesionales a tomar decisiones sobre la atención médica adecuada para circunstancias clínicas específicas. Los autores trabajan para responder preguntas clínicas y evalúan riesgos/beneficios de una intervención médica con la mejor evidencia científica disponible al momento de la confección, alcanzando acuerdos en las áreas en las que las evidencias son más débiles<sup>5</sup>. Según la Real Academia Española "acuerdo" se define como "un convenio entre dos o más partes"<sup>6</sup>. Adicionalmente, el consenso es un proceso de decisión que busca no solamente el acuerdo sino también persigue el objetivo de resolver las objeciones de la minoría para alcanzar la decisión más satisfactoria. En este sentido, las guías tienen como finalidad reducir la variabilidad en la práctica, para que personas con una situación clínica semejante reciban las intervenciones médicas más adecuadas que les reporten el mejor balance riesgo/beneficio. Las guías de tratamiento deben tener un rumbo definido, responder a preguntas prácticas, ser adaptables a diferentes escenarios y brindar herramientas precisas para hacer frente a distintas realidades. En épocas de cambio, como la que estamos transitando, las guías cumplen un rol fundamental acer-

<sup>a</sup> Médico cardiólogo, miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Fellow de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Director del consejo de cardiometabolismo de la SAC. Director médico de CENDIC. CENDIC - Centro diagnóstico cardiovascular, Concordia, Entre Ríos, Argentina; <sup>b</sup> Médica especializada en diabetes, miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Directora del curso diabetes en la mujer (SAD). Co-Directora de CENDIA. CENDIA - Centro de endocrinología, nutrición y diabetes, Concordia, Entre Ríos, Argentina

cando la evidencia a especialistas y médicos de atención primaria, para apoyar las mejores decisiones y reducir la inercia terapéutica<sup>7</sup>.

Kesley y cols<sup>4</sup> analizan en forma detallada los puntos de coincidencia y las diferencias de las principales guías para la reducción de riesgo cardiovascular en personas con diabetes tipo 2. Una de las diferencias más llamativas entre las guías aparece en el punto de partida, es decir, en la estratificación del riesgo cardiovascular. Las escalas más utilizadas tienden a infravalorar el riesgo en personas con diabetes tipo 2<sup>8</sup>. Por este motivo cada grupo de expertos propone distintas estrategias para establecer el riesgo, que suman a los factores de riesgo tradicional, otros factores propios de la diabetes como las complicaciones microvasculares. Un desafío pendiente es lograr unificar estos criterios de valoración y que puedan ser de fácil aplicación para médicos de distintas especialidades.

Las guías concuerdan en que la realización de ejercicio y la alimentación saludable son fundamentales y recomiendan la realización de 150 min/semana de actividad física y dieta mediterránea. Es para destacar la alta concordancia en las estrategias para los cambios en el estilo de vida a pesar de que la investigación en estas áreas es insuficiente, difícil de reproducir en diferentes ámbitos y muchas veces inconsistente o, como bien señala Kesley y cols en su revisión, las recomendaciones se basan en datos de estudios observacionales o de asociaciones con poco respaldo en ensayos de intervención<sup>4</sup>. Teniendo en cuenta que, la modificación en el estilo de vida es la mejor estrategia a largo plazo para enfrentar la pandemia de diabetes, se requiere más investigación, recursos y esfuerzos enfocados a disminuir la carga metabólica impuesta por el medio ambiente<sup>9</sup>.

Con relación al abordaje de la tensión arterial (TA) existe acuerdo en que debe ser agresivo principalmente en las personas de mayor riesgo y cuando se puedan alcanzar objetivos más exigentes con adecuada seguridad para el paciente. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona surgen en general como primera línea de tratamiento cuando existe albuminuria. Más allá de ello, reducir la tensión arterial combinando fármacos con mecanismos de acción complementarios es una estrategia recomendada por las distintas organizaciones, en el caso de ADA independientemente del valor de TA, mientras que otras sociedades plantean distintos umbrales para la indicación de la terapia combinada.

Las guías coinciden en un enfoque intensivo para el manejo del LDL y en la secuencia para el tratamiento de las dislipidemias: iniciar con estatinas y adicionar ezetimibe y/o inhibidores de proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) cuando no se alcanzan los objetivos. Algunas sociedades proponen objetivos específicos de LDL y otros porcentajes de reducción. La variabilidad en las metas y las diferentes estrategias están en relación

con la falta de evidencia orientada a valores específicos de LDL como certeramente menciona Kesley y cols<sup>4</sup>. El mensaje subyacente, para los pacientes de muy alto riesgo, parece ser "cuanto más bajo mejor" y cuanto "más temprano mejor" en "una carrera hacia el fondo" como propone el Dr. Braunwald<sup>10</sup>. Quedan algunos interrogantes al abordar las recomendaciones: ¿Cuál es el beneficio de estas estrategias en pacientes de menor riesgo sin daño de órgano diana? ¿La relación costo/beneficio en países de medianos y bajos ingresos de los inhibidores de PCSK9 es aceptable? ¿Será la lipoproteína a (LPa) un nuevo objetivo terapéutico? Finalmente, cómo impactarán las nuevas drogas silenciadores del ácido ribonucleico (ARN) y oligonucleótidos antisentido, será la discusión obligada a medida que la evidencia demuestre su eficacia y seguridad. El control adecuado de las lipoproteínas aterogénicas marcan un sendero posiblemente lleno de novedades en los próximos años.

Con respecto a los nuevos antidiabéticos existe consenso de las sociedades científicas americanas y europeas (ACC/AHA, ADA y ESC/EASD) sobre la utilización de fármacos con beneficio cardiorenal demostrado, en personas de alto o muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del uso de metformina e incluso como primera línea de tratamiento (para los europeos, con menor nivel de evidencia). Los iSGLT2 son de elección cuando coexiste enfermedad renal y/o insuficiencia cardíaca, mientras que los arGLP1 son de preferencia cuando se prioriza el control del peso. Por otro lado, dado los mecanismos anti-aterogénicos postulados para los arGLP1<sup>11</sup> y que la principal causa de enfermedad cardiovascular en las personas con DM2 se debe a esta complicación, cabe preguntarse si no deberíamos incluirlos como indicación y de preferencia ante pacientes con enfermedad aterosclerótica demostrada. La combinación de ambos grupos está indicada para optimizar el control glucémico, sin embargo, no existe aún evidencia sobre potenciales efectos aditivos en la protección cardiorenal ni ensayos que hayan comparado ambas estrategias entre sí. La prioridad relativa y la secuencia óptima aún no está claramente definida<sup>4</sup>. Finalmente, el uso de estos fármacos y su relación costo/beneficio en países de medianos y bajos ingresos es aún un interrogante.

Nueva información en relación con la terapia con aspirina evidenció que previene eventos cardiovasculares, pero aumenta el riesgo de sangrado<sup>12</sup>. Por este motivo, su uso quedó relegado a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o bien casos individualizados de muy alto riesgo cardiovascular con bajo riesgo hemorrágico. Las guías difieren principalmente en las recomendaciones sobre cómo identificar los pacientes con adecuado riesgo/beneficio.

Las diferencias entre las guías son esperables en áreas donde existen brechas de evidencia y las recomendaciones

surgen por consenso, implicando mayor subjetividad. Asimismo, especialistas en prevención cardiovascular, diabetes, endocrinología o nefrología podrían tener visiones diferentes del mismo problema y sesgos individuales en la interpretación de la evidencia. Por otro lado, los pacientes con diabetes suelen presentar múltiples comorbilidades y el abordaje centrado en la persona se vuelve indispensable<sup>13</sup>. La naturaleza compleja de las enfermedades, la va-

riedad de escenarios, las diferencias en la interpretación y la percepción de riesgo hacen que sigan existiendo directrices múltiples con similitudes y diferencias. La revisión de Kesley y cols<sup>4</sup> resume en forma gráfica y práctica similitudes y diferencias en los tópicos principales de las guías de tratamiento de las sociedades científicas más prestigiosas. Ajustarlas a nuestra realidad y a cada persona en la consulta continuará siendo un gran desafío.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias S. Cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://secardiologia.es/comunicacion/noticias-sec/10932-cambio-de-paradigma-en-el-tratamiento-de-la-diabetes>
2. Website [Internet]. Available from: Mosenzon, O., Alguwaihes, A., Leon, J.L.A. et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 20, 154 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec 16;45(Supplement\_1):S144–74.
4. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 10;79(18):1849–57.
5. Hayward RS. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group [Internet]. Vol. 274, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995. p. 570–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.274.7.570>
6. RAE-ASALE, RAE. consenso [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://dle.rae.es/consenso>
7. Simó MR, Aledo VS, López PR, Cuéllar ER, Albasini JLA. Guías y vías clínicas, ¿existe realmente diferencia? [Internet]. Vol. 88, *Cirugía Española*. 2010. p. 81–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.03.021>
8. Piniés JA, Gonzalez-Carril F, Arteagoitia JM. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Av diabetol*. 2015 May;31(3):102–12.
9. Website [Internet]. Available from: Wells, J.C.K. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model. *Diabetologia* 62, 1740–1750 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4944-8>
10. Braunwald E. Cholesterol: the race to the bottom [Internet]. Vol. 42, *European Heart Journal*. 2021. p. 4612–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab446>
11. Michael A. Nauck, Daniel R. Quast, Jakob Wefers, Juris J. Meier. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art, *Molecular Metabolism*. 2021 (46):101102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
12. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1529–39.
13. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity [Internet]. Vol. 42, *Age and Ageing*. 2013. p. 62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afs100>

VÍA DE DECISIÓN POR CONSENSO DE EXPERTOS

# Vía de decisión por consenso de expertos del ACC de 2022 sobre las secuelas cardiovasculares de la COVID-19 en los adultos: Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas, secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 y reanudación de la actividad física



Un informe del Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones del *American College of Cardiology*

**Comité de Redacción**

Ty J. Gluckman, MD, MHA, FACC, *Copresidente*  
Nicole M. Bhave, MD, FACC, *Copresidenta*  
Larry A. Allen, MD, MHS, FACC, *Vicepresidenta*  
Eugene H. Chung, MD, MSc, FACC, *Vicepresidenta*  
Erica S. Spatz, MD, MHS, FACC, *Vicepresidenta*

Enrico Ammirati, MD, PhD  
Aaron L. Baggish, MD, FACC  
Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC  
William K. Cornwell III, MD, MSCS  
Kimberly G. Harmon, MD

Jonathan H. Kim, MD, MSc, FACC  
Anuradha Lala, MD, FACC  
Benjamin D. Levine, MD, FACC  
Matthew W. Martinez, MD, FACC  
Oyere Onuma, MD, MSc  
Dermot Phelan, MD, PhD, FACC  
Valentina O. Puntmann, MD, PhD  
Saurabh Rajpal, MD, FACC  
Pam R. Taub, MD, FACC  
Amanda K. Verma, MD, FACC

**Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones**

Ty J. Gluckman, MD, MHA, FACC, *Presidente*  
Niti R. Aggarwal, MD, FACC  
Nicole M. Bhave, MD, FACC  
Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC  
Gregory J. Dehmer, MD, MACC

Chayakrit Krittanawong, MD  
Dharam J. Kumbhani, MD, SM, FACC  
Javier A. Sala-Mercado, MD, PhD  
David E. Winchester, MD, MS, FACC  
Megan Coylewright, MD, MPH, FACC, *miembro de oficio*

Este documento fue aprobado por el Comité de Aprobación de Políticas Clínicas del *American College of Cardiology* en febrero de 2022.

El *American College of Cardiology* solicita que este documento se cite de la siguiente forma: Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, Baggish AL, Bozkurt B, Cornwell WK III, Harmon KG, Kim JH, Lala A, Levine BD, Martinez MW, Onuma O, Phelan D, Puntmann VO, Rajpal S, Taub PR, Verma AK. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717–1756.

Separatas: Puede accederse a este documento en las páginas web de *American College of Cardiology* ([www.acc.org](http://www.acc.org)). Para solicitar separatas de este documento, contacte con Elsevier Inc. Reprint Department mediante fax (212) 633-3820 o correo electrónico ([reprints@elsevier.com](mailto:reprints@elsevier.com)).

Permisos: No se permite la realización de copias múltiples, modificaciones, cambios, añadidos y/o distribución de este documento sin el permiso expreso del *American College of Cardiology*. Las solicitudes pueden realizarse online a través de la página de Elsevier (<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>).

## ÍNDICE

<b>PREFACIO</b> .....	<b>64</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>64</b>
<b>2. MÉTODOS</b> .....	<b>65</b>
<b>2.1. Antecedentes</b> .....	65
<b>2.2. Proceso</b> .....	65
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>66</b>
<b>3.1. Alcance del documento</b> .....	66
Figura 1. Alcance de la vía de decisión por consenso de expertos sobre las secuelas cardiovasculares de la COVID-19 en los adultos .....	65
3.1.1. Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas ..	66
3.1.2. Secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 .....	66
3.1.3. Reanudación de la actividad física .....	66
<b>4. SUPUESTOS Y DEFINICIONES</b> .....	<b>66</b>
<b>5. RESUMEN GRÁFICO DE LA VÍA DE DECISIÓN</b> ..	<b>67</b>
Figura 2. Marco de referencia para la evaluación y el manejo de las secuelas cardiovasculares de la COVID-19 en los adultos .....	67
<b>6. DESCRIPCIÓN DE LA VÍA DE DECISIÓN</b> .....	<b>68</b>
<b>6.1. Apartado 1: Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas</b> .....	68
6.1.1. Descripción general .....	68
6.1.2. Definiciones y forma de presentación clínica ..	68
6.1.3. Epidemiología .....	69
6.1.4. Mecanismos .....	70
6.1.5. Evaluación .....	71
6.1.6. Tratamiento .....	71
Figura 3. Evaluación y manejo de los pacientes con sospecha de miocarditis o afectación miocárdica ..	72
6.1.7. Miocarditis postvacunación .....	73
Figura 4. Relación beneficio-riesgo favorable de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 en las personas de máximo riesgo de miocarditis postvacunación .....	75
6.1.8. Perspectivas futuras .....	76
<b>6.2. Apartado 2: Secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2</b> .....	76
6.2.1. Descripción general .....	76
6.2.2. Definición .....	76
Figura 5. Síntomas de las SPAC y posibles mecanismos .....	77
6.2.3. Marco de referencia .....	78
6.2.4. Epidemiología .....	79
6.2.5. Mecanismos .....	80
Figura 6. Espiral descendente de la pérdida de la forma física: un posible mecanismo de la intolerancia al ejercicio y la taquicardia excesiva en la COVID-19 .....	81
6.2.6. Evaluación .....	82
Figura 7. Evaluación de los síntomas cardiovasculares que sugieren la presencia de SPAC .....	83
6.2.7. Tratamiento .....	84
Figura 8. Ejemplo de prescripción de terapia de ejercicio en posición recostada .....	85
6.2.8. Perspectivas futuras .....	86
<b>6.3. Apartado 3: Reanudación de la actividad física</b> ..	<b>86</b>
6.3.1. Descripción general .....	86
6.3.2. Epidemiología .....	87
6.3.3. Serie de casos .....	87
6.3.4. Registros .....	87
6.3.5. Limitaciones del examen de detección sistemática con RMC .....	87
6.3.6. Evaluación y tratamiento .....	89
6.3.7. Reanudación del ejercicio y entrenamiento deportivo .....	90
Figura 9. Evaluación del paciente deportista convaleciente de COVID-19 y orientación sobre la RAF y/o el entrenamiento intenso .....	90
6.3.8. Antecedentes remotos de COVID-19 .....	91
6.3.9. Examen de detección sistemática de anomalías inespecíficas y aisladas .....	92
6.3.10. Miocarditis y restricciones en el entrenamiento de ejercicio .....	92
6.3.11. SPAC y reanudación del ejercicio .....	92
6.3.12. Perspectivas futuras .....	92
<b>7. CONSECUENCIAS DE LA VÍA DE DECISIÓN</b> ..	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>94</b>
<b>APÉNDICE 1</b>	
<b>Relaciones de los autores con la industria y con otras entidades (relevantes)</b> .....	100
<b>APÉNDICE 2</b>	
<b>Relaciones de los revisores con la industria y con otras entidades</b> .....	102
<b>APÉNDICE 3</b>	
<b>Abreviaturas</b> .....	104

## PREFACIO

El *American College of Cardiology* (ACC) tiene un largo historial de elaboración de documentos (por ejemplo, vías de decisión, declaraciones de política sanitaria, criterios de uso apropiado) para proporcionar a sus miembros orientación sobre temas tanto clínicos como no clínicos de interés para la asistencia cardiovascular. En la mayor parte de las circunstancias, estos documentos se han redactado para complementar las guías de práctica clínica y para informar a los clínicos sobre ámbitos en los que la evidencia puede ser nueva y cambiante o en los que los datos disponibles pueden ser más limitados. A pesar de ello, siguen existiendo numerosas lagunas, y ello pone de manifiesto la necesidad de contar con procesos más ágiles y eficientes para aplicar las mejores prácticas al servicio de una mejor asistencia de los pacientes.

Un aspecto central del plan estratégico del ACC es la generación de «conocimientos aplicables», un concepto que hace hincapié en que la información clínica sea más fácil de utilizar, compartir, integrar y actualizar. Para ello, el ACC ha pasado de elaborar documentos aislados a desarrollar «conjuntos de soluciones» integradas. Los conjuntos de soluciones son grupos de actividades, políticas, aplicaciones para móviles, apoyo para la toma de decisiones y otras herramientas necesarias, todas ellas estrechamente relacionadas, para transformar la asistencia y/o mejorar la salud cardíaca. Los conjuntos de soluciones abordan cuestiones clave a las que se enfrentan los equipos asistenciales e intentan ofrecer orientaciones prácticas para su aplicación en el punto de atención. Utilizan tanto métodos establecidos como nuevos métodos emergentes para difundir información sobre las afecciones cardiovasculares y su manejo. El éxito de los conjuntos de soluciones se basa fundamentalmente en su capacidad de tener una repercusión mensurable en la prestación de la asistencia. Dado que los conjuntos de soluciones reflejan la evidencia actual y las lagunas existentes en la asistencia, el contenido asociado se irá perfeccionando a lo largo del tiempo con objeto de que se corresponda lo mejor posible con la evidencia de la que se vaya disponiendo y con las necesidades de los miembros.

Las vías de decisión por consenso de expertos (ECDP) constituyen un componente clave de los conjuntos de soluciones. La metodología de los ECDP se basa en reunir a un grupo de expertos clínicos para elaborar contenidos que aborden las cuestiones clave a las que se enfrentan nuestros miembros en una serie de temas clínicos de gran interés<sup>1</sup>. Estos contenidos se utilizan para informar la elaboración de diversas herramientas que aceleran el uso en tiempo real de la política clínica en el punto de atención. No pretenden ofrecer una única respuesta correcta, sino que animan a los médicos a plantearse preguntas y a tener en cuenta factores importantes a la hora de definir

los planes de tratamiento para sus pacientes. Siempre que se considere oportuno, los ECDP intentan proporcionar una articulación unificada de las guías de práctica clínica, los criterios de uso apropiado y otras políticas clínicas del ACC relacionadas. En algunos casos, los temas abordados se tratarán en posteriores guías de práctica clínica a medida que evolucione la base de evidencias disponibles. En otros casos, constituirán políticas independientes.

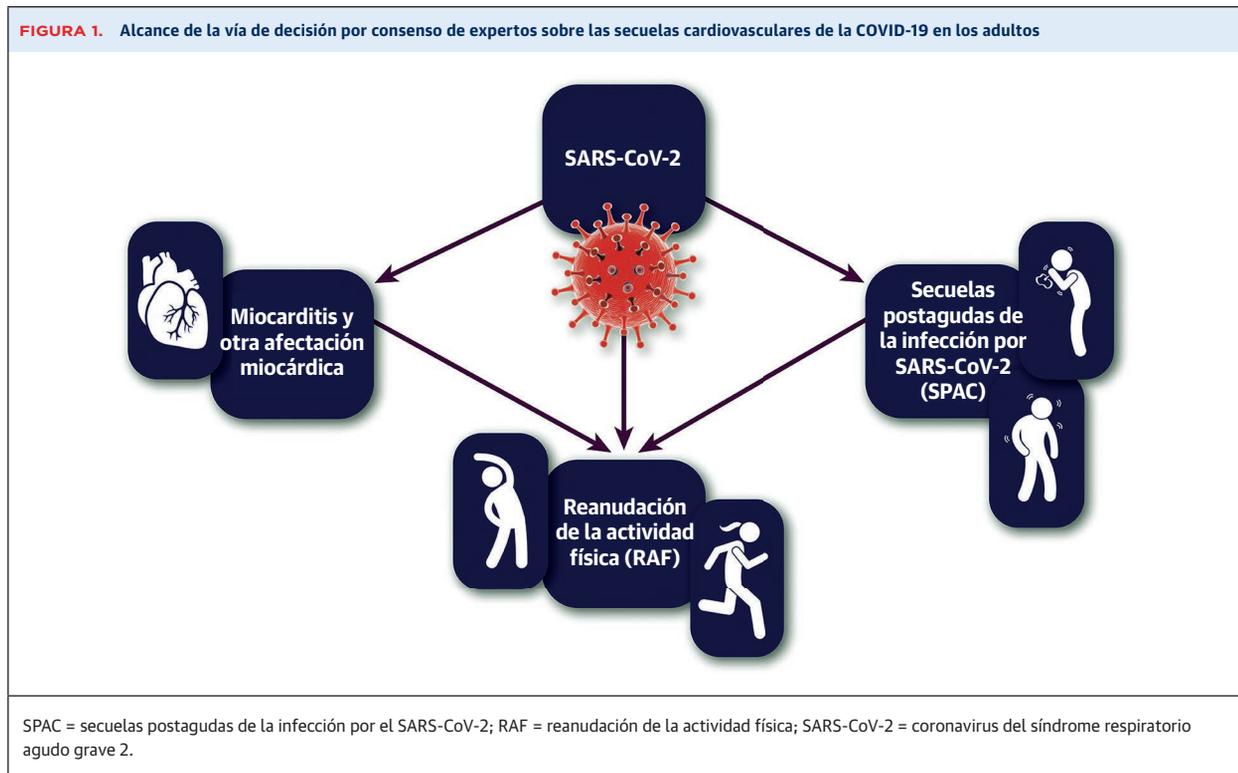
*Ty J. Gluckman, MD, MHA, FACC*  
*Presidente, Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones del ACC*

## 1. INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) ha tenido un impacto sin precedentes en todo el mundo. Solo en los Estados Unidos se han notificado más de 78 millones de casos, con más de 948.000 muertes atribuidas directamente a la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) en el momento de redactar este ECDP<sup>2</sup>. En los pacientes hospitalizados por COVID-19, se han notificado diversas anomalías en las pruebas cardíacas (por ejemplo, anomalías electrocardiográficas, elevación de biomarcadores cardíacos)<sup>3-5</sup> y una amplia gama de complicaciones cardiovasculares (por ejemplo, lesión miocárdica, trombosis, arritmia)<sup>4-7</sup>.

En algunos pacientes con infección por el SARS-CoV-2, los síntomas cardíacos (por ejemplo, dolor torácico, dificultad para respirar, fatiga y palpitaciones) persisten durante meses después de la enfermedad inicial<sup>8,9</sup>. También se han observado signos analíticos y una lesión y afectación del miocardio tanto en individuos sintomáticos como en personas asintomáticas<sup>4, 10, 11</sup>, así como después de la administración de la vacuna de ARNm contra COVID-19<sup>12</sup>. Para los médicos que tratan a estas personas, hay un número creciente de preguntas relativas a la evaluación y el tratamiento de estas afecciones, así como a la reanudación segura de la actividad física.

Con objeto de ayudar a recopilar más información, el ACC celebró de forma virtual en mayo de 2021 una mesa redonda interna sobre el corazón (*Heart House Roundtable*), que reunió a expertos de las siguientes áreas: 1) miocarditis; 2) secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2 (SPAC); y 3) cardiología del deporte. Este ECDP constituye un resultado clave de esa reunión y pretende ser un recurso útil para los médicos que atienden a estos pacientes, principalmente en el ámbito ambulatorio. Más concretamente, este documento trata de responder a las preguntas más frecuentes sobre la atención de los adultos (de edad  $\geq 18$  años) con síntomas cardíacos (por ejemplo, dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope) tras la infección por el SARS-CoV-2. A falta de datos sólidos procedentes de ensayos clínicos, su objeti-



vo es proporcionar una orientación práctica relativa a la evaluación y el manejo.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. Antecedentes

El 26 de mayo de 2021, se convocó la Mesa Redonda de Enigmas Cardiovasculares en la Era de la COVID-19 del ACC para reunir a clínicos expertos junto con un amplio conjunto de partes interesadas, como representantes de grupos de defensa del paciente, sociedades profesionales y expertos en contenidos, para abordar cuestiones candentes a las que tienen que enfrentarse los médicos cardiovasculares que atienden a personas con COVID-19. Los participantes en esta mesa redonda interna cardíaca del ACC identificaron la necesidad de una orientación consensuada por expertos respecto a la evaluación y el manejo de los pacientes con síntomas cardíacos persistentes, así como sobre la reanudación de la actividad física después de la infección por el SARS-CoV-2.

### 2.2. Proceso

La orientación aportada por este documento se basó en la evidencia científica presentada y en las opiniones de expertos consideradas durante la mesa redonda interna cardíaca, con un examen y una deliberación adicionales del comité de redacción. Aunque durante la reunión de la mesa redonda se comentaron los enfoques prácticos y las

lagunas del conocimiento existentes, este documento constituye un trabajo puntual e independiente que tiene como objetivo específico abordar algunas de las cuestiones más comunes que se plantearon. El trabajo del comité de redacción fue respaldado exclusivamente por el ACC, sin ningún apoyo comercial. Los miembros del comité de redacción dedicaron a ello su tiempo de forma voluntaria. Las reuniones del comité de redacción fueron confidenciales y asistieron a ellas únicamente los miembros del comité y el personal de la sociedad.

El ACC y el Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones reconocen la importancia de evitar toda relación real o percibida con la industria (RcI) u otras entidades que pudiera afectar a las políticas clínicas. El ACC mantiene una base de datos que rastrea todas las relaciones pertinentes de los miembros del ACC y las personas que participan en las actividades del ACC, incluidas las que intervinieron en la elaboración de los ECDP. Los ECDP siguen la política de RcI del ACC para determinar lo que constituye una relación relevante, junto con un veto adicional del Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones.

Los grupos de redacción de ECDP deben ser presididos o copresididos por una persona que no tenga ninguna RcI relevante. Aunque los vicepresidentes y los miembros del grupo de redacción pueden tener RcI relevantes, deben constituir menos de un 50% del grupo de redacción. Pueden consultarse en los apéndices 1 y 2 las declaraciones relevantes del grupo de redacción y las de-

claraciones completas de los revisores externos. Con objeto de asegurar una transparencia completa, en un apéndice del Suplemento se presenta una lista completa de la información de las declaraciones del grupo de redacción, incluidas las relaciones no relevantes respecto al presente documento. A los miembros del grupo de redacción se les desaconseja que inicien RCI relevantes durante el proceso de redacción.

### 3. JUSTIFICACIÓN

#### 3.1. Alcance del documento

Partiendo del reconocimiento de que la COVID-19 puede tener repercusiones a corto y a largo plazo en muchos sistemas del organismo, las recomendaciones hechas en esta ECDP se limitan a algunas de las secuelas cardiovasculares más frecuentes en los adultos. La evaluación de los síntomas cardiovasculares después de la infección por el SARS-CoV-2 es imprescindible, y este documento se centra en los trastornos que los médicos deben esforzarse por diagnosticar y tratar (miocarditis y SPAC) al tiempo que aporta una orientación respecto a la reanudación de la actividad física (RAF) (véase la figura 1). Las recomendaciones que se hacen en esta ECDP van destinadas a una población amplia y no seleccionada; es posible que sean necesarios enfoques individualizados para poblaciones específicas (por ejemplo las mujeres embarazadas, las personas con cardiopatías congénitas del adulto, las personas con una insuficiencia cardíaca preexistente)<sup>13</sup>. Por último, aunque existen otras secuelas cardiovasculares con la COVID-19 (por ejemplo, trombosis), no se abordan en este ECDP.

##### 3.1.1. Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas

Se ha observado que la miocarditis es una complicación rara, pero grave, de la infección por el SARS-CoV-2 así como de la administración de vacunas de ARNm contra la COVID-19. Se han detectado también otras anomalías miocárdicas en las imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC), incluso en ausencia de síntomas cardíacos. En este apartado examinamos los posibles mecanismos subyacentes en este trastorno y los enfoques preferidos para su evaluación y manejo.

##### 3.1.2. Secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2

Las SPAC engloban toda una constelación de síntomas que surgen o persisten semanas o meses después de la recuperación de la COVID-19<sup>14, 15</sup>. Aunque la evidencia utilizada para orientar la asistencia de estos pacientes continúa evolucionando, se hace necesario elaborar una taxonomía común y métodos de asistencia que puedan irse actualizando de forma iterativa a medida que aparezcan nuevos datos. En este apartado segmentamos a los pacientes con SPAC en 2 grupos: los pacientes con una enfermedad cardiovascular discernible (SPAC-enferme-

dad cardiovascular [ECV]) y los pacientes con resultados de pruebas que son normales o no permiten explicar por completo los síntomas descritos (SPAC-síndrome cardiovascular [SCV]); y se presentan abordajes centrados en el paciente para su evaluación y manejo.

##### 3.1.3. Reanudación de la actividad física

Al inicio de la pandemia, las descripciones de una lesión miocárdica importante en pacientes hospitalizados por COVID-19 planteó la preocupación acerca de los riesgos que suponía para los deportistas como parte de la RAF después de una infección por SARS-CoV-2. Posteriormente se ha definido con mayor detalle la prevalencia de la miocarditis clínica, la afectación del miocardio y la lesión miocárdica en los deportistas. Los grandes estudios de observación han ayudado también a definir la utilidad y los inconvenientes de diferentes estrategias diagnósticas. En este apartado examinamos la recopilación de datos, actualizamos las recomendaciones para la RAF y resaltamos las áreas de interés para la futura investigación.

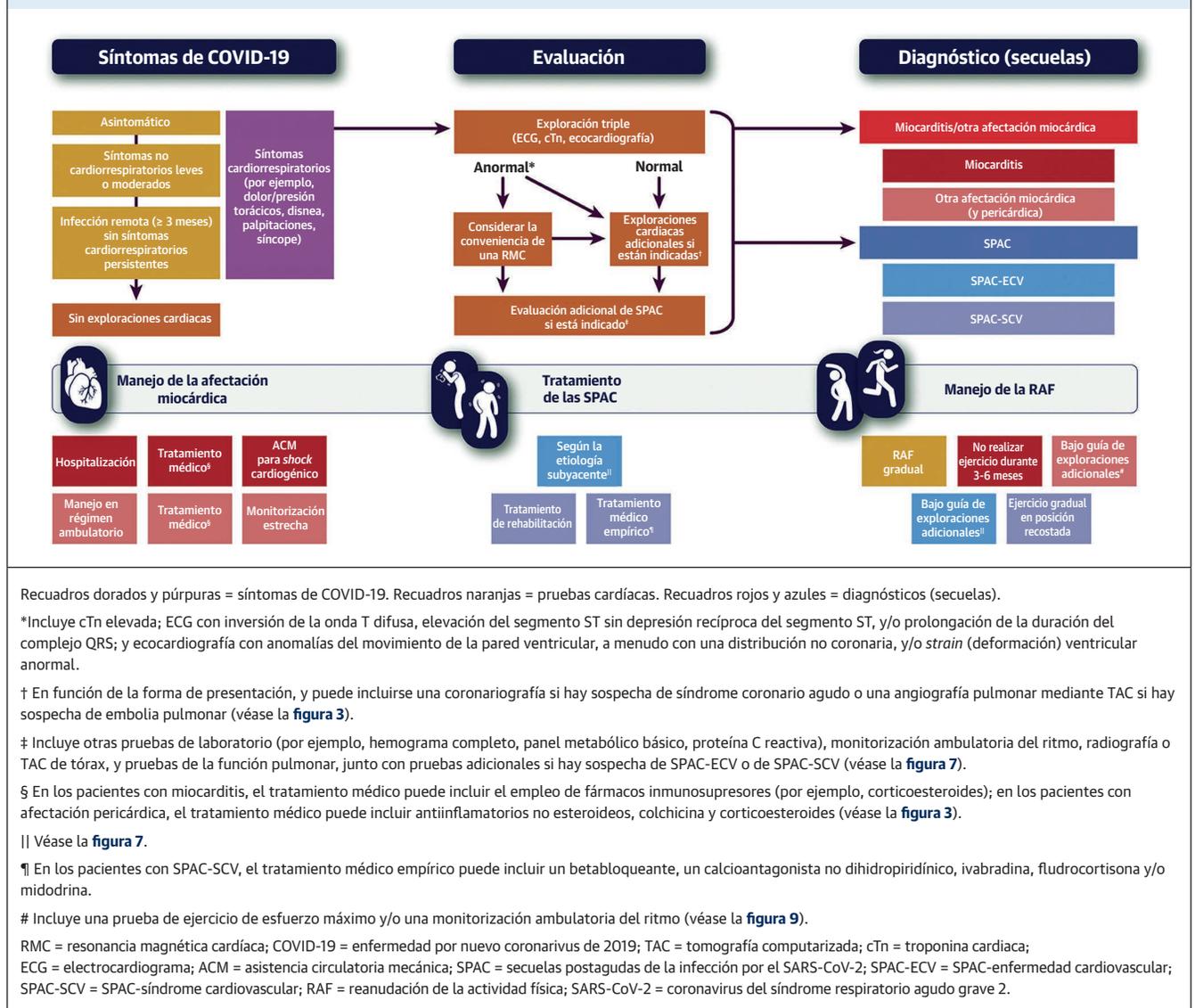
### 4. SUPUESTOS Y DEFINICIONES

Con objeto de limitar la falta de coherencia en la interpretación y de elaborar una orientación que sea complementaria para la terminología actual, el comité de redacción consideró definiciones y supuestos específicos a la hora de elaborar las recomendaciones de consenso:

#### 1. Espectro clínico de la infección por el SARS-CoV-2<sup>16</sup>:

- 1.1. *Asintomático (o presintomático)*: Persona en la que las pruebas dan un resultado positivo para infección por el SARS-CoV-2, pero que no presenta síntomas compatibles con la COVID-19;
- 1.2. *Enfermedad leve*: Persona que presenta signos o síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta y malestar), sin disnea ni anomalías en las exploraciones de imagen del tórax;
- 1.3. *Enfermedad moderada*: Persona que presenta una enfermedad de vías respiratorias bajas (por ejemplo, neumonía) con una saturación de oxígeno  $\geq$  94% respirando aire ambiental al nivel del mar;
- 1.4. *Enfermedad grave*: Persona que presenta una enfermedad de vías respiratorias bajas con una saturación de oxígeno  $<$  94% respirando aire ambiental al nivel del mar, un cociente de presión parcial de oxígeno arterial respecto a la fracción de oxígeno inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $<$  300 mm Hg, una frecuencia respiratoria  $>$  30 respiraciones por minuto o infiltrados que afectan a  $>$  50% de los campos pulmonares en las exploraciones de imagen del tórax;
- 1.5. *Enfermedad crítica*: Persona que presenta una enfermedad de vías respiratorias bajas con insuficiencia respiratoria, *shock séptico* y/o disfunción de múltiples órganos.

**FIGURA 2. Marco de referencia para la evaluación y el manejo de las secuelas cardiovasculares de la COVID-19 en los adultos**



- Miocarditis:** Trastorno definido por la presencia de síntomas cardíacos (por ejemplo, dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope), una troponina cardíaca (cTn) elevada y anomalías electrocardiográficas, ecocardiográficas, de la RMC y/o histopatológicas en la biopsia y en la evaluación postmórtem sin que haya una enfermedad coronaria con limitación del flujo.
- Afectación miocárdica:** Trastorno definido por un miocardio anormal que se manifiesta por signos electrocardiográficos, ecocardiográficos, de RMC y/o histopatológicos, con o sin síntomas y con o sin una elevación de la cTn.
- Lesión miocárdica:** Trastorno definido por un nivel de cTn superior al límite de referencia superior correspondiente al percentil 99<sup>17</sup>.

- SPAC:** Trastorno definido por una constelación de síntomas que aparecen o persisten después de la recuperación de la COVID-19, generalmente de una duración de 4-12 semanas o más.
- Deportista:** Persona que da gran importancia al entrenamiento de ejercicio, la competición y los logros deportivos, participando en ello dentro de un margen de edad que va del deportista joven (edad < 18 años) al deportista consolidado (edad > 35 años).

## 5. RESUMEN GRÁFICO DE LA VÍA DE DECISIÓN

En la **figura 2** se presenta un marco de referencia para la evaluación de los síntomas cardiovasculares después de la infección por el SARS-CoV-2 y para el manejo de la miocarditis/otra afectación miocárdica, las SPAC y la RAF.

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA VÍA DE DECISIÓN

### 6.1. Apartado 1: Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas

#### 6.1.1. Descripción general

La infección por el SARS-CoV-2 y las complicaciones de la administración de vacunas de ARNm contra la COVID-19 han hecho que se centre la atención en la miocarditis (y la pericarditis) durante la pandemia de COVID-19. Las presentaciones de casos iniciales de miocarditis fulminante, combinadas con los aumentos observados con frecuencia de la cTn en los pacientes hospitalizados por COVID-19 llevaron a una preocupación inicial por la posibilidad de que la afectación del miocardio fuera frecuente<sup>3</sup>. Aunque los casos de miocarditis grave tanto con la infección vírica como con la vacunación continúan siendo relativamente raros, el hecho es que existen, y han complicado los esfuerzos de vacunación<sup>18</sup>. Al mismo tiempo, se han descrito diversas anomalías observadas en la RMC (y en la tomografía de emisión de positrones [PET]) en las personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas cardíacos<sup>11, 19</sup>. Consideradas en conjunto, estas observaciones dificultan nuestra comprensión de la afectación del miocardio (y el pericardio) por el virus<sup>20-25</sup> y plantean dudas acerca de las consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la pandemia.

La definición y el enfoque del diagnóstico de la miocarditis después de la infección por el SARS-CoV-2 continúan evolucionando y reflejan los avances que se producen en las exploraciones diagnósticas (en especial la RMC) y la mejora de nuestro conocimiento sobre su inmunopatogenia. Las definiciones más antiguas basadas en las características anatomopatológicas (por ejemplo, criterios de Dallas y criterios inmunohistológicos)<sup>26</sup> se basaron históricamente en los resultados histopatológicos anormales en la biopsia endomiocárdica, con la presencia de necrosis miocitaria e infiltrados inflamatorios en el miocardio, de origen no isquémico<sup>27</sup>. Las definiciones posteriores han incorporado el uso de la cTn elevada y de las anomalías en la RMC y en la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) para caracterizar y diagnosticar la miocarditis en ausencia de biopsia endomiocárdica (por ejemplo, criterios de Lake Louise)<sup>28-30</sup>. Sin embargo, es importante señalar que existen numerosas ambigüedades en este enfoque, motivadas, en parte, por las observaciones discrepantes y las prácticas diferentes en la RMC, así como por la falta de una definición clínica estandarizada de la miocarditis<sup>31</sup>. La falta de métodos uniformes para la evaluación no invasiva de esos pacientes limita aún más la comparación de los métodos diagnósticos y ha supuesto un obstáculo para la determinación de rangos de valores normales y de umbrales pronósticos que puedan usarse para informar los pasos posteriores del

manejo de esos pacientes<sup>31</sup>. Además, las definiciones existentes de la miocarditis se elaboraron en modelos de inflamación producida por virus con áreas focales de necrosis (miocarditis de tipo infarto); en cambio, los procesos miocárdicos que subyacen en la COVID-19 parecen ser más heterogéneos y difusos.

La lesión miocárdica que se produce en la COVID-19 ha sido ampliamente descrita, con tasas que varían ampliamente según cuál sea la población estudiada<sup>4</sup>. Las causas subyacentes son numerosas e incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la miocarditis<sup>22</sup>, el síndrome coronario agudo (infarto de miocardio tipo 1)<sup>17</sup>, la isquemia por demanda (infarto de miocardio tipo 2)<sup>25, 32-35</sup>, el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-N) y el síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (SIM-A)<sup>20, 21, 24</sup>, la miocardiopatía takotsubo/de estrés<sup>36, 37</sup>, la tormenta de citocinas<sup>34</sup>, el *cor pulmonale* agudo debido a émbolos macropulmonares o micropulmonares<sup>23, 25</sup>, la lesión miocárdica debida a trastornos como una insuficiencia cardíaca preexistente<sup>38-41</sup> y la infección vírica aguda que desenmascara una cardiopatía subclínica<sup>38</sup>. Dado que es posible que coexistan 1 o varias de estas etiologías, a veces puede ser difícil identificar una causa subyacente específica.

Teniendo en cuenta el amplio espectro de la posible afectación que puede observarse en el miocardio con la COVID-19, hemos optado por centrarnos en la miocarditis y otras formas de afectación cardíaca. En los pacientes con una lesión miocárdica no relacionada con estos trastornos (que se da la mayor parte de las veces en personas hospitalizadas por COVID-19), debe aplicarse un plan de evaluación y manejo dirigidos basado en la sospecha de causa subyacente<sup>4, 42</sup>.

#### 6.1.2. Definiciones y forma de presentación clínica

En el texto que sigue se utilizan diversos términos y definiciones asociadas, y se resalta el espectro de las anomalías miocárdicas que pueden observarse en la COVID-19.

**Miocarditis:** Este trastorno se define por la presencia de 1) síntomas cardíacos (por ejemplo, dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope); 2) una elevación de la cTn; y 3) anomalías electrocardiográficas (por ejemplo, inversión de onda T difusa, elevación del segmento ST sin depresión recíproca del segmento ST, prolongación de la duración del complejo QRS), anomalías ecocardiográficas (por ejemplo, anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo [VI], que se observan a menudo con una distribución no coronaria), anomalías de la RMC (por ejemplo, patrón de realce tardío de gadolinio [RTG] no isquémico con tiempos de relajación T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> nativos prolongados) y/o signos histopatológicos en la biopsia o en el examen postmórtem (por ejemplo, infiltrados miocárdicos inflamatorios asociados a degeneración y necrosis miocitarias) en ausencia de una enfermedad coronaria

epicárdica con limitación del flujo. Se subclasifica en niveles de certidumbre (posible, probable y definitiva) en función del número de características presentes.

- **Miocarditis posible:** Esto incluye a las personas con: 1) síntomas cardíacos; 2) una elevación de la cTn; y 3) anomalías electrocardiográficas y/o ecocardiográficas pero con a) ausencia de miocarditis aguda en la biopsia endomiocárdica o la RMC o b) circunstancias en las que no se puede realizar ni la biopsia ni la RMC. A poder ser, debería haberse descartado la presencia de una enfermedad coronaria con limitación del flujo en los varones de edad superior a 50 años y en las mujeres de más de 55 años.
- **Miocarditis probable:** Este trastorno se define por todas las características de la miocarditis posible, pero la RMC y/o la biopsia de seguimiento realizadas en un plazo de 6 meses tras la infección por el SARS-CoV-2 muestran anomalías compatibles con una miocarditis previa.
- **Miocarditis definitiva:** Este trastorno se define por todas las características de la miocarditis posible, pero la RMC y/o la biopsia realizadas en el momento de la infección por el SARS-CoV-2 muestran anomalías compatibles con una miocarditis activa.

**Afectación miocárdica:** Con el empleo de este término más amplio se pretende incluir las anomalías miocárdicas cuya aparición se observa en el contexto de una infección por el SARS-CoV-2 y que no cumplen los criterios de una miocarditis posible, probable ni definitiva. Es importante señalar que las personas afectadas pueden tener o no síntomas cardíacos y que puede haber una amplia variedad de formas de presentación, que van desde las personas asintomáticas (por ejemplo, deportista en los que se realiza un examen de detección sistemática mediante RMC)<sup>43</sup>, a los pacientes evaluados en la autopsia<sup>44,45</sup>.

**Lesión miocárdica:** Este trastorno se define por un nivel de cTn (preferiblemente con el empleo de un análisis de alta sensibilidad) situado por encima del límite de referencia superior correspondiente al percentil 99<sup>17</sup>. Puede estar relacionado con mecanismos muy diversos, que van de la isquemia por demanda a la tormenta de citocinas. Sea cual sea su etiología, la lesión miocárdica en la COVID-19 comporta un peor pronóstico.

### Síntomas

La fiebre, la disnea, la tos y el dolor torácico están entre los síntomas más frecuentes observados en la miocarditis en la COVID-19<sup>46</sup>. Otros síntomas adicionales son otros tipos de molestias torácicas, la fatiga tras el ejercicio, las palpitaciones y el síncope<sup>47</sup>. Aunque los síntomas pueden resolverse en un plazo de 3 meses tras el diagnóstico inicial, se ha descrito también la persistencia de los síntomas durante más de 12 meses<sup>48</sup>.

### Gravedad

Para facilitar la definición de la gravedad de la miocarditis deben utilizarse la sintomatología y la hemodinámica. Aunque se ha clasificado históricamente como asintomática, leve, moderada y fulminante<sup>49</sup>, la evaluación puede realizarse alternativamente con una escala sintomática de 4 grados para el dolor torácico<sup>50</sup>, la disnea<sup>51</sup> y el estado funcional<sup>52</sup>. Es importante señalar que la gravedad de los síntomas no muestra una correlación especialmente buena con la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), ni con los niveles de cTn, péptidos natriuréticos o proteína C reactiva. Los signos clásicos en la RMC consisten en aumento de la señal de T<sub>1</sub> (fibrosis o inflamación) y T<sub>2</sub> (inflamación o edema) nativas, junto con un RTG no isquémico.

Aunque la miocarditis fulminante con *shock* cardiogénico puede producirse en la COVID-19<sup>53-55</sup>, puede haber también un *shock* distributivo debido a sepsis y/o a un estado hiperinflamatorio. En una revisión sistemática de 41 casos de miocarditis asociada a la COVID-19, el *shock* cardiogénico y el *shock* distributivo se observaron en un 27% y 12% de los pacientes, respectivamente<sup>46</sup>. Es de destacar que estas tasas son superiores a las observadas en la miocarditis vírica no relacionada con la COVID-19<sup>56</sup>.

### 6.1.3. Epidemiología

#### Incidencia y prevalencia

Históricamente, la infección vírica se ha considerado la causa más frecuente de miocarditis. La prevalencia descrita es variable y se ha estimado en entre 10 y 106 casos por 100.000 personas a nivel mundial, con una incidencia anual de 1,8 millones<sup>57</sup>. Con la COVID-19, la incidencia real de la miocarditis ha resultado difícil de determinar debido a las definiciones ambiguas, la evaluación de poblaciones no representativas y la falta de una obtención sistemática de los datos. Aunque en un reciente estudio de base poblacional de adultos jóvenes (edad < 20 años) de 48 organizaciones de asistencia gestionada de Estados Unidos se estimó que la incidencia de miocarditis asociada a la COVID-19 era de alrededor de 450 por millón<sup>22</sup>, los estudios prospectivos y retrospectivos de pacientes hospitalizados, los datos de autopsia y las RMC sugieren que la incidencia global es más elevada. Por fortuna, la miocarditis fulminante parece ser bastante rara<sup>53-55</sup>.

Los datos ecocardiográficos de estudios transversales, prospectivos, de pacientes hospitalizados por COVID-19 sugieren que la disfunción miocárdica puede estar presente en hasta un 40% de los casos<sup>58,59</sup>. Pueden ir desde una *strain* (deformación) ventricular anormal hasta una disfunción sistólica ventricular derecha e izquierda manifiesta<sup>60</sup>. Aunque esta última puede ser global, las anomalías del movimiento de la pared que se dan en la miocarditis son clásicamente segmentarias y con una distribución no coronaria. También puede observarse un derrame pericár-

dico con engrosamiento del pericardio (especialmente en casos de miopericarditis); sin embargo, los datos relativos a su frecuencia y el grado de solapamiento con la miocarditis son limitados<sup>61</sup>. En determinados estudios, estos signos ecocardiográficos se han correlacionado con los niveles de cTn<sup>10</sup> y con el riesgo de mortalidad<sup>59, 62</sup>. Sin embargo, los mecanismos subyacentes en esta relación (por ejemplo, miocarditis, isquemia de demanda, miocardiopatía de estrés, sobrecarga de presión ventricular derecha) no siempre se han definido con claridad.

La RMC es la modalidad de diagnóstico por la imagen más sensible para identificar la afectación del miocardio (y del pericardio). Se ha usado en varios estudios para evaluar a personas con COVID-19 sintomáticas y asintomáticas, tanto en un contexto hospitalario como ambulatoriamente. En un estudio de 100 pacientes (33% hospitalizados) en los que se realizaron exploraciones de imagen tras una mediana de 71 días después de dar un resultado positivo para COVID-19, se observó un RTG no isquémico en el 20% y una prolongación de los tiempos de relajación de T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> nativos en un 73% y un 60% de los pacientes, respectivamente<sup>11</sup>. Se han observado resultados similares en otros estudios de RMC, con un grado variable de RTG y anomalías de mapeo en los pacientes convalecientes tras la COVID-19<sup>19, 63-67</sup>. Cuando el examen se realizó en deportistas como parte de un protocolo de selección para la RAF, se observaron diversas anomalías, con un 0,6%-3% de los participantes que cumplían los criterios de Lake Louise modificados para la miocarditis clínica<sup>43, 68, 69</sup>. La variabilidad en los signos observados en la RMC refleja probablemente las diferencias existentes en las poblaciones estudiadas, el momento de obtención en relación con el inicio de la infección y los protocolos de obtención de imagen e interpretación específicos utilizados. No obstante, es probable que el SIM-N constituya un subgrupo importante, y hay series de casos limitadas que muestran unas tasas muy diversas de anomalías de las exploraciones de imagen que sugieren una miocarditis (0%-51%)<sup>20, 21, 70-72</sup>.

Los resultados de las autopsias realizadas en pacientes con COVID-19 han sido también diversos. En un estudio de 277 autopsias cardíacas de 22 estudios, se identificó una miocarditis clásica en un 7,2% de los pacientes, la presencia de infiltrados inflamatorios sin miocarditis en un 12,6%, una isquemia unicelular en un 13,7% y un infarto agudo de miocardio en un 4,7%<sup>25</sup>. Se identificó como mínimo una anomalía histopatológica (por ejemplo, trombo macrovascular o microvascular, inflamación o megacariocitos intraluminales) en un 47,8% de los casos. Considerados en conjunto, estos datos sugieren que, si bien la miocarditis fulminante como causa de muerte es rara (utilizando criterios histopatológicos históricos), la inflamación y/o lesión cardíaca inespecífica no lo es.

## Factores de riesgo

La identificación de los factores de riesgo para la miocarditis en la COVID-19 continúa siendo un campo de intensa investigación. En general, la miocarditis vírica no relacionada con el SARS-CoV-2 es más frecuente en los varones. Aunque se ha observado un patrón similar en los pacientes con COVID-19, no puede descartarse la posibilidad de un sesgo de selección. Sin embargo, en una revisión amplia de 38 pacientes con miocarditis asociada a una infección por el SARS-CoV-2, 26 (68%) fueron varones<sup>54</sup>. El predominio del sexo masculino se ha observado también en estudios de la miocarditis en deportistas<sup>43, 68, 73, 74</sup>, en el SIM-N<sup>20, 21, 70-72</sup> y en la miocarditis tras la administración de la vacuna contra la COVID-19<sup>12</sup>. Comparativamente, hay un mayor número de factores de riesgo para la lesión miocárdica en la COVID-19, como la edad avanzada, el sexo masculino, la enfermedad cardiovascular subyacente, la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión, la inmunosupresión y la enfermedad sistémica grave<sup>33-35</sup>.

### 6.1.4. Mecanismos

La miocarditis inducida por virus se ha definido históricamente mediante tres fases: exposición vírica activa con una respuesta de inmunidad innata (< 1 semana); activación de una respuesta inmunitaria adquirida con liberación de citocinas y quimiocinas (1-4 semanas); y progresión de la enfermedad con eliminación del virus y aparición de fibrosis, remodelado y miocardiopatía (> 4 semanas)<sup>75, 76</sup>. Aunque los casos de miocarditis después de la infección por el SARS-CoV-2 son raros, siguen en gran parte este patrón, con un período de tiempo de días a semanas entre la infección vírica y el inicio de la miocarditis. En algunos pacientes con miocarditis, puede observarse una elevación de la cTn y la aparición de anomalías en la RMC de forma temprana tras la infección; sin embargo, es mucho más frecuente que transcurra un período de tiempo hasta la aparición de los síntomas cardíacos, la elevación de los biomarcadores cardíacos y las anomalías en las exploraciones de imagen cardíacas. Debido a las diferencias existentes en la forma en la que se evalúa a los pacientes y los distintos umbrales de sensibilidad de los diferentes métodos de diagnóstico por la imagen, la incidencia exacta de la miocarditis en la COVID-19 continúa sin estar clara.

Los investigadores han propuesto varios mecanismos a través de los cuales el SARS-CoV-2 podría contribuir a producir la miocarditis y otras formas de afectación miocárdica, como son la invasión vírica directa, las respuestas inflamatorias o inmunitarias del huésped y la angiopatía microvascular. Están apareciendo datos que indican que se produce una respuesta inmunitaria mal adaptada del huésped, con activación excesiva de las vías de inmunidad innata, elevaciones de las citocinas proin-

flamatorias, alteración de la regulación de la inflamación de los trombos, microangiopatía trombótica, disfunción endotelial e incluso una simulación molecular<sup>77-80</sup>. Otras hipótesis respecto a posibles mecanismos contribuyentes son las de la isquemia por demanda, la miocardiopatía de estrés y la lesión miocárdica inducida por hipoxia<sup>81</sup>. Aunque las comorbilidades iniciales, incluidas las de síndrome metabólico, hipertensión y enfermedad cardiovascular, pueden potenciar estos efectos junto con los posteriores resultados clínicos adversos, no son necesarias para la afectación cardiovascular, como se observa en el SIM-N.

A pesar de que se ha detectado el ARNm del SARS-CoV-2 en el miocardio de un 25%-50% de los pacientes con COVID-19 en los que se realiza una autopsia, el virus se detecta mayoritariamente en los pericitos y dentro del subendotelio, y no en el interior de los miocitos cardiacos. Los resultados de las autopsias han mostrado mayoritariamente una ausencia de miocarditis linfocítica difusa o de necrosis miocitaria confluyente (que son signos que se observan de forma característica en otras formas de miocarditis vírica)<sup>25, 82-85</sup>. Aunque se ha observado una infiltración linfocitaria en la biopsia endomiocárdica en algunos pacientes con afectación miocárdica en la RMC<sup>11</sup>, es más frecuente que se caracterice por un aumento de la infiltración por monocitos o macrófagos CD68+, endotelialitis, disfunción microvascular y necrosis de células individuales<sup>44, 45, 79, 83, 85-102</sup>. Es importante señalar que la RMC ha aportado también una perspectiva adicional para la identificación del RTG miocárdico y pericárdico no isquémicos, junto con unos tiempos de relación de T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> nativos prolongados, en parte de esta población<sup>11, 63-67</sup>.

### 6.1.5. Evaluación

Teniendo en cuenta 1) el espectro de la afectación miocárdica que puede observarse en la COVID-19; 2) el momento en el que se realiza la evaluación respecto al momento de infección por el SARS-CoV-2; y 3) la diversidad de pruebas diagnósticas disponibles, el comité de redacción propone un enfoque multiparamétrico para orientar la toma de decisiones (véase la [figura 3](#)). Sin embargo, esto se ve limitado por la escasez de evidencias acerca de la mejor forma de diagnosticar y tratar la miocarditis y otras formas de afectación miocárdica en la COVID-19<sup>31</sup>.

En los pacientes con una infección por el SARS-CoV-2, la enfermedad cardiovascular preexistente y otros factores de riesgo no cardiovasculares (por ejemplo, la edad avanzada, el sexo masculino, la inmunosupresión) constituyen factores determinantes importantes de la clínica<sup>53, 65, 81, 103, 104</sup>. Cuando el grado de sospecha de afectación cardíaca es bajo, no suelen recomendarse otras exploraciones cardíacas. En cambio, cuando la sospecha de una

afectación cardíaca es moderada o alta, las pruebas iniciales deben consistir generalmente en un electrocardiograma (ECG), una determinación de la cTn (preferiblemente con el empleo de un método de análisis de alta sensibilidad) y una ecocardiografía (transtorácica o ecografía en el punto de atención). Dado que los pacientes hospitalizados que tienen una cTn elevada muestran un mayor riesgo de resultados adversos<sup>34</sup>, generalmente está justificada una monitorización más estrecha para detectar un posible deterioro clínico.

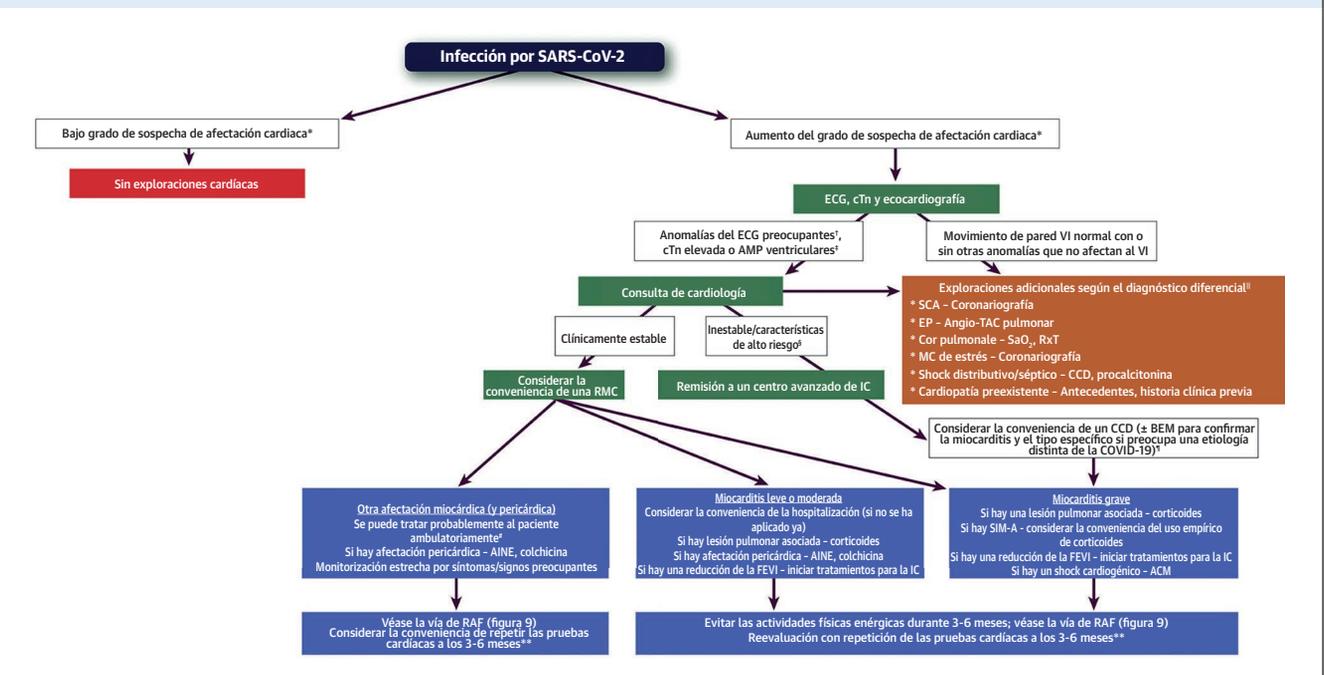
En los que presentan una cTn creciente, anomalías del ECG preocupantes por lo que respecta a la miocarditis (por ejemplo, inversión de onda T difusa, elevación del segmento ST sin depresión recíproca del segmento ST, prolongación de la duración del complejo QRS) y/o anomalías ecocardiográficas preocupantes respecto a la miocarditis (por ejemplo, anomalías del movimiento de la pared ventricular, a menudo con una distribución no coronaria, *strain* (deformación) ventricular anormal)<sup>105</sup>, se recomienda una consulta cardiológica. Es importante señalar que la presencia de un movimiento de la pared VI normal y/o de anomalías ecocardiográficas que no afectan el VI debe conducir a la realización de exploraciones para detectar otras afecciones, basándose en la información relativa a la forma de presentación (por ejemplo, coronariografía ante la sospecha de un síndrome coronario agudo, angiografía pulmonar mediante tomografía computarizada (TAC) en caso de sospecha de embolia pulmonar).

En los pacientes en los que se sospecha una afectación miocárdica, se recomienda la RMC si el paciente está hemodinámicamente estable. En los pacientes sintomáticos, la RMC es el método más sensible para descartar la isquemia y las miocardiopatías preexistentes<sup>106</sup>, mientras se confirman las alteraciones cardíacas debidas a la infección por el SARS-CoV-2, incluida la inflamación miocárdica, la cicatriz epicárdica no isquémica y el derrame/realce pericárdico, todos los cuales son demostrables después de transcurridas 4 semanas<sup>106, 107</sup>. En los pacientes en situación inestable o que muestran características de alto riesgo (por ejemplo, hipotensión, arritmias ventriculares), se recomienda la evaluación en un centro de insuficiencia cardíaca avanzada. Deberá considerarse la posible conveniencia de una biopsia endomiocárdica en los pacientes que presenten un deterioro de su estado clínico, en especial si hay un bloqueo cardíaco o arritmias ventriculares y se ha descartado la presencia de una enfermedad coronaria obstructiva<sup>83, 108, 109, 110</sup>.

### 6.1.6. Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con afectación miocárdica en el contexto de la COVID-19 viene dado principalmente por la forma de presentación clínica y el curso clínico. Dado que la miocarditis se asocia a un mayor ries-

**FIGURA 3. Evaluación y manejo de los pacientes con sospecha de miocarditis o afectación miocárdica**



Recuadros verdes = pruebas cardíacas para la evaluación de la miocarditis y la afectación miocárdica. Recuadro naranja = otras pruebas cardíacas o no cardíacas. Recuadros púrpura = manejo.

\*En función de los síntomas que sugieran una afectación cardíaca, como dolor/presión torácicos, disnea, palpitaciones y síncope.

† Incluye: inversión de la onda T difusa, elevación del segmento ST sin depresión recíproca del segmento ST y prolongación de la duración del complejo QRS.

‡ A menudo en una distribución no coronaria; también puede incluir un *strain* (deformación) ventricular anormal.

§ Incluye: hipotensión, *shock* cardiogénico, arritmias ventriculares sostenidas y/o bloqueo auriculoventricular avanzado.

|| Esta es una lista incompleta de posibles etiologías.

¶ Los análisis de genomas víricos deben realizarse en tejido cardíaco congelado para descartar otras causas de miocarditis, si es posible.

# Se parte del supuesto de que el dolor torácico es el único síntoma, la función sistólica del VI está preservada y no hay arritmias ventriculares.

\*\*Incluye: ECG, ecocardiografía, monitorización ambulatoria del ritmo y RMC.

SCA = síndrome coronario agudo; MC = miocardiopatía; RMC = resonancia magnética cardíaca; COVID-19 = enfermedad por nuevo coronavirus de 2019; TAC = tomografía computarizada; cTn = troponina cardíaca; RxT = radiografía de tórax; ECG = electrocardiograma; BEM = biopsia endomiocárdica; IC = insuficiencia cardíaca; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; ACM = asistencia circulatoria mecánica; SIM-A = síndrome inflamatorio multisistémico en adultos; AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos; EP = embolia pulmonar; CCD = cateterismo cardíaco derecho; SaO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno en sangre arterial; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2; AMP = anomalías del movimiento de la pared.

go de complicaciones cardíacas en una fase temprana en el curso de la enfermedad<sup>34, 111</sup>, debe aplicarse un plan de tratamiento proactivo.

**Afectación miocárdica asintomática (subclínica)**

Se ha descrito una afectación miocárdica asintomática tras la infección por el SARS-CoV-2 (por ejemplo, tras el cribado mediante RMC en deportistas como parte de un protocolo de RAF). Sin embargo, dado que en la mayoría de las personas asintomáticas no se realizan exploraciones cardíacas, es probable que este grupo sea bastante pequeño. Teniendo en cuenta que no se conocen las consecuencias a largo plazo de esta afección, sigue siendo razonable una conducta expectante ante estas personas, con instrucciones de que notifiquen cualquier síntoma o signo preocupante (por ejemplo, dolor de tórax, dificultad para respirar, síncope, edema) si se produce. Para los

pacientes que estén interesados en reanudar la actividad física, se presentan más recomendaciones pertinentes en el apartado de RAF.

**Afectación miocárdica sintomática y miocarditis**

El abordaje terapéutico de la afectación miocárdica sintomática en el contexto de la COVID-19 depende en gran medida de la forma de presentación clínica del paciente, así como de la gravedad de las anomalías observadas en las exploraciones complementarias. Teniendo en cuenta la posibilidad de solapamiento entre algunas formas de afectación miocárdica y una posible miocarditis, los pacientes con dolor torácico como único síntoma, y que tienen una función sistólica del VI conservada y no presentan arritmias ventriculares pueden ser tratados en un contexto ambulatorio con una estricta vigilancia de los síntomas o signos preocupantes (por ejemplo, dificult-

tad respiratoria, síncope, edema). Debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas de seguimiento (por ejemplo, ECG, ecocardiografía, monitorización ambulatoria del ritmo cardíaco, RMC) entre 3 y 6 meses después de la presentación clínica inicial, especialmente en los pacientes con síntomas cardíacos persistentes y/o signos que sugieran una afectación miocárdica importante o un agravamiento de esta.

En los pacientes con una miocarditis definitiva de gravedad leve o moderada, se recomienda la hospitalización (si el paciente no está ya ingresado), a poder ser en un centro de insuficiencia cardíaca avanzada. Los pacientes con un curso fulminante (por ejemplo, los que presentan shock cardiogénico, arritmias ventriculares sostenidas y/o un bloqueo auriculoventricular avanzado) deben ser tratados de forma similar a los que presentan otras formas de *shock* cardiogénico en centros con experiencia en insuficiencia cardíaca avanzada, soporte circulatorio mecánico (incluido el uso de un oxigenador extracorpóreo de membrana V-A) y otras terapias avanzadas<sup>112, 113</sup>.

El resto de toma de decisiones sobre el tratamiento depende de la presencia o no de una neumonía simultánea. En general, los pacientes con miocarditis y neumonía por COVID-19 que requieren una oxigenoterapia continuada deben ser tratados con corticoesteroides<sup>114</sup>. En los pacientes con una afectación pericárdica asociada, se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroideos para ayudar a aliviar el dolor y la inflamación torácicos<sup>115</sup>. Pueden añadirse a ello dosis bajas de colchicina o prednisona, para el dolor torácico persistente, con un plan de reducción gradual de la dosis en función de los síntomas y de los signos clínicos.

El tratamiento de la miocarditis en los pacientes estables debe basarse en las vías de decisión estándares no relacionadas con la COVID-19. Puede utilizarse de forma empírica un betabloqueante en dosis bajas junto con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con una función sistólica del VI ligeramente reducida y una hemodinámica estable. Un betabloqueante también puede ser útil en los pacientes con arritmias supraventriculares, si están hemodinámicamente estables. De hecho, se observó que el tratamiento con tartrato de metoprolol intravenoso mejoraba el estado respiratorio en un pequeño ensayo aleatorizado de pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda que necesitaban ventilación mecánica<sup>116</sup>. Sin embargo, el bloqueo beta puede desencadenar un *shock* cardiogénico en los pacientes con un mayor compromiso de la función cardíaca.

Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar corticoesteroides intravenosos en los pacientes en los que se sospeche o se confirme una miocarditis por COVID-19 con compromiso hemodinámico o un SIM-A, un estado hiperinflamatorio con insuficiencia cardíaca

aguda y/o un *shock* cardiogénico en ausencia de sepsis, ya que este enfoque se asoció a un pronóstico favorable en una serie de pacientes pequeña<sup>77, 117</sup>. El SIM-A se asocia a menudo con la miocarditis de aparición tardía, y los individuos afectados pueden tener niveles elevados de biomarcadores inflamatorios y de ferritina<sup>80</sup>. Aunque se han observado formas de presentación similares en los niños (SIM-N)<sup>118</sup>, una revisión de los enfoques de tratamiento para esta afección queda fuera del ámbito de esta ECDP.

También puede considerarse el uso empírico de un tratamiento inmunosupresor (por ejemplo, corticoesteroides) en los pacientes en los que la biopsia muestre la presencia de infiltrados inflamatorios miocárdicos graves o una miocarditis fulminante; la decisión de utilizarlos debe sopesarse teniendo en cuenta el riesgo de infección<sup>113</sup>. Sin embargo, es importante señalar que estas observaciones de la biopsia son muy raras en la COVID-19, y que no se conoce por completo la magnitud del beneficio aportado por este tratamiento inmunomodulador<sup>45</sup>.

Una vez que el paciente con shock cardiogénico o inestabilidad hemodinámica por sospecha de miocarditis ha sido estabilizado, debe realizarse una RMC (antes del alta hospitalaria) para confirmar el diagnóstico y evaluar el grado de disfunción e inflamación ventriculares. El tratamiento médico basado en las guías sobre la insuficiencia cardíaca debe iniciarse antes del alta y ajustarse según proceda en el contexto ambulatorio. Deberá evitarse la actividad física extenuante durante un período de 3-6 meses, como se indica en el apartado sobre la RAF. Es importante señalar que las pruebas realizadas en el seguimiento (por ejemplo, ECG, ecocardiografía, monitorización ambulatoria del ritmo cardíaco, RMC) pueden ser útiles en todos los pacientes con miocarditis para: 1) medir la recuperación de la función cardíaca y la inflamación; 2) orientar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; y 3) evaluar el pronóstico.

#### 6.1.7. Miocarditis postvacunación

##### Forma de presentación clínica

La miocarditis después de la administración de una vacuna de ARNm contra la COVID-19 es una entidad distinta pero relacionada con la miocarditis que se produce después de la infección por el SARS-CoV-2<sup>119</sup>. En las presentaciones de casos y series de casos de miocarditis asociada a la vacuna, se ha observado la presencia de dolor torácico en la gran mayoría de los pacientes<sup>12</sup>; este dolor se produce la mayor parte de las veces 2-3 días después de la segunda dosis de la vacuna ARNm<sup>12</sup>. Con mucha menos frecuencia, se ha observado también después de la primera dosis<sup>12</sup>. La elevación del segmento ST ha sido la anomalía del ECG observada con más frecuencia, y en la mayoría de los casos se ha descrito un nivel

elevado de cTn, que alcanza su punto máximo aproximadamente 3 días después de la vacunación. Otros resultados analíticos son los niveles elevados de péptido natriurético y de proteína C reactiva. Aunque un pequeño porcentaje de pacientes ha presentado una FEVI < 50% en la ecocardiografía, los signos que sugieren una miocarditis en la RMC se han dado en la mayoría de los pacientes examinados<sup>120</sup>, junto con signos de RTG y edema miocárdico. En estos casos, las exploraciones complementarias no lograron identificar signos de presencia del SARS-CoV-2, otras infecciones víricas ni trastornos autoinmunitarios<sup>12</sup>. Por fortuna, la mayoría de los pacientes han tenido una evolución no fulminante, con resolución de los síntomas junto con una mejora en los análisis de laboratorio y los signos de diagnóstico por la imagen, con o sin tratamiento<sup>12, 120, 121</sup>.

#### Epidemiología y factores de riesgo

Los datos disponibles del *U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System* sugieren que la miocarditis después de la administración de vacunas de ARNm contra la COVID-19 es rara<sup>12, 122</sup>. A fecha de 11 de junio de 2021, la tasa notificada de miocarditis tras la administración de la segunda dosis de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 era de 40,6 casos por millón de personas en los varones de 12 a 29 años y de 2,4 casos por millón en los varones de edad  $\geq 30$  años<sup>123</sup>. Las cifras correspondientes en las mujeres de estos grupos de edad fueron de 4,2 y 1,0 casos por millón después de la segunda dosis de la vacuna, respectivamente. Los varones de 12 a 17 años y de 18 a 24 años fueron los que presentaron las tasas más altas de miocarditis postvacunación, con 62,8 y 50,5 casos por millón tras la segunda dosis de la vacuna, respectivamente. De un total de 323 pacientes de edad < 30 años con una miocarditis postvacunación validada, el 90% fueron varones, con una mediana de edad de 19 años. Es importante destacar que, aunque el 96% de estos pacientes fueron hospitalizados, la mayoría tuvo un curso clínico leve, sin que se notificara ninguna muerte.

Se han observado resultados similares en otros análisis retrospectivos que utilizan datos clínicos codificados para detectar los casos de miocarditis postvacunación. En un estudio en el que se evaluó a 5,1 millones de israelíes a los que se administraron 2 dosis de una vacuna de ARNm contra la COVID-19 entre diciembre de 2020 y mayo de 2021, se identificaron 136 casos de miocarditis postvacunación definitiva o probable<sup>124</sup>. Aunque la mayor parte de los pacientes afectados (95%) presentaron un curso clínico leve, un paciente falleció. El riesgo de miocarditis en la población global fue mayor después de la segunda dosis (diferencia de riesgo de 18 por millón) y alcanzó su máximo en los varones de edades comprendidas entre los 16 y los 19 años (diferencia de riesgo de 137 por millón). Se obtuvieron unos resultados coherentes en otro estudio

diferente de 2,5 millones de israelíes afiliados a una gran organización de asistencia gestionada, en el que la incidencia de la miocarditis postvacunación después de como mínimo una dosis de una vacuna de ARNm contra la COVID-19 fue de 21 casos por millón en la población no seleccionada y de 107 casos por millón en los varones de 16-29 años<sup>125</sup>. Por último, se observó una tasa más elevada de miocarditis asociada a la vacuna en un estudio de 153.438 personas afiliadas al sistema de salud Kaiser Permanente entre diciembre de 2020 y octubre de 2021<sup>126</sup>. Después de la administración de una segunda dosis de vacuna de ARNm, las tasas de miopericarditis en los varones de 12-17 años y de 18-24 años fueron de 377 y 537 casos por millón, respectivamente. Esto se debió, en parte, a la identificación de las personas afectadas mediante el uso combinado de los datos clínicos codificados junto con términos de búsqueda específicos en los registros de historias clínicas electrónicas.

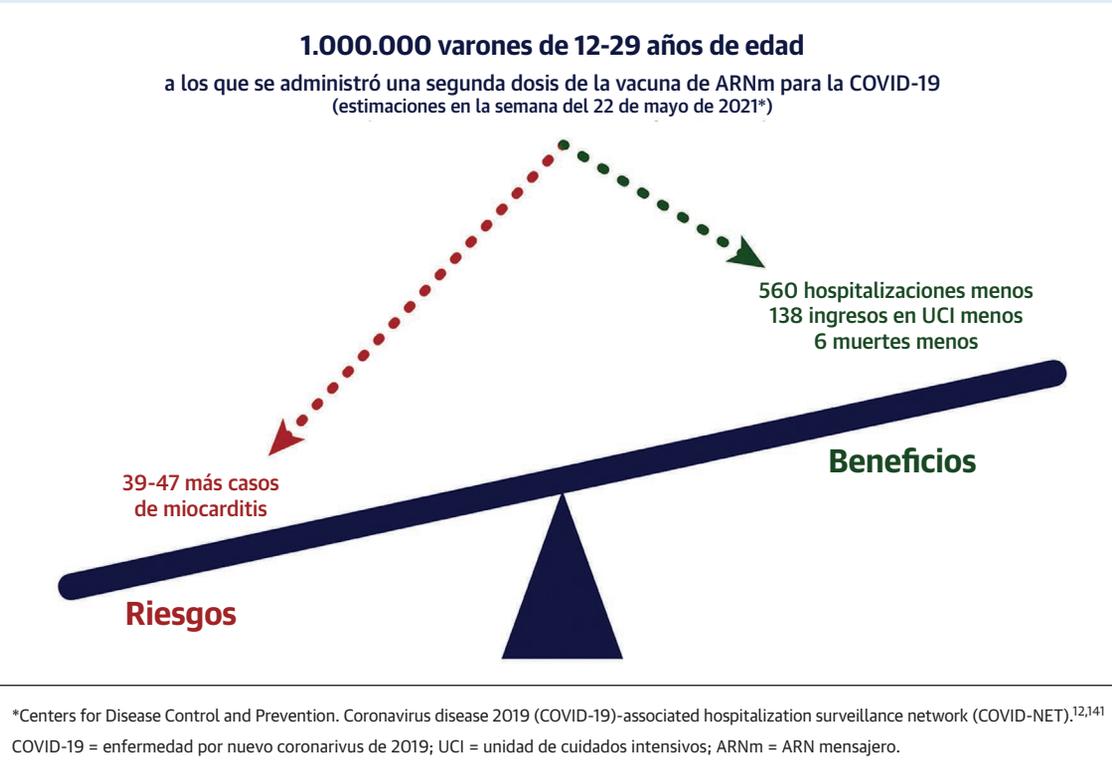
Los datos observacionales acumulados sugieren también que las tasas de miocarditis postvacunación pueden diferir entre las 2 vacunas de ARNm (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] y mRNA-1273 [Moderna]), en especial después de la administración de la segunda dosis. En un estudio de cohorte de base poblacional realizado con el empleo de los datos a nivel individual de casi 5 millones de personas del *Danish Vaccination Register*, las tasas de miocarditis postvacunación observadas fueron mayores con la vacuna mRNA-1273 (Moderna)<sup>127</sup>. Se hicieron observaciones similares en un análisis de los datos a nivel de paciente de más de 38 millones de adultos vacunados incluidos en la base de datos *English National Immunisation Database*, en la que las tasas de miocarditis postvacunación fueron mayores con la vacuna mRNA-1273 (Moderna)<sup>128</sup>. Es de destacar que se observó también un aumento pequeño pero significativo del riesgo de miocarditis postvacunación después de la primera dosis de la vacuna de vector adenovírico (no ARNm) ChAdOx1 (University of Oxford); sin embargo, este efecto no se observó con la segunda dosis<sup>128</sup>.

#### Mecanismo

Aunque el mecanismo exacto de la miocarditis asociada a la vacuna actualmente no se conoce, se ha planteado la hipótesis de que puedan desempeñar un papel en ello la simulación molecular (entre la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 y autoantígenos), la formación de autoanticuerpos, la disregulación inmunitaria desencadenada con activación de células citotóxicas naturales y la disregulación de la respuesta inmunitaria y de citocinas al ARNm<sup>12, 129, 130</sup>. Es posible que el predominio observado en los varones esté relacionado también con diferencias en las hormonas sexuales en la respuesta inmunitaria<sup>131</sup>.

Los resultados de una biopsia endomiocárdica se han descrito tan solo en un reducido número de casos de mio-

**FIGURA 4.** Relación beneficio-riesgo favorable de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 en las personas de máximo riesgo de miocarditis postvacunación



carditis postvacunación. En 2 casos las muestras pusieron de manifiesto la presencia de infiltrados inflamatorios consistentes en gran parte en linfocitos T y macrófagos, mezclados con eosinófilos, linfocitos B y células plasmáticas<sup>18</sup>. En otros casos, la biopsia no ha podido demostrar la presencia de infiltrados miocárdicos<sup>132</sup> y signos de miocarditis<sup>133</sup>. Los casos descritos hasta la fecha no sugieren una reacción de hipersensibilidad retardada, como una reacción del tipo de la enfermedad del suero o un infiltrado de eosinófilos<sup>134</sup>. Además, no ha habido casos asociados a eventos trombóticos, trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada<sup>12</sup>.

#### Relación beneficio-riesgo

Las vacunas de ARNm contra la COVID-19 actualmente autorizadas son sumamente eficaces y se ha demostrado que son seguras en ensayos clínicos a gran escala<sup>135, 136</sup>. La mayor parte de las reacciones sistémicas descritas han sido leves y transitorias, aunque más frecuentes en las personas de menor edad y tras la segunda dosis de la vacuna. Los efectos adversos cardiovasculares observados en esos ensayos han sido en gran parte de casos aislados, con una incidencia de < 0,05%, y no se han descrito casos de miocarditis. Las tasas de hipertensión, bradicardia, fibrilación auricular, síndrome coronario agudo, eventos cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca han sido similares en los grupos de vacuna y de placebo.

Es importante señalar que hay una relación beneficio-riesgo muy favorable con la vacuna contra la COVID-19 en todos los grupos de edad y sexo evaluados hasta el momento<sup>12, 121,123, 128, 137, 138</sup>. Esto es especialmente cierto si se tienen en cuenta los riesgos graves que comporta la infección por el SARS-CoV-2, incluida la tasa de mortalidad de 1-10 por millón de individuos de 12-29 años. A fecha de 22 de mayo de 2021, se calculó que por cada 1 millón de varones de 12-29 años de edad a los que se administró una segunda dosis de la vacuna de ARNm contra la COVID-19, cabría prever aproximadamente 39-47 casos de miocarditis, pero se evitarían 560 hospitalizaciones, 138 ingresos en unidades de cuidados intensivos y 6 muertes (véase la **figura 4**)<sup>123</sup>. Además, aparte de ayudar a atenuar el riesgo de hospitalización y muerte asociadas a la infección por el SARS-CoV-2, la vacunación puede ser útil para reducir el riesgo de las complicaciones asociadas, como la miocarditis, el SIM-A<sup>139</sup> y las SPAC<sup>12, 140</sup>.

#### Evaluación y tratamiento

En general, la miocarditis asociada a la vacuna debe diagnosticarse, clasificarse y tratarse de una forma análoga a la empleada para la miocarditis aparecida tras la infección por el SARS-CoV-2 (véase la **figura 3**). Las personas que presentan dolor torácico poco después de la administración de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 deben ser evaluadas respecto a una posible miocarditis. Las explo-

raciones complementarias iniciales incluyen un ECG, una determinación de la cTn y una ecocardiografía. Si se sospecha una miocarditis, debe realizarse una consulta cardiológica y deben solicitarse nuevas pruebas, incluida una RMC. Se recomienda también una evaluación para identificar si hay infección actual (y posiblemente previa) por el SARS-CoV-2. La coronariografía y la biopsia endomiocárdica rara vez están indicadas salvo que haya una preocupación importante respecto a una posible enfermedad coronaria con limitación del flujo o formas específicas de miocarditis (por ejemplo, de células gigantes).

Los pacientes con 1) dolor torácico; 2) una elevación de la cTn; 3) signos anormales en el electrocardiograma, la ecocardiografía y/o la RMC; 4) arritmias preocupantes; y/o 5) inestabilidad hemodinámica deben ser hospitalizados para una monitorización estricta. En los pacientes con una mejora rápida de los síntomas, una concentración de cTn normal o mejorada y una FEVI normal, puede no ser necesario el empleo de medicaciones antiinflamatorias. Sin embargo, debe considerarse la posible conveniencia de utilizar fármacos antiinflamatorios no esteroideos, colchicina y corticoesteroides en los pacientes con síntomas persistentes. De manera análoga a lo que se hace en la miocarditis fulminante asociada a la infección por el SARS-CoV-2, puede considerarse la posible conveniencia de utilizar corticoesteroides intravenosos junto con otras formas de apoyo circulatorio, en los pacientes con disfunción sistólica VI, agravamiento de la insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y/o inestabilidad hemodinámica. Una vez que el paciente está clínicamente estable, debe iniciarse un tratamiento médico para la insuficiencia cardíaca según lo establecido en las guías, que se continuará hasta el alta. Además, debe evitarse la actividad física extenuante durante un período de 3-6 meses, tal como se indica en el apartado sobre la RAF.

En la actualidad los datos existentes respecto a la seguridad de la vacunación contra la COVID-19 en personas con antecedentes de miocarditis o pericarditis no relacionadas con vacunas de ARNm contra la COVID-19 son limitados. La guía de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda actualmente que estas personas sean vacunadas contra la COVID-19 después de que se haya resuelto por completo su episodio de miocarditis/pericarditis<sup>142</sup>. En cambio, las guías recomiendan que no se administren nuevas dosis de ninguna vacuna contra la COVID-19 a los pacientes que hayan presentado una miocarditis/pericarditis después de la administración de una vacuna de ARNm contra la COVID-19. Las guías admiten que esta decisión debe tener en cuenta, no obstante, el riesgo de enfermedad de COVID-19 grave de cada paciente concreto.

#### 6.1.8. Perspectivas futuras

La incidencia, factores de riesgo, mecanismos, métodos diagnósticos y terapéuticos preferidos y pronóstico de la

miocarditis producida por el virus o asociadas a una vacuna de ARNm continúan sin estar del todo claros. Por este motivo son necesarios nuevos datos transversales sistemáticos que permitan describir la frecuencia, tipo y gravedad de la miocarditis y la afectación miocárdica observadas. También serán necesarios ensayos aleatorizados para determinar mejor los métodos preferidos para evaluar y tratar a los pacientes con miocarditis asociada a la infección por el SARS-CoV-2 o a las vacunas de ARNm. Aunque históricamente los ensayos aleatorizados han resultado difíciles en la miocarditis, la pandemia actual ha creado oportunidades únicas para una mayor investigación.

## 6.2. Apartado 2: Secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2

### 6.2.1. Descripción general

SPAC es un término que se emplea para describir una constelación de problemas de salud nuevos, recurrentes o persistentes que sufren las personas 4 semanas o más después de una infección por el SARS-CoV-2<sup>15</sup>. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan con frecuencia síntomas muy variados, como fatiga, disfunción cognitiva, trastornos del sueño e intolerancia al ejercicio. Los síntomas notificados abarcan casi todos los sistemas del organismo, con distintas repercusiones en la calidad de vida (véase la **figura 5**).

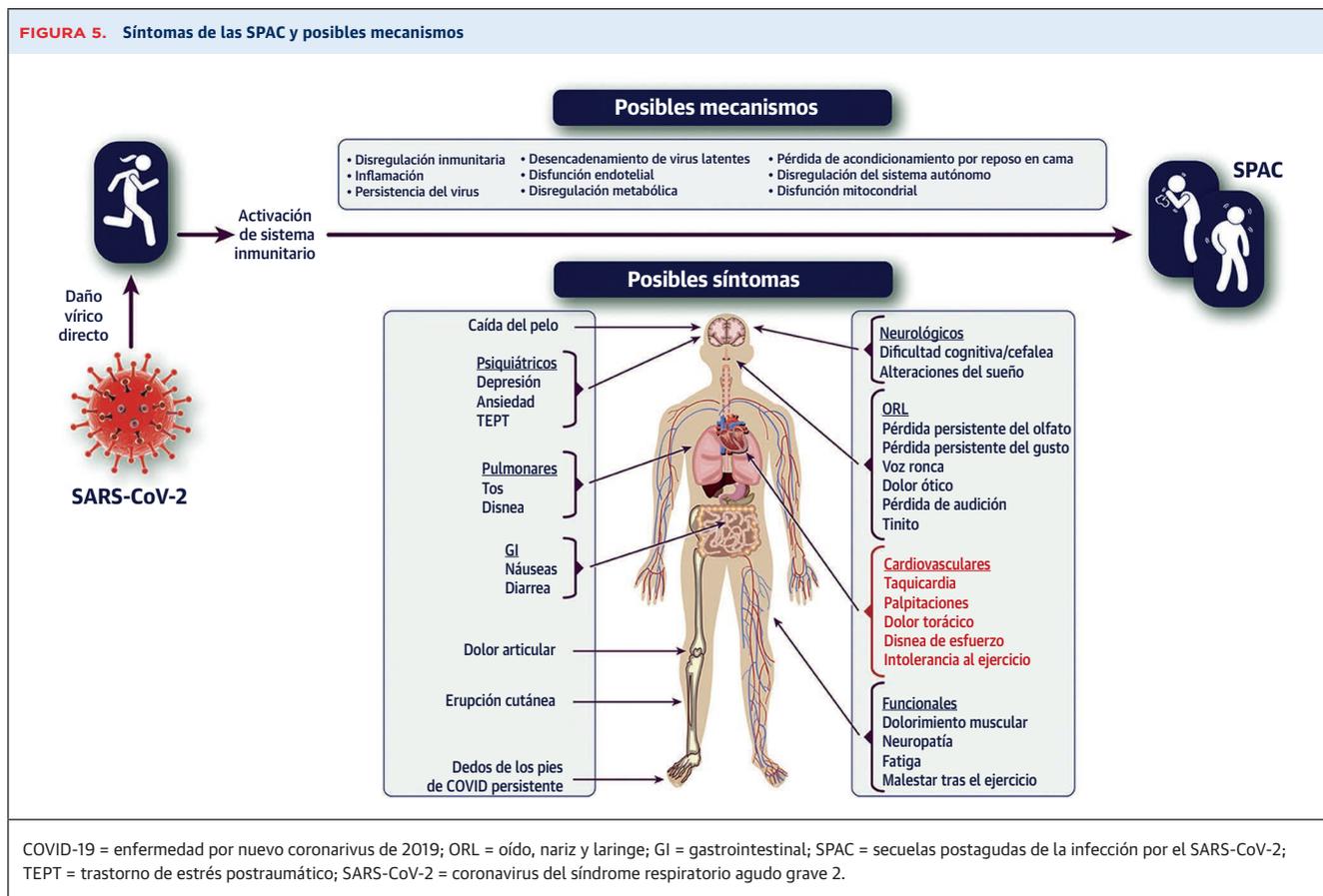
El dolor torácico, la disnea y las palpitaciones son algunos de los síntomas clave que llevan a prestar atención al sistema cardiovascular. Las personas afectadas también pueden presentar una presión arterial elevada, una taquicardia desproporcionada con respecto a la esperada para el esfuerzo realizado y/o descensos en la saturación de oxígeno. Dado que la fisiopatología de las SPAC no se conoce bien y los factores subyacentes que las producen pueden ser heterogéneos, a menudo no se dispone de una explicación unificada. A esto hay que añadir la escasez de datos que permitan orientar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico.

Aun teniendo esto presente, proponemos un enfoque sistemático para facilitar la evaluación y el manejo de las SPAC, a sabiendas de que la base de evidencias al respecto irá cambiando con el paso del tiempo. Es importante destacar que se necesitan modelos de asistencia centrados en el paciente para abordar de forma óptima esta enfermedad, con la coordinación de equipos multidisciplinarios que incluyan médicos de atención primaria, especialistas (por ejemplo, neumólogos, cardiólogos, neurólogos, reumatólogos, psiquiatras, expertos en enfermedades infecciosas), asistentes sociales, psicólogos y fisioterapeutas.

### 6.2.2. Definición

Las SPAC son un trastorno heterogéneo sin una definición universalmente aceptada para sus muy variadas presentaciones. Los pacientes con SPAC tienen síntomas

**FIGURA 5. Síntomas de las SPAC y posibles mecanismos**



que aparecen después de la infección por el SARS-CoV-2, y que suelen persistir durante 4-12 semanas o más<sup>143, 144</sup>. Aunque algunos grupos han diferenciado un «período postagudo» más temprano (4-12 semanas después de la infección aguda) de un «período crónico» más tardío (> 12 semanas después de la infección aguda), no está claro si esta distinción es importante por lo que respecta a los mecanismos subyacentes, la evaluación o el tratamiento y si los síntomas que se prolongan incluso más allá de los 12 meses deben considerarse aparte<sup>111, 145, 146</sup>. El *National Institute for Health Care and Excellence* del Reino Unido ha definido las SPAC como una afección en la que los signos y síntomas que aparecen durante o después de una infección compatible con la COVID-19 persisten durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo<sup>147</sup>. Esta definición refleja la de la Organización Mundial de la Salud, que define las SPAC como una afección que se produce en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por el SARS-CoV-2 (normalmente 3 meses después del inicio de la COVID-19), con síntomas que duran al menos 2 meses y que no se explican por un diagnóstico alternativo<sup>14</sup>. Los CDC utilizan un punto de referencia temporal más temprano y definen las SPAC como una amplia gama de pro-

blemas de salud nuevos, recurrentes o persistentes que están presentes 4 o más semanas después de haberse producido la primera infección por el SARS-CoV-2<sup>15</sup>. Sea cual sea la definición utilizada, es importante tener en cuenta que las personas que no presentan síntomas en los días o semanas posteriores a la infección pueden desarrollar igualmente SPAC<sup>15</sup>.

Los detalles relativos a la enfermedad aguda de un paciente pueden ayudar a situar los síntomas persistentes en su contexto y a identificar diagnósticos alternativos. Por ejemplo, las personas con lesiones pulmonares extensas, necesidad de ventilación mecánica y/o complicaciones cardiovasculares graves pueden sufrir secuelas prolongadas relacionadas con la afección inicial. Algunos pacientes pueden presentar el síndrome postcuidados intensivos, que incluye problemas de salud física, cognitiva y mental que pueden estar directa o indirectamente relacionados con la enfermedad crítica producida por la infección por el SARS-CoV-2<sup>148</sup>. Del mismo modo, la persistencia y/o un notable empeoramiento de los síntomas (por ejemplo, fiebre, aturdimiento, dolor torácico, dificultad para respirar, síntomas gastrointestinales) a lo largo del período postagudo inicial pueden sugerir un estado hiperinflamatorio, como el SIM-A<sup>149, 150</sup>.

Las SPAC pueden darse en personas con formas de presentación inicial muy diversas, que van desde la infección asintomática hasta la enfermedad crítica<sup>111</sup>. Se han descrito síntomas de SPAC debilitantes en personas con una infección leve por el SARS-CoV-2 y sin enfermedad cardiopulmonar subyacente, en las que han provocado un deterioro del estado de salud y de la calidad de vida que ha afectado a su capacidad para volver al trabajo, participar en las actividades cotidianas o realizar ejercicio<sup>111, 151-153</sup>. En estos pacientes, es posible que la evaluación cardíaca no logre identificar una etiología específica de los síntomas que presentan<sup>154-158</sup>. En conjunto, esto puede ser una causa de enorme frustración tanto para los pacientes como para los médicos y puede dar lugar a diferencias importantes en la asistencia prestada.

### 6.2.3. Marco de referencia

Para ayudar a clarificar la posible etiología de los síntomas cardiovasculares en las SPAC, el comité de redacción propone una taxonomía que diferencia las entidades patológicas cardiovasculares conocidas que pueden manifestarse durante el periodo postagudo inicial o crónico de la COVID-19 (SPAC-ECV) de los síntomas cardiovasculares que se prolongan más allá de la infección aguda y que no se explican por completo con las pruebas iniciales (SPAC-SCV). Diferenciar las SPAC-ECV de las SPAC-SCV puede ayudar a orientar las remisiones adecuadas de los pacientes y a establecer vías para una evaluación y un tratamiento eficientes. Además, centrar la atención en estos trastornos puede acelerar los esfuerzos de investigación y formación destinados a mejorar los resultados.

La distinción entre SPAC-ECV y SPAC-SCV puede depender, en parte, del enfoque de realización de exploraciones complementarias que se adopte y de los resultados que se obtengan. Cabe destacar que las anomalías identificadas pueden estar relacionadas o no con los síntomas notificados. Varios estudios ecocardiográficos han mostrado anomalías estructurales y funcionales limitadas en las personas que se han recuperado de la enfermedad aguda<sup>159-161</sup> y en las que presentan síntomas cardiorrespiratorios persistentes que sugieren la presencia de SPAC. En un estudio de 145 pacientes que se estaban recuperando de la COVID-19 (el 41% de los cuales tenían síntomas persistentes) 60 y 100 días después de la infección, se detectó una disfunción diastólica en el 60% y el 55%, respectivamente; sin embargo, la disfunción sistólica del VI solamente se detectó en 4 pacientes<sup>160</sup>. En otro estudio de 47 pacientes convalecientes de COVID-19 (una media de 67 días después del diagnóstico), se realizaron exploraciones de RMC y FDG-PET<sup>19</sup>. Un total de 19 pacientes (40%) presentaban síntomas cardíacos persistentes, y en 8 (17%) se observó una inflamación miocárdica en la FDG-PET que estaba correlacionada con las anomalías de la RMC y los marcadores de inflamación en

los análisis de laboratorio. Aunque los síntomas cardíacos fueron aproximadamente dos veces más frecuentes en las personas con anomalías en la FDG-PET, esto no fue estadísticamente significativo. Teniendo en cuenta que diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen pueden identificar formas menos evidentes de afectación miocárdica subyacente<sup>11, 63, 157</sup>, no siempre está claro si las anomalías identificadas están relacionadas con una infección previa por el SARS-CoV-2, con un proceso patológico diferente o constituyen una observación accidental no relacionada con el cuadro actual.

### SPAC-ECV

Se entiende por SPAC-ECV un grupo amplio de trastornos cardiovasculares que se manifiestan  $\geq 4$  semanas después de la infección por el SARS-CoV-2. Sin embargo, la cronología puede variar en función de la gravedad inicial de la enfermedad. Las SPAC-ECV incluyen, aunque sin limitarse a ello, la miocarditis y otras formas de afectación miocárdica, la pericarditis, la isquemia miocárdica debida a una enfermedad coronaria obstructiva de nueva aparición o el agravamiento de la ya existente, la disfunción microvascular, la miocardiopatía no isquémica con afectación de los ventrículos izquierdo y/o derecho, el tromboembolismo, las secuelas cardiovasculares de la enfermedad pulmonar (por ejemplo, hipertensión pulmonar, insuficiencia ventricular derecha) y la arritmia (por ejemplo, fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida).

Determinar si la SPAC-ECV se han iniciado con la infección aguda, durante la resolución de la enfermedad o como una nueva afección después de la recuperación puede resultar difícil. Ello se debe, en parte, a la variabilidad existente en cuanto al momento de presentación clínica y el tipo de pruebas diagnósticas realizadas. El autoaislamiento puede limitar aún más la detección precoz; además, algunos pacientes pueden optar por aplazar la asistencia, con la esperanza de que cualquier síntoma persistente mejore con el paso del tiempo. En la medida de lo posible, las estrategias de evaluación y tratamiento de las patologías de ECV más comunes (por ejemplo, miocardiopatía, cardiopatía isquémica, arritmia) deben seguir las recomendaciones establecidas en las guías existentes.

### SPAC-SCV

Las SPAC-SCV son un trastorno heterogéneo que incluye síntomas cardiovasculares muy diversos, sin que haya signos objetivos de enfermedad cardiovascular en las pruebas diagnósticas habituales. La intolerancia al esfuerzo y la taquicardia son dos de los síntomas notificados con más frecuencia; otros son el dolor torácico y la disnea, con o sin intolerancia al ejercicio. Entre los síntomas acompañantes adicionales se encuentran la fatiga; los déficits cognitivos, como el deterioro de la memoria,

el déficit de atención y una función ejecutiva deficiente (que se describe con frecuencia como dificultad para concentrarse)<sup>162</sup>; las alteraciones del sueño o el sueño no reparador; y el malestar tras el ejercicio.

No hay plazos establecidos sobre cuándo se debe contemplar el diagnóstico de SPAC-SCV. Es importante señalar que para su diagnóstico se deben sopesar los posibles beneficios de la detección, el diagnóstico y la intervención tempranos frente a los riesgos de las pruebas innecesarias y la medicalización de personas que, de otro modo, se recuperarían sin intervención. Debe considerarse la posibilidad de las SPAC-SCV cuando los síntomas cardiovasculares persisten más allá del plazo habitual para la gravedad de la infección aguda y la recuperación prevista según la edad de la persona y su estado de salud subyacente. Por ejemplo, puede ser razonable considerar la posibilidad de SPAC cuando los síntomas persisten más allá de las 4 semanas después de una infección aguda leve, en lugar de esperar más de 12 semanas como sugieren las definiciones del *National Institute for Health and Care Excellence* y de la Organización Mundial de la Salud.

#### Trastornos asociados

Los pacientes con SPAC-SCV pueden cumplir los criterios de otros síndromes establecidos. Sin embargo, actualmente existe un debate sobre si estas otras afecciones caracterizan plenamente lo que padecen los pacientes con fenotipos de SPAC-SCV.

#### Síndrome de taquicardia postural ortostática

La intolerancia ortostática con taquicardia excesiva al ponerse de pie puede reflejar un síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO)<sup>163</sup>. Los pacientes con STPO suelen tener una frecuencia cardíaca de > 30 latidos por minuto por encima de la frecuencia cardíaca en posición de decúbito supino tras permanecer 5-10 minutos en bipedestación tranquila (y con una frecuencia de > 120 latidos por minuto) sin que haya hipotensión ortostática. Son frecuentes otros síntomas posturales, como palpitaciones, mareos, debilidad, fatiga, visión borrosa e intolerancia al ejercicio<sup>164</sup>. En un estudio de 152 pacientes con STPO previa a la COVID-19, el 42% de los casos fueron precedidos por una infección vírica<sup>165</sup>. Aunque queda mucho por conocer sobre la relación entre el STPO y las SPAC<sup>166</sup>, es importante tener presente que es frecuente observar otras formas de taquicardia (por ejemplo, taquicardia sinusal o taquicardia sinusal inapropiada)<sup>167</sup>.

#### Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica

La agrupación de intolerancia al ejercicio junto con síntomas de fatiga, malestar tras el ejercicio y dificultad para concentrarse ha llevado a comparar las SPAC con la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC)<sup>168</sup>. La EMM/SFC se define como una tríada de síntomas: 1) deterioro sustancial de la capacidad funcional en

el hogar o en el trabajo, que dura más de 6 meses, acompañado de una fatiga profunda de nueva aparición o de inicio bien definido (pero no de toda la vida) que no se atenúa de forma apreciable con el reposo; 2) malestar después del ejercicio; y 3) sueño no reparador<sup>169</sup>. Los pacientes deben presentar también intolerancia ortostática o un deterioro cognitivo<sup>169</sup>. Aunque se han notificado casos de EMM/SFC tras una infección (por ejemplo por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus humano 6 y 8, *Borrelia burgdorferi*), no suele haber una relación directa entre la infección y los síntomas prolongados. A pesar de que algunos autores han sugerido que la EMM/SFC y las SPAC tienen una fisiopatología común (que incluye la desregulación del sistema inmunitario y metabólico), el conocimiento existente sobre la EMM/SFC sigue siendo escaso y son relativamente pocos los profesionales de la salud con experiencia para diagnosticarla y tratarla.

#### 6.2.4. Epidemiología

Los datos existentes sugieren que entre el 10% y el 30% de las personas pueden presentar síntomas prolongados tras la infección por el SARS-CoV-2, y en una parte de ellas estos síntomas pueden afectar al sistema cardiovascular<sup>9</sup>. En una muestra no hospitalizada de más de 500.000 residentes del Reino Unido que participaron en el estudio REACT-2 (*Real-Time Assessment of Community Transmission-2*), una tercera parte de las personas que declararon tener antecedentes de COVID-19 presentaron al menos un síntoma (como dificultad para respirar, dolor torácico o cansancio) y casi el 15% experimentaron 3 o más síntomas que duraron 12 semanas o más<sup>153</sup>. De igual modo, en un estudio de profesionales de la salud de Suecia, un 10% notificaron síntomas persistentes durante más de 8 meses tras una infección leve, con presencia de disnea y palpitaciones entre los 10 síntomas descritos con mayor frecuencia<sup>151</sup>. Por último, en un estudio de pacientes hospitalizados por COVID-19 en Hong Kong, el 10% refirieron la presencia de taquicardia a los 6 meses, sin que se apreciara un cambio significativo a los 12 meses<sup>146</sup>.

Puede obtenerse una perspectiva adicional con los resultados de una encuesta *online* realizada por un grupo autoorganizado de ciudadanos científicos que intentaron conocer mejor las secuelas a largo plazo de la COVID-19<sup>152</sup>. Participaron en la encuesta más de 3700 personas con COVID-19 de larga evolución según lo notificado por ellas mismas, de 56 países; en la mayor parte de los casos se trató de mujeres blancas de edades comprendidas entre 30 y 60 años. Tan solo un 8% fueron hospitalizados por la COVID-19, pero > 90% describieron síntomas que persistieron durante más de 35 semanas y la mitad no pudieron volver al trabajo a los 6 meses. Aunque la fatiga, la dificultad para respirar y el deterioro cognitivo fueron los síntomas más frecuentes, un 85% notificaron síntomas

cardiovasculares (por ejemplo, dolor/sensación de quemazón torácicos, palpitaciones, taquicardia). De las personas con taquicardia (n = 2308), el 73% pudieron determinar su frecuencia cardíaca y un 52% observaron un aumento de > 30 latidos por minuto con la bipedestación. Se han realizado observaciones similares en otra encuesta de más de 5000 personas con antecedentes previos de COVID-19, en la que se notificó un promedio de 21 síntomas después de transcurridas > 3 semanas tras la infección; en más de una tercera parte de los participantes hubo palpitaciones o dolor/opresión torácica persistente<sup>170</sup>.

Es importante señalar que estos estudios tienen importantes limitaciones en su diseño, como el sesgo de respuesta y la falta de un grupo control de referencia. Además, son pocos los estudios que han evaluado matices importantes en la forma de presentación de los síntomas que pueden sugerir diagnósticos o síndromes cardiovasculares específicos. Por ejemplo, en un amplio estudio observacional de 3597 deportistas universitarios de los Estados Unidos, se detectaron diagnósticos cardiovasculares (compatibles con SPAC-ECV) en una minoría de los que presentaban síntomas persistentes de dolor torácico tras el ejercicio o dificultad respiratoria, y en ninguno de los que tenían intolerancia al ejercicio<sup>171</sup>. De igual modo, en un estudio de 126 pacientes consecutivos con SPAC evaluados en una consulta de cardiología para evaluar los síntomas cardiovasculares, tan solo en un 23% se identificó un diagnóstico cardiovascular que correspondiera a ellos<sup>158</sup>. Dado que la mayoría presentaban síntomas que no pudieron atribuirse a una enfermedad cardiovascular, hay una necesidad acuciante de investigar de manera más completa esta situación. Se prevé que el estudio prospectivo multicéntrico de los CDC actualmente en curso, en el que se comparan los resultados clínicos a largo plazo de adultos sintomáticos con un resultado positivo para el SARS-CoV-2 con los de las personas con un resultado negativo será útil para arrojar algo de luz sobre la prevalencia, duración y trayectoria de los síntomas persistentes<sup>172</sup>.

#### 6.2.5. Mecanismos

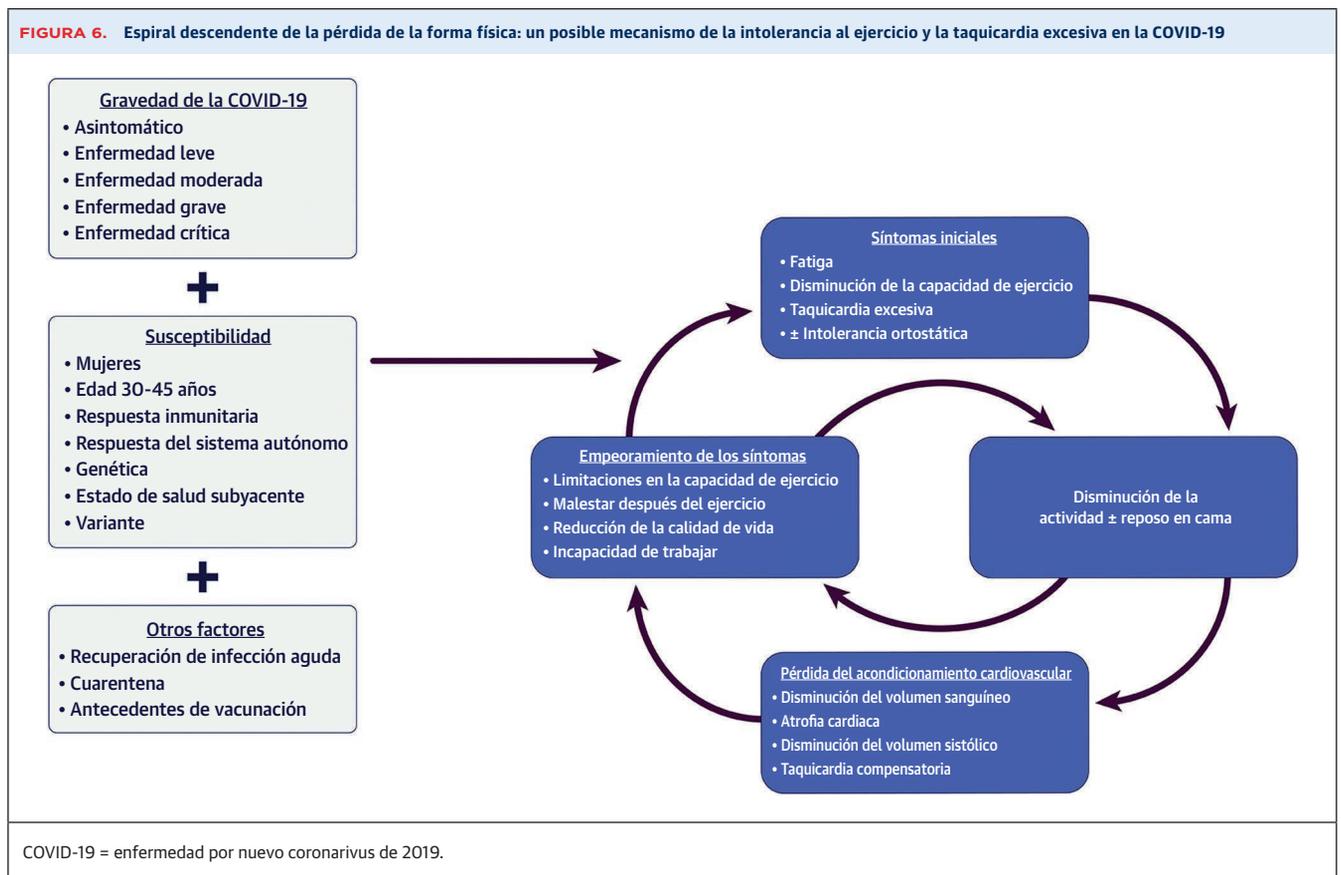
Se han propuesto múltiples mecanismos que pueden subyacer en las SPAC-SCV, como los de inflamación<sup>173</sup>, activación inmunitaria<sup>173, 174</sup>, persistencia vírica<sup>175</sup>, desencadenamiento de virus latentes<sup>176</sup>, disfunción endotelial<sup>177, 178</sup>, deterioro del metabolismo del ejercicio<sup>179</sup> y déficit profundo de la forma física cardíaca tras la infección vírica<sup>180, 181</sup>. Es importante señalar que en un determinado paciente pueden actuar varios de estos factores o todos ellos. En vez de centrarse en un mecanismo específico (que puede ser difícil de identificar y abordar), presentamos algunos de los síntomas cardiovasculares más frecuentes y los mecanismos que pueden explicar su aparición.

#### Taquicardia e intolerancia al ejercicio

En condiciones normales, la frecuencia cardíaca la determinan 3 factores: 1) frecuencia cardíaca intrínseca, 2) tono nervioso parasimpático (vagal) y 3) tono nervioso simpático (adrenérgico). Hay múltiples vías de regulación central que influyen en el control nervioso de la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como durante el ejercicio. Entre ellas se encuentran los barorreceptores arteriales y cardíacos, las influencias anterógradas (control central) y las influencias retrógradas derivadas de mecanorreceptores del grupo III y metabolorreceptores del grupo IV situados en el músculo esquelético. En conjunto, estos impulsos regulan de forma precisa el aporte de oxígeno, la respuesta del gasto cardíaco al ejercicio y los cambios en la demanda metabólica. Dado que la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco están regulados de forma muy estrecha, la taquicardia sinusal suele ser una respuesta compensatoria apropiada y rara vez refleja una alteración del sistema nervioso autónomo<sup>166, 182-184</sup>.

La fatiga y la intolerancia al ejercicio pueden tener varias causas subyacentes, como las alteraciones de la actividad inmunitaria y del metabolismo. Sin embargo, la identificación de esos cambios en contextos clínicos puede ser un verdadero reto. La baja forma física constituye una vía final común que puede incitar o exacerbar estos síntomas, desencadenados por tan solo 20 horas de reposo en cama y un descenso brusco de la actividad física respecto a la situación inicial<sup>181, 185-187</sup>. Ello puede conducir a una reducción del volumen plasmático y una atrofia cardíaca secundaria<sup>183</sup>, con un desplazamiento de la curva de presión-volumen del VI (a causa de la hipovolemia). Esto da lugar a una reducción del volumen sistólico ante cualquier grado de estrés ortostático y, en última instancia, a una taquicardia compensatoria<sup>182, 183, 188</sup>.

Aunque un cierto grado de pérdida de la forma física puede ser inevitable en la enfermedad moderada o grave, no está claro por qué una duración limitada del reposo en cama y una actividad física modesta en las personas que están asintomáticas o que tienen una enfermedad de COVID-19 leve da lugar a grados similares de pérdida de la forma física<sup>181</sup>. En un estudio de 247 pacientes con COVID-19 que se mantuvieron aislados en casa, se registró fatiga y disnea en un 30% y 15% de los casos, respectivamente, a los 6 meses<sup>189</sup>. Entre los factores impulsores subyacentes se encuentran el estado hiperadrenérgico aumentado, la pérdida de la regulación del volumen, la activación de los mastocitos, la neuropatía del sistema nervioso autónomo periférico y/o la disfunción del sistema nervioso autónomo<sup>166</sup>. Sea cual sea la causa desencadenante, una vez aparecidos los síntomas, existe la posibilidad de una descompensación rápida en una espiral descendente, en la que períodos cortos de reposo en cama producen ortostatismo/intolerancia al ejercicio y taquicardia, dando lugar a mayor inactividad, mayor pér-



dida de la forma física cardiovascular y síntomas aún más debilitantes (véase la **figura 6**)<sup>164</sup>. De hecho, se considera que este es uno de los mecanismos clave que subyacen en el STPO<sup>184</sup>.

Es importante señalar que, aunque la terapia de ejercicio es esencial para la recuperación, el ejercicio estándar que comporta la actividad estando de pie (por ejemplo, caminar, correr) puede agravar los síntomas de SPAC-SCV, prolongando con ello aún más la recuperación. Esto se debe a que la actividad realizada de pie perpetúa la fisiología de la pérdida de la forma física que se produce con el reposo en cama<sup>181</sup>, incluida la reducción del volumen sanguíneo, el descenso del retorno venoso y la atrofia cardíaca, con inhibición vagal y activación simpática acompañantes. Aun teniendo en cuenta que es probable que haya otros mecanismos que intervengan en la fatiga, la intolerancia al ejercicio y la taquicardia excesiva, el concepto de pérdida de la forma física con el reposo en cama aporta una explicación unificada de estos síntomas, así como un paradigma con el que abordar la recuperación.

#### Dolor torácico

Hay múltiples factores que pueden contribuir a producir el dolor torácico (u otros tipos de molestia torácica) con las SPAC-SCV en ausencia de formas conocidas de SPAC-ECV. La lesión del endotelio vascular puede deberse directa-

mente a la infección por el SARS-CoV-2 o indirectamente a una respuesta inmunitaria exagerada. La disfunción endotelial causada por una infección aguda o una inflamación persistente puede aumentar también el potencial de vasoespasmo coronario<sup>177, 190, 191</sup>. En un estudio de 11 pacientes con SPAC que presentaban angina de pecho y una sospecha de isquemia, las pruebas vasomotoras coronarias invasivas revelaron respuestas dependientes del endotelio anormales a la acetilcolina en el 82% de los casos; esto se debió a una combinación de efectos dependientes del endotelio e independientes del endotelio (músculo liso)<sup>192</sup>. Otros posibles factores contribuyentes son la enfermedad miocárdica y/o pericárdica que puede no haber sido detectada en las pruebas iniciales. Por último, el dolor torácico es una manifestación frecuente del STPO y la EMM/SFC; sin embargo, todavía no se conocen bien los mecanismos subyacentes.

#### Disnea

La dificultad respiratoria, la tos y el dolor pleurítico constituyen los síntomas descritos con frecuencia en las SPAC. Algunos pacientes pueden apreciar también incapacidad de realizar una respiración profunda o falta de aire en el ejercicio, que conducen a la interrupción de la deambulación en un suelo llano y/o de las actividades básicas de la vida cotidiana.

Aunque la disnea es frecuente en los pacientes con isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca o arritmia, puede darse también en los pacientes con complicaciones respiratorias tras la infección por el SARS-CoV-2. Entre ellas se encuentran las siguientes: 1) embolia pulmonar, en especial si la disnea se acompaña de desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio, taquicardia y/o presíncope/síncope; 2) neumonía; 3) deterioro de la capacidad de difusión del monóxido de carbono; 4) fibrosis pulmonar; 5) debilidad neuromuscular; 6) asma de nueva aparición o agravamiento de la ya existente; y 7) hiperreactividad bronquial debida a la inflamación vascular pulmonar. En los pacientes hospitalizados por COVID-19, el deterioro de la función pulmonar es frecuente 6 meses después del alta<sup>33, 193, 194</sup>.

La disnea inexplicada (en ausencia de anomalías cardiorrespiratorias) puede observarse también en las SPAC y puede estar relacionada con la pérdida de la forma física cardiovascular. En un estudio de 70 pacientes con COVID-19, 41 (59%) presentaron disnea persistente a los 3 meses<sup>195</sup>. Aunque en las mujeres fue más probable la aparición de disnea, no hubo una asociación con la edad, las comorbilidades iniciales, la hospitalización por la COVID-19, los signos ecocardiográficos ni los biomarcadores cardíacos. Sin embargo, en la prueba de ejercicio cardiorrespiratoria (PECR), los pacientes con disnea presentaron un valor inferior de  $VO_2$  máxima y de  $VO_2$  en el umbral de anaerobiosis y una mayor ineficiencia ventiladora. De igual modo, en un estudio de casos y controles, en el que se comparó a 10 pacientes con disnea inexplicada e intolerancia al ejercicio 11 meses después de la COVID-19 con 10 controles igualados en cuanto a edad y sexo, los pacientes con SPAC presentaron una capacidad máxima de ejercicio aerobio apreciablemente inferior<sup>188</sup>. Los pacientes con SPAC presentaron también un volumen sistólico inferior, unas presiones de llenado de cavidades izquierdas más bajas, una frecuencia cardíaca más alta, una extracción de oxígeno sistémica superior y una mayor ineficiencia ventiladora. Por último, en un estudio de 41 pacientes con SPAC y disnea inexplicada, se observaron anomalías ventilatorias en un 88% de los casos en la PECR<sup>196</sup>. Continúan siendo necesarios nuevos estudios para determinar mejor cuáles son los factores impulsores de la disnea en esta población, incluida la evaluación de los bucles de flujo-volumen pulmonares durante el ejercicio para detectar la hiperinsuflación dinámica, la limitación del flujo espiratorio y la hipoxemia inducida por el ejercicio.

#### 6.2.6. Evaluación

Debe usarse un enfoque multidisciplinario para la evaluación de la mayor parte de los pacientes con SPAC. Los médicos de atención primaria suelen ser el primer punto de contacto para estos pacientes, y ayudan a supervisar y

coordinar la asistencia de otros especialistas como neumólogos, cardiólogos, neurólogos, reumatólogos, psiquiatras y expertos en enfermedades infecciosas. Dentro de este marco de referencia, generalmente puede realizarse una evaluación cardiorrespiratoria básica inicial para determinar la necesidad de una asistencia especializada.

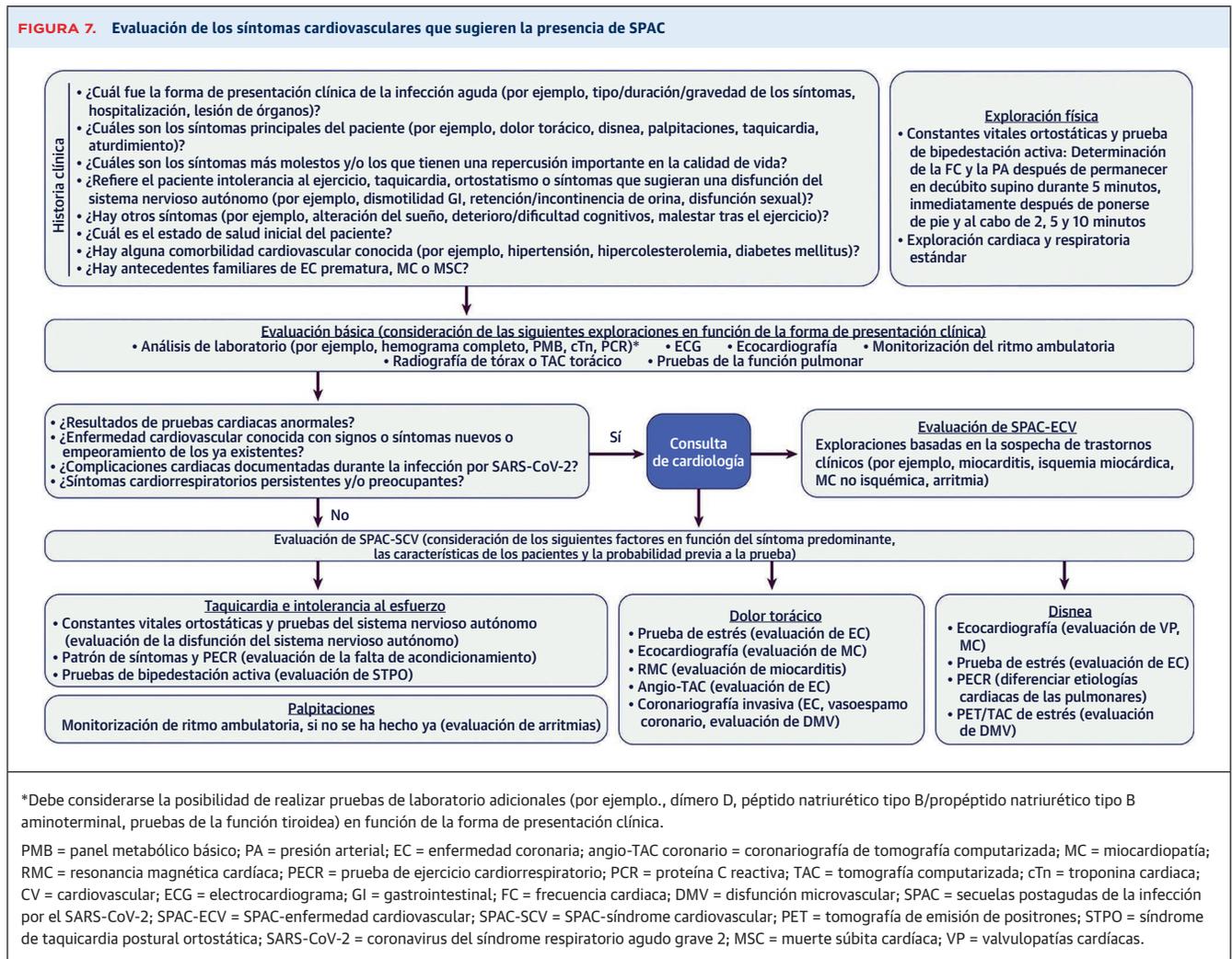
Aunque el tipo y la gravedad de los síntomas son factores que deben informar la elección de las pruebas diagnósticas, un enfoque inicial razonable de estas incluye lo siguiente: 1) pruebas básicas de laboratorio (por ejemplo, hemograma completo, panel metabólico básico, cTn, proteína C reactiva); 2) un ECG; 3) una ecocardiografía; 4) una monitorización ambulatoria del ritmo; 5) exploraciones de imagen del tórax (radiografía y/o TAC); y/o 6) pruebas de la función pulmonar. Se recomienda una consulta de cardiología en los pacientes con: 1) resultados anormales de las pruebas cardíacas; 2) enfermedad cardiovascular conocida con signos o síntomas de nueva aparición o agravamiento de los ya existentes (por ejemplo, empeoramiento de la disnea en un paciente con una insuficiencia cardíaca conocida); 3) complicaciones cardíacas documentadas durante la infección por el SARS-CoV-2; y/o 4) síntomas cardiorrespiratorios persistentes sin otra explicación.

Como parte de la evaluación de las SPAC, los cardiólogos deben obtener una historia clínica y realizar una exploración física completas, examinando todas las exploraciones complementarias de interés para ayudar a determinar la probabilidad de que haya SPAC-ECV. Es importante señalar que puede ocurrir que una cardiopatía no detectada con anterioridad pase a ser clínicamente manifiesta en el contexto de la enfermedad aguda. Si se sospecha una miocarditis, pericarditis u otra afectación miocárdica, debe realizarse una evaluación adicional según lo recomendado en el apartado sobre la miocarditis. También pueden ser necesarias pruebas adicionales elegidas en función de la forma de presentación clínica (por ejemplo, angio-TAC pulmonar si hay sospecha de embolia pulmonar). En última instancia, en los pacientes con síntomas persistentes pero sin SPAC-ECV, deberá realizarse una evaluación adicional para la detección de las posibles SPAC-SCV, que vendrá dada por lo siguiente: 1) el síntoma o síntomas más prominentes; 2) las características iniciales del paciente; y 3) la probabilidad pretest de una enfermedad cardiovascular (véase la [figura 7](#)).

#### Taquicardia e intolerancia al ejercicio

Mientras se consideran otras posibles causas de taquicardia (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar), las pruebas ambulatorias iniciales deben incluir una prueba de bipedestación activa de 10 minutos para evaluar los cambios dinámicos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Esto comporta la medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca después de permanecer 5 minutos en decúbito supino,

**FIGURA 7. Evaluación de los síntomas cardiovasculares que sugieren la presencia de SPAC**



inmediatamente después de ponerse de pie, y luego a los 2, 5 y 10 minutos. La hipotensión ortostática se define como un descenso de la presión arterial sistólica de al menos 20 mm Hg o de la presión arterial diastólica de al menos 10 mm Hg en los 3 minutos siguientes a ponerse en pie. En ausencia de hipotensión ortostática, el STPO se define como un aumento de la frecuencia cardíaca de > 30 latidos por minuto en las personas de edad ≥ 19 años o de > 40 latidos por minuto en las de edad < 19 años y/o una frecuencia cardíaca de >120 latidos por minuto durante la prueba de bipedestación activa de 10 minutos. Cabe destacar que la taquicardia debe durar más de 30 segundos y acompañarse de síntomas. También es importante que el paciente permanezca de pie tranquilo durante los 10 minutos, ya que el aumento de la frecuencia cardíaca puede tardar en producirse. La taquicardia no relacionada con la postura es probable que se deba a una taquicardia sinusal inapropiada, especialmente si la frecuencia cardíaca no disminuye por la noche. Si es via-

ble realizarla, una prueba de la marcha de 6 minutos puede ser útil para evaluar la capacidad funcional, a la vez que se monitoriza la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.

También debe considerarse la posible conveniencia de una monitorización ambulatoria del ritmo para descartar una arritmia y definir el patrón de elevación de la frecuencia cardíaca. Mientras que esto último puede hacerse probablemente con un monitor Holter de 24 a 48 horas, debe contemplarse una monitorización de mayor duración (por ejemplo, monitorización Holter ampliada, monitorización de eventos) en las personas con palpitaciones episódicas, dependiendo de la frecuencia cardíaca comunicada. Los dispositivos de salud móviles capaces de monitorizar la frecuencia cardíaca y el ECG también pueden ser útiles para la evaluación y el seguimiento durante la recuperación.

A pesar de que las personas afectadas pueden tener una frecuencia cardíaca en reposo superior a la esperada

para su edad y nivel de entrenamiento, y superior a la registrada antes de la COVID-19, estos aumentos pueden ser fisiológicamente apropiados y no deben hacer suponer automáticamente la existencia de una alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo. Pueden observarse aumentos de la frecuencia cardíaca en momentos inesperados a lo largo del día o de la noche, incluso durante el sueño y los periodos de sedentarismo. Algunos pacientes pueden notar también una taquicardia excesiva en respuesta al ejercicio mínimo, con mayores tiempos de recuperación de la frecuencia cardíaca tras la actividad. En última instancia, aunque deben tenerse en cuenta los posibles mecanismos subyacentes de la taquicardia persistente (por ejemplo, el aumento del tono adrenérgico, la baja forma física), puede resultar difícil discernirlos en la mayoría de los entornos clínicos.

#### Dolor torácico

Si no se ha realizado previamente, debe llevarse a cabo una evaluación de la isquemia basada en las recomendaciones de las guías<sup>197</sup>. En los pacientes de bajo riesgo, la determinación del calcio arterial coronario o la prueba de esfuerzo sin técnicas de imagen constituyen un método de primera línea razonable. En los pacientes con un riesgo superior, debe realizarse un angio-TAC o una prueba de diagnóstico por la imagen en estrés (ecocardiografía de estrés, PET/tomografía computarizada de emisión fotónica única o RMC), en especial si el paciente no puede realizar ejercicio y/o el ECG no es interpretable. Si se sospecha una disfunción microvascular, las imágenes de perfusión miocárdica mediante PET pueden ser especialmente útiles; si no se dispone de ellas, debe contemplarse el uso de técnicas de imagen de estrés mediante ecocardiografía, imágenes de perfusión miocárdica mediante tomografía computarizada de emisión fotónica única o RMC. La coronariografía invasiva debe reservarse para las personas con resultados anormales en las pruebas no invasivas o para aquellas en las que exista una sospecha muy clara de enfermedad coronaria obstructiva o vasoespasmos<sup>158, 192</sup>. Las pruebas vasomotoras coronarias invasivas pueden ser útiles para la evaluación de estos trastornos; sin embargo, puede ser necesario remitir al paciente a un centro especializado.

#### Disnea

Dada la propensión de la infección por el SARS-CoV-2 a afectar a los pulmones, las pruebas diagnósticas iniciales deben centrarse en descartar procesos respiratorios. Lo más habitual es realizar una radiografía de tórax y/o una tomografía computarizada sin contraste de los pulmones, junto con pruebas de la función pulmonar. Si no revelan ninguna alteración, se debe considerar la conveniencia de una PECR con bucles de flujo-volumen (si se dispone de ello) para caracterizar la reserva cardíaca y pulmonar. Si se sospecha una embolia pulmonar, también debe plantearse la posibilidad

de realizar una angiografía pulmonar mediante TAC o una gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q). Por último, debe realizarse una evaluación de la isquemia si se sospecha una enfermedad coronaria obstructiva o una disfunción microvascular.

#### 6.2.7. Tratamiento

La mayor parte de las recomendaciones de tratamiento relativas a las SPAC-ECV deben basarse en las guías actuales; las relativas a las SPAC-SCV dependen en gran medida del síntoma o síntomas subyacentes.

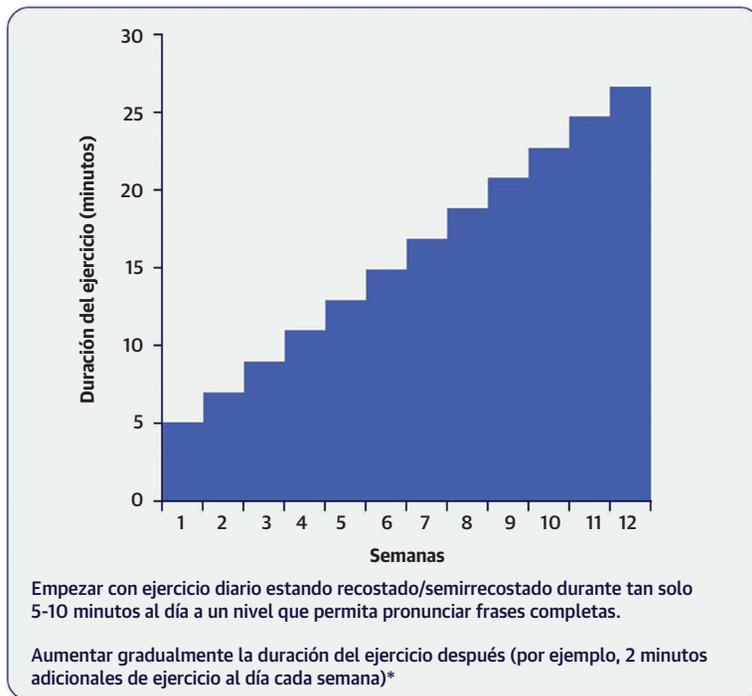
##### Taquicardia e intolerancia al ejercicio

En los pacientes con taquicardia, intolerancia al ejercicio/ortostatismo y/o pérdida de la buena forma física, deben considerarse las intervenciones que se utilizan normalmente para el STPO. Se han descrito claramente los efectos beneficiosos del entrenamiento de ejercicio tras la pérdida de la buena forma física después del reposo en cama<sup>187,198</sup> y el consiguiente STPO<sup>184,185,199</sup>. El entrenamiento de ejercicio aumenta la masa cardíaca y el volumen sanguíneo, mejora la distensibilidad ventricular y desplaza la curva de Frank-Starling hacia arriba, aumentando el volumen sistólico, mejorando la captación máxima de oxígeno y aumentando, en última instancia, la capacidad funcional.

Sin embargo, para lograr estos efectos, se recomiendan tipos específicos de entrenamiento de ejercicio. Es importante destacar que estos pacientes generalmente son incapaces de tolerar el ejercicio estando de pie (por ejemplo, caminar o correr); además, el ejercicio en posición vertical puede empeorar la fatiga, dando lugar a malestar después del ejercicio. Esto ha llevado a que las guías del NICE del Reino Unido desaconsejen la terapia de ejercicio gradual para los pacientes que se están recuperando de la COVID-19, y específicamente aquellos a los que se ha diagnosticado una EMM/SFC<sup>200</sup>. Sin embargo, no todos los ejercicios son problemáticos<sup>201</sup>. En lugar del ejercicio realizado estando de pie, se recomienda inicialmente el ejercicio en posición recostada o semirrecostada (por ejemplo, remo, natación o ciclismo) (véase la **figura 8**), con una transición posterior al ejercicio en posición vertical a lo largo del tiempo, a medida que se resuelve la intolerancia ortostática<sup>185, 198, 202</sup>.

Además, la duración del ejercicio debe ser corta al principio, aumentándola gradualmente a medida que aumenta la capacidad funcional. La intensidad del ejercicio también debe ser de un nivel submáximo y sostenido durante la duración del ejercicio, con aumentos naturales a medida que mejora la tolerancia. Por ejemplo, los pacientes deben empezar generalmente con un ejercicio diario en posición recostada durante tan solo ~5-10 minutos a un nivel que les permita hablar pronunciando frases completas; a continuación, se recomiendan aumentos graduales del ejercicio (por ejemplo, 2 minutos adicionales de

**FIGURA 8.** Ejemplo de prescripción de terapia de ejercicio en posición recostada



### Ejercicio estando recostado/semirrecostado



Ciclismo



Remo

\*Puede consultarse una prescripción más precisa de la terapia de ejercicio con objetivos de frecuencia cardíaca y registros del ejercicio del paciente, en el apéndice de Bryarly et al.<sup>164</sup>

ejercicio al día cada semana) (véase la **figura 8**). Estos principios ayudan a evitar que se agrave la fatiga o los retrocesos y, por lo general, pueden aplicarse a todos los pacientes con una baja forma física, independientemente de la edad y de si hay un STPO<sup>203</sup>. También se ha demostrado que este tipo de programa favorece la salud cardiovascular a largo plazo<sup>204</sup>. Por último, debe iniciarse un programa de ejercicio reglado. En algunos pacientes, la mejor forma de hacerlo es en un entorno supervisado por un fisioterapeuta; en otros casos, se pueden proporcionar instrucciones específicas sobre cómo llevar a cabo dicho programa en casa o en un gimnasio<sup>164, 199</sup>.

Dada la reducción del volumen plasmático que se produce tras la pérdida de la buena forma física<sup>183-185</sup>, deben considerarse intervenciones no farmacológicas que aborden esta fisiopatología. Ello incluye el consumo de sal y líquidos (siempre que la presión arterial esté controlada), la elevación de la cabecera de la cama con calzas de 10-15 cm durante el sueño y el uso de medias elásticas (hasta la altura de la cintura para asegurar un soporte suficiente del volumen sanguíneo central)<sup>164</sup>. El aumento del consumo de sal puede lograrse mediante una ingesta liberalizada de sodio (5-10 g o 1-2 cucharaditas de sal de mesa al día); sin embargo, deben evitarse los comprimidos de sal para reducir al mínimo las náuseas y

los vómitos. También se debe alentar a los pacientes a consumir 3 litros de agua o de una solución electrolítica equilibrada al día. Debe prestarse atención a evitar los factores que contribuyen a la deshidratación, como el consumo de alcohol y/o cafeína, la ingestión de comidas copiosas y la exposición excesiva al calor<sup>164</sup>.

Aunque en la actualidad no hay ningún tratamiento farmacológico aprobado para las SPAC-SCV, se pueden utilizar diversos tratamientos de forma empírica. Por ejemplo, si predominan las palpitaciones, puede añadirse un betabloqueante a dosis bajas (por ejemplo, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, propranolol) o un calcioantagonista no dihidropiridínico (por ejemplo, diltiazem, verapamilo), ajustando gradualmente la dosis para reducir la frecuencia cardíaca. Esto puede ser útil para obtener una mejora moderada de la tolerancia al ejercicio y aliviar los síntomas, y los pacientes pueden dejar de tomar estos tratamientos a medida que su estado físico y su actividad mejoran. A pesar de que no se ha demostrado que mejoren de manera uniforme la calidad de vida en mayor medida de lo que lo hace el entrenamiento de ejercicio en los pacientes con STPO<sup>205</sup>, los betabloqueantes no selectivos que inhiben la vasodilatación mediada por el receptor adrenérgico beta-2 (por ejemplo, el propranolol) pueden ayudar a controlar los sínto-

mas debilitantes en los pacientes con intolerancia ortostática y con un estado hiperadrenérgico<sup>206, 207</sup>. El propranolol también puede resultar útil en los pacientes con ansiedad o migraña coexistentes.

También se ha utilizado la ivabradina en pacientes con fatiga intensa exacerbada por los betabloqueantes y los calcioantagonistas. Este enfoque está respaldado por un ensayo realizado en 22 pacientes con STPO, en el que se observó una mejora de la frecuencia cardíaca y de la calidad de vida tras el tratamiento con ivabradina durante un mes<sup>208</sup>. La fludrocortisona (hasta 0,2 mg tomados por la noche) también puede utilizarse, junto con el consumo de sal, para aumentar el volumen sanguíneo y reducir la intolerancia ortostática; sin embargo, resulta crucial realizar una monitorización cuidadosa para evitar una hipopotasemia. Por último, la midodrina (2,5-10 mg) puede ser útil para la intolerancia ortostática; la primera dosis se toma por la mañana antes de levantarse de la cama y la última no más tarde de las 4 pm.

#### **Dolor torácico**

En los pacientes con dolor torácico y sin signos de isquemia, puede contemplarse el uso de diversos tratamientos empíricos. Si el dolor es de carácter pleurítico o si hay un componente inflamatorio subyacente (por ejemplo, costondritis), es razonable realizar una prueba de 1 a 2 semanas con fármacos antiinflamatorios, añadiendo dosis bajas de colchicina en caso necesario. Si los síntomas empeoran con el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, debe pensarse en una esofagitis o un espasmo esofágico. En los casos de sospecha de una disfunción endotelial, puede ensayarse un calcioantagonista, un nitrato de acción prolongada y/o el uso de ranolazina. El ácido acetilsalicílico y las estatinas de alta intensidad son elementos clave en los pacientes con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica subyacente. Por último, algunos complementos alimenticios (por ejemplo, extracto de remolacha, l-arginina) pueden aumentar el óxido nítrico y se puede contemplar su uso en los pacientes con un dolor torácico persistente que no responde a otros tratamientos o en los casos en los que se sospecha una disfunción microvascular. El extracto de remolacha puede tomarse 1 hora antes del ejercicio para alcanzar una vasodilatación máxima, y la l-arginina puede usarse en dosis de 4 mg dos veces al día<sup>209-211</sup>.

#### **Disnea**

En los pacientes con disnea no relacionada con la enfermedad cardiovascular, debe considerarse la posible conveniencia de una consulta de neumología para orientar la ulterior evaluación y el tratamiento. Es importante señalar que los estados de baja precarga pueden dar lugar a disnea, lo cual subraya la importancia de la carga de volumen y del ejercicio en posición recostada, como se describe en el apartado de taquicardia e intolerancia al ejercicio<sup>212</sup>. La

terapia física que incorpora un entrenamiento aerobio y ejercicios de respiración diafragmática puede ser una ayuda útil para abordar las anomalías ventilatorias y la disfunción muscular subyacentes<sup>196, 213</sup>, como se ha observado en otras enfermedades pulmonares.

#### **6.2.8. Perspectivas futuras**

Tanto las SPAC-ECV como las SPAC-SCV pueden darse después de una infección por el SARS-CoV-2, con efectos diversos sobre la calidad de vida. Dado que queda mucho por averiguar acerca de estos trastornos<sup>214</sup>, existen muchas oportunidades para comprender mejor su epidemiología, los mecanismos subyacentes y los mejores enfoques para su evaluación y tratamiento<sup>214</sup>. Además, actualmente es poco lo que se sabe acerca de la incidencia de las SPAC en los niños, en las personas con infecciones intercurrentes durante la vacunación y en las que presentan infecciones por las variantes más recientes del SARS-CoV-2 (por ejemplo, Delta, Ómicron). Todo ello subraya la necesidad de llevar a cabo estudios que utilicen una recogida rigurosa de los datos y una inclusión precisa de los participantes para definir las mejores prácticas para distintos fenotipos<sup>172, 215, 216</sup>. Teniendo en cuenta que es probable que el coste total de las SPAC para los pacientes y sus familias, el sistema de asistencia sanitaria, los pagadores y la sociedad en general sea sustancial, hay una necesidad crítica de identificar formas de satisfacer mejor las necesidades de las personas que padecen este trastorno.

### **6.3. Apartado 3: Reanudación de la actividad física**

#### **6.3.1. Descripción general**

La observación de una lesión miocárdica en los pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>33, 217, 218</sup>, junto con la incertidumbre existente acerca de las secuelas cardiovasculares tras una enfermedad leve<sup>11</sup>, fomentaron una cierta aprensión inicial respecto a la seguridad de la práctica de deportes de competición en los deportistas que se estaban recuperando de la infección por el SARS-CoV-2. Ello condujo a varias recomendaciones de consenso para su detección<sup>219, 220</sup>, incluidas 2 del Consejo de Cardiología del Deporte y el Ejercicio del ACC<sup>221, 222</sup>, que avalaron un enfoque conservador de cribado de la RAF consistente en la denominada tríada de pruebas<sup>43</sup>, con un ECG de 12 derivaciones, la cTn (preferiblemente con el empleo de un análisis de alta sensibilidad) y una ecocardiografía. En protocolos posteriores que incorporaron el uso universal de la RMC en los deportistas universitarios de los Estados Unidos se identificó una afectación miocárdica y pericárdica en algunos de los pacientes que se estaban recuperando de la COVID-19<sup>73, 74, 223, 224</sup>. Sin embargo, los datos de registros de gran tamaño han puesto de manifiesto una baja prevalencia global de la miocarditis clínica<sup>43, 68, 69</sup>, sin que se haya producido un

aumento de los eventos adversos cardíacos agudos notificados<sup>43, 69</sup>. Teniendo en cuenta los datos adicionales que se han acumulado en el pasado año, presentamos unas orientaciones actualizadas en relación con la reanudación de las actividades deportivas y el entrenamiento con ejercicios intensos después de la infección por el SARS-CoV-2. A continuación se incluye un resumen de la literatura relativa a los deportistas con COVID-19 y un marco de referencia práctico, basado en la evidencia, para orientar la evaluación de la RAF.

### 6.3.2. Epidemiología

Hay múltiples estudios que han ratificado que la miocarditis es una causa frecuente de muerte súbita cardíaca en los deportistas<sup>225</sup>. Lamentablemente, las primeras recomendaciones sobre la RAF en relación con la COVID-19 tuvieron limitaciones por las siguientes causas: 1) una prevalencia incierta de la miocarditis en la infección por el SARS-CoV-2; 2) unas tasas de resultados adversos desconocidas con la reanudación del ejercicio; y 3) las descripciones de lesiones miocárdicas significativas y malos resultados clínicos en algunos pacientes hospitalizados<sup>10, 11</sup>.

### 6.3.3. Serie de casos

Los estudios iniciales en los que se detalló la prevalencia de la afectación miocárdica en los deportistas con COVID-19 fueron, en su mayoría, estudios unicéntricos en los que se utilizó la RMC como herramienta adicional para la detección sistemática. En la primera serie de casos publicada de deportistas universitarios estadounidenses, en su mayoría asintomáticos, en los que se aplicó la tríada de exploraciones complementarias junto con un examen de detección sistemática con RMC<sup>223</sup>, 4 de 26 (15%) deportistas cumplieron los criterios de RMC modificados de Lake Louise<sup>29</sup> para la miocarditis, 8 (31%) mostraron evidencia de RTG sin edema, y ninguno presentó pericarditis<sup>223</sup>. Poco después se publicó un estudio de 54 estudiantes deportistas asintomáticos o mínimamente sintomáticos, de los cuales 19 (40%) mostraron signos de pericarditis con realce pericárdico y/o derrame pericárdico; sin embargo, ninguno de estos deportistas cumplió los criterios de RMC para la miocarditis<sup>74</sup>. Es de destacar que ningún otro estudio de deportistas con COVID-19 ha descrito un grado similar de afectación pericárdica.

Posteriormente se han publicado otras series de casos unicéntricas pequeñas<sup>73, 224, 226-229</sup> (véase la **tabla 1**), todas las cuales tienen limitaciones debidas a: 1) falta de controles apropiados, así como de una revisión independiente y con enmascaramiento de las exploraciones de diagnóstico por la imagen; 2) heterogeneidad en las anomalías observadas en la RMC; y 3) falta de un enfoque estandarizado en lo que respecta al momento de obtención de la RMC (que oscila entre 10-40+ días después del resultado positivo en la prueba de COVID-19). Los datos de estos estudios, junto con los casos ampliamente difun-

didados en los medios de comunicación<sup>230-232</sup>, han llevado a algunas organizaciones a exigir el uso de la RMC para examinar a todos los deportistas de competición tras la infección por el SARS-CoV-2.

### 6.3.4. Registros

A lo largo de 2020, se crearon múltiples registros de gran tamaño para llevar a cabo un seguimiento de los deportistas profesionales y universitarios de los Estados Unidos que se habían recuperado de la COVID-19. Tanto la cohorte de deportistas profesionales de Estados Unidos (N = 789)<sup>69</sup> como el registro multicéntrico universitario *Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes* (N = 3.018)<sup>43</sup> documentaron una prevalencia significativamente menor de miocarditis (0,6%-0,7%) en los deportistas que habían sufrido antes la infección, en la mayoría de los cuales se aplicó la tríada de pruebas cardíacas independientemente de la sintomatología (véase la **tabla 2**). En estos registros, la RMC se realizó generalmente si alguno de los componentes de la tríada de pruebas era anormal o si los síntomas sugerían una miocarditis (excepto en el caso de 198 deportistas en el *Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes* en los que la RMC se realizó de manera obligatoria)<sup>43, 69</sup>. No se observaron resultados cardíacos adversos como consecuencia directa de la COVID-19<sup>43, 69</sup>.

Muy recientemente, la *Big Ten Conference* publicó datos relativos a 1597 deportistas a los que se aplicó un examen de detección sistemática universal mediante RMC, además de la tríada de pruebas cardíacas, con independencia de la presencia de síntomas<sup>68</sup> (véase la **tabla 2**). En el 2,3% de los deportistas se registraron anomalías en la RMC compatibles con una miocarditis<sup>29</sup>. Sin embargo, de manera similar a lo indicado por los datos de los estudios unicéntricos, hubo una marcada heterogeneidad en la prevalencia (0%-7,6%) y el tipo de anomalías de la RMC entre los 13 programas que participaron. Los resultados también fueron notablemente comparables a los del *Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes* y a los de los registros de deportistas profesionales, ya que únicamente 9 deportistas (0,6%) presentaron signos compatibles con una miocarditis clínica.

### 6.3.5. Limitaciones del examen de detección sistemática con RMC

Aunque la RMC es una herramienta diagnóstica potente, capaz de identificar la necrosis tisular, la inflamación y el edema, presenta importantes limitaciones cuando se utiliza como herramienta de cribado en las personas con infección por el SARS-CoV-2. En primer lugar, los criterios de Lake Louise modificados se basan en una sospecha clínica de miocarditis y no han sido validados como herramienta de cribado para pacientes de riesgo bajo o intermedio<sup>29</sup>. Además, los algoritmos de diagnóstico de la miocarditis de la *European Society of Cardiology* y la

**TABLA 1** Serie de casos en las que se ha evaluado la prevalencia de la miocarditis, otras afectaciones miocárdicas y la afectación del pericardio en deportistas tras una infección por el SARS-CoV-2\*

Serie de casos	Nivel de competición	Tamaño de la muestra	Estrategia de la RMC	Edad, media o mediana, años	Sexo, % de mujeres	Sintomática, n (%)	Miocarditis o pericarditis, n (%)	Observaciones adicionales
Rajpal et al <sup>223</sup> (online 11 de septiembre de 2020)	Universitario	26	Todos los deportistas	20	42%	12 (46%)	Miocarditis: 4 (15%) Pericarditis: 0 (0%)	RTG: 12 (46%) Derrame pericárdico: 2 (8%)
Brito et al <sup>74</sup> (online 4 de noviembre de 2020)	Universitario	54	Deportistas sintomáticos y personas con un ECG y/o ecocardiografía anormales (N = 48, 89%)	19	15%	38 (70%)	Miocarditis: 0 (0%) Pericarditis: 19 (40%)	Cualquier anomalía de la RMC: 27 (56%)
Vago et al <sup>226</sup> (online 16 de diciembre de 2020)	Profesional	12	Todos los deportistas	23	83%	10 (83%)	Miocarditis: 0 (0%) Pericarditis: 0 (0%)	n. d.
Clark et al <sup>224</sup> (online 17 de diciembre de 2020)	Universitario	59 con COVID-19 60 controles deportistas 27 controles sanos	Todos los sujetos	20 25 30	63%	46 (78%)	Miocarditis: 2 (3%) Pericarditis: 1 (2%)	RTG punto de inserción VD: 13 (22%) con COVID-19, 10 (24%) de 41 controles deportistas evaluados con gadolinio, 0 (0%) controles sanos
Starekova et al <sup>73</sup> (online 14 de enero de 2021)	Universitario	145	Todos los deportistas	20	26%	111 (77%)	Miocarditis: 2 (1%) Pericarditis: 0 (0%)	RTG punto de inserción VD: 38 (26%) RTG miocárdico medio: 2 (1%)
Malek et al <sup>227</sup> (online 20 de enero de 2021)	Profesional	26	Todos los deportistas	24	81%	20 (77%)	Miocarditis: 0 (0%) Pericarditis: 1 (4%)	Cualquier anomalía de la RMC: 5 (19%), incluye 1 RTG miocárdico medio (4%)
Hendrickson et al <sup>228</sup> (online 11 de mayo, 2021)	Universitario	137	Selectivo (basado en pruebas de tríada anormales, N = 5, 4%)	20	32%	112 (82%)	Miocarditis: 0 (0%) Pericarditis: 0 (0%)	ECG anormal: 0 (0%) cTn anormal: 4 (3%) Ecocardiografía anormal: 4 (3%) Cualquier anomalía de la RMC (de los evaluados): 0 (0%)
Hwang et al <sup>229</sup> (online 24 de junio de 2021)	Universitario	55	Selectivo (basado en pruebas de tríada anormales, N = 8, 15%)	n. d.	n. d.	38 (69%)	Miocarditis: 0 (0%) Pericarditis: 1 (2%)	ECG anormal: 3 (5%) cTn anormal: 1 (2%) Ecocardiografía anormal: 6 (11%) Cualquier anomalía de la RMC (de los 8 evaluados): 2 (25%)

\* Los estudios incluyeron la tríada de pruebas cardíacas estándar (ECG, cTn y ecocardiografía) o la tríada de pruebas estándar junto con la RMC obligatoria.

RMC = resonancia magnética cardíaca; cTn = troponina cardíaca; ECG = electrocardiograma; RTG = realce tardío de gadolinio; n. d. = no disponible; VD = ventrículo derecho.

American Heart Association se basan tanto en una forma de presentación clínica que sugiera una miocarditis como en resultados anormales de las pruebas de diagnóstico<sup>108, 233</sup>. Así pues, se desconoce la trascendencia clínica de una caracterización tisular anormal en la RMC en individuos sin sospecha clínica de miocarditis. En segundo lugar, la escasez de datos sobre los valores normales específicos para los deportistas complica el uso de la RMC como herramienta de detección de uso generalizado en esa población. Por ejemplo, numerosos estudios han puesto de manifiesto la existencia de un RTG inespecífico en deportistas de alto nivel<sup>234</sup>. En un estudio reciente se

observaron también tasas de RTG focal comparables en los puntos de inserción del VD en los deportistas con SARS-CoV-2 (22%) y en los controles consistentes en deportistas no infectados (24%)<sup>224</sup>. En tercer lugar, el mapeo paramétrico requiere un alto grado de experiencia. En consecuencia, la notable heterogeneidad de los resultados de la RMC descritos en diferentes centros puede estar relacionada con las diferencias regionales en el rendimiento de la RMC y con el sesgo de interpretación, dada la falta de una revisión enmascarada por parte de un laboratorio central independiente. En cuarto lugar, la falta de un grupo de control adecuado limita la inter-

**TABLA 2** Registros en los que se ha evaluado la prevalencia de la miocarditis, otras afectaciones miocárdicas y la afectación del pericardio en deportistas tras una infección por el SARS-CoV-2

Registro	Nivel de competición	Tamaño de la muestra	Estrategia de la RMC	Edad, Media, años	Sexo, % de mujeres	Sintomática, n (%)	Miocarditis o pericarditis, n (%)	Observaciones adicionales
Martinez et al <sup>69</sup> (online 4 de marzo de 2021)	Profesional	789	Selectivo (basado en pruebas de tríada anormales, N = 30, 4%)	25	2%	460 (58%)	Miocarditis: 3 (0,4%) Pericarditis: 2 (0,3%)	ECG anormal: 9 (1%) cTn anormal: 6 (0,8%) Ecocardiografía anormal: 19 (2%) Cualquier anomalía de la RMC: 5/30 (17%)
Moulson et al <sup>43</sup> (online 17 de abril de 2021)	Universitario (Total N = 3018)	2820	Selectivo, basado en síntomas o pruebas de tríada anormales (N = 119, 4,2%)	20	32%	2022 (67%)	Miocarditis: 12 (0,4%) Pericarditis: 3 (0,1%)	ECG anormal: 12 (0,4%) cTn anormal: 9 (0,3%) Ecocardiografía anormal: 15 (0,5%) Cualquier anomalía de la RMC: 15/119 (13%)
		198	No selectivo, todos los deportistas	n. d.	n. d.	62 (31%)*	Afectación miocárdica:† 6 (3%)	Afectación miocárdica definitiva o probable:‡ 3 (2%)
Daniels et al <sup>68</sup> (online 27 de mayo de 2021)	Universitario	1597	Todos los deportistas	n. d.	40%	n. d.	Miocarditis:‡ 37 (2%) Pericarditis: 0 (0%)	Miocarditis clínica: 9 (0,6%)

\* N = 62 con síntomas de COVID-19 moderados o anomalías en las pruebas cardíacas en la situación inicial.

† Afectación miocárdica definida como: 1) definitiva: Anomalía en T<sub>1</sub> + RTG y anomalía en T<sub>2</sub>, o anomalía en T<sub>2</sub> + criterios adicionales de apoyo (FEVI ≤ 45%, derrame pericárdico o realce pericárdico, o nivel de cTn por encima del límite superior de referencia del percentil 99); 2) probable: Anomalía en T<sub>1</sub> + RTG y 1 o más criterios de apoyo; o 3) posible: anomalía en T<sub>1</sub> aislada o RTG.

‡ Miocarditis definida como clínica o subclínica (inflamación miocárdica definida por la RMC en ausencia de síntomas que sugieran una miocarditis clínica y cTn elevada).

RMC = resonancia magnética cardíaca; cTn = troponina cardíaca; ECG = electrocardiograma; RTG = realce tardío de gadolinio; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; n. d. = no disponible.

pretación del significado clínico y la aplicación de estos hallazgos de la RMC en un algoritmo de pruebas diagnósticas. Por último, el coste, la disponibilidad limitada y la asignación equitativa de recursos representan un verdadero reto para la práctica clínica real cuando se contempla el uso de la RMC para el cribado para la RAF.

Es importante destacar que, hasta la fecha, no se ha confirmado ningún caso de muerte de causa cardíaca en los registros de deportistas con COVID-19<sup>43,68, 69</sup>. Además, la mayor parte de los deportistas de todos los niveles de competición reanudan su actividad sin que se les practique una RMC.

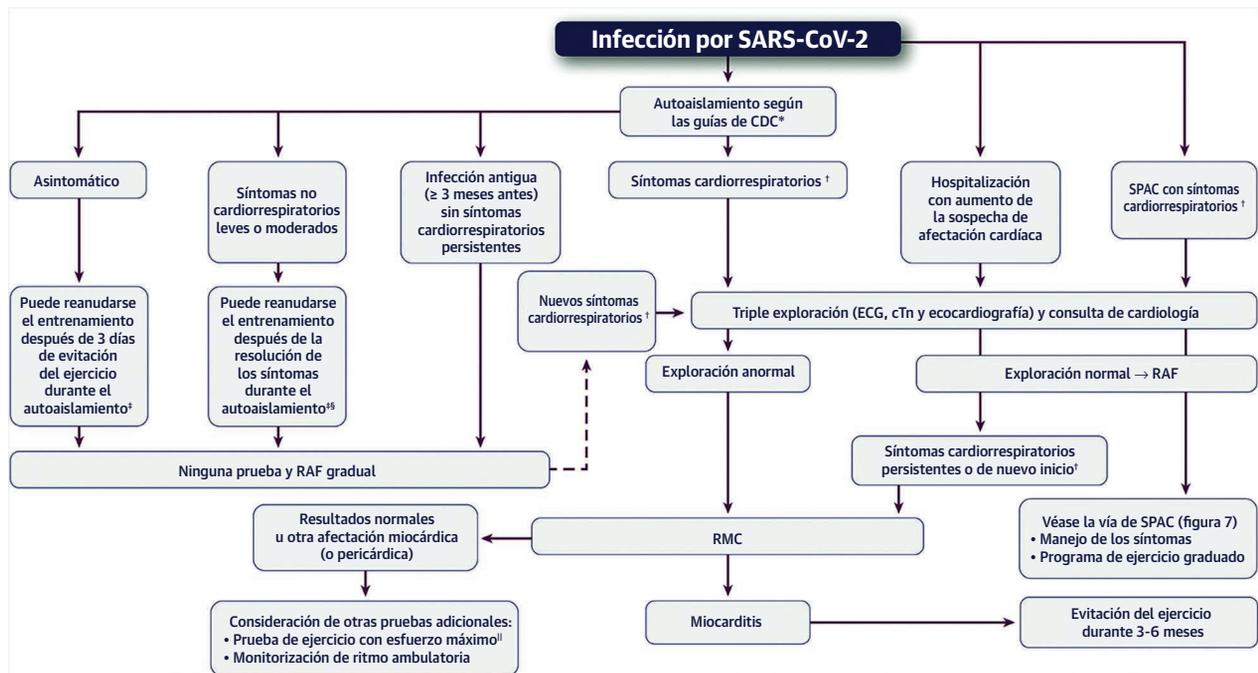
### 6.3.6. Evaluación y tratamiento

La primera declaración de consenso aprobada por la Sección de Cardiología del Deporte y el Ejercicio del ACC recomendó que la tríada de pruebas cardíacas formara parte del cribado para la RAF en todos los deportistas de competición con síntomas<sup>221</sup>. Las recomendaciones posteriores de este grupo fueron más moderadas, recomendando la realización de pruebas cardíacas solamente en los casos de síntomas relacionados con la COVID-19 moderados o graves o de un empeoramiento sintomático<sup>222</sup>. Los cambios en las recomendaciones de consenso (véanse las tablas 1 y 2 del apéndice del Suplemento) reflejaron un esfuerzo por equilibrar la incertidumbre sobre las secuelas cardíacas en la enfermedad leve<sup>11, 74, 223</sup>, la falta de datos sólidos de prevalencia relativos a la miocarditis o a la afectación miocárdica<sup>222</sup> y la necesidad de una orientación para la medicina deportiva comunitaria

adaptada en función del tiempo. A pesar de estos cambios, la mayoría de los deportistas universitarios y profesionales continuaron con la tríada de pruebas cardíacas antes del RAF, incluso en los asintomáticos<sup>43, 68, 69</sup>. Sin embargo, los datos recientes de registros multicéntricos han establecido que la prevalencia de la miocarditis clínica es baja en los deportistas de competición que padecen la COVID-19<sup>43, 68, 69</sup>. Además, los síntomas que sugieren una miocarditis pueden ser útiles para predecir una afectación cardíaca<sup>43</sup>.

Históricamente, se ha definido al deportista como una persona que atribuye un gran valor al entrenamiento de ejercicio, la competición y los logros deportivos<sup>235</sup>. Las personas que se autoidentifican como deportistas se encuentran en todo el espectro de edades, desde los jóvenes (edad < 18 años) hasta los consolidados (edad > 35 años) que son entusiastas del ejercicio<sup>235</sup>. Las recomendaciones previas se centraron en poblaciones específicas de deportistas que se recuperaban de la COVID-19, y fomentaron la observación de los deportistas jóvenes (edad < 21 años) durante varias semanas para detectar la posible aparición de un SIM-N<sup>236, 237</sup>. Los deportistas consolidados pueden presentar también factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiovascular<sup>238, 239</sup>, lo cual aumenta las posibilidades de que haya manifestaciones más graves de la COVID-19.

Los datos actuales sugieren que los deportistas de competición que se están recuperando de la COVID-19 y presentan síntomas no cardiorrespiratorios leves es improbable que presenten una miocarditis y una afectación

**FIGURA 9. Evaluación del paciente deportista convaleciente de COVID-19 y orientación sobre la RAF y/o el entrenamiento intenso**

\*CDC Guidelines: COVID-19 Quarantine and Isolation.<sup>240</sup>

† Los síntomas cardiorrespiratorios incluyen dolor/presión torácicos, disnea, palpitaciones y aturdimiento/síncope; esto incluye también los síntomas que se producen  $\leq 1$  semana después de la administración de la vacuna de ARNm contra la COVID-19.

‡ Las estrategias para reducir al mínimo la transmisión del SARS-CoV-2 a otros deportistas entre 3 y 10 días después de una prueba de COVID-19 positiva incluyen: 1) entrenar en aislamiento, 2) participar en entrenamientos al aire libre manteniendo la distancia social, 3) entrenar con una mascarilla en una instalación bien ventilada con la distancia social adecuada, y 4) participar en entrenamientos en grupo después de un único análisis NAAT (por ejemplo, análisis de RT-PCR) negativo o 2 análisis rápidos de antígeno negativos con 24-48 horas de diferencia.

§ Se excluye la anosmia/ageusia prolongada y aislada, que no debe retrasar la reanudación del entrenamiento.

¶ Se debe aplazar la prueba de ejercicio con esfuerzo máximo hasta que se haya descartado la miocarditis.

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; RMC = resonancia magnética cardíaca; COVID-19 = enfermedad por nuevo coronavirus de 2019; cTn = troponina cardíaca; ECG = electrocardiograma; NAAT = prueba de amplificación de ácidos nucleicos; SPAC = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2; RAF = reanudación de la actividad física; RT-PCR = transcripción inversa - reacción en cadena de polimerasa; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2.

miocárdica clínicamente trascendente<sup>43, 69</sup>. Se han realizado observaciones uniformes en una cohorte de profesionales de la salud no deportistas y no seleccionados (N = 149, edad 18-63 años), en los que los síntomas leves no se asociaron a una patología cardiovascular detectable<sup>66</sup>. En cambio, es probable que los síntomas cardiorrespiratorios persistentes tengan mayor trascendencia que la edad o el nivel de competición a la hora de evaluar la probabilidad de una afectación miocárdica clínicamente trascendente<sup>43</sup>.

### 6.3.7. Reanudación del ejercicio y entrenamiento deportivo

En los deportistas que se recuperan de la COVID-19 y presentan síntomas cardiorrespiratorios persistentes de miocarditis o afectación miocárdica (dolor u opresión torácicos, disnea, palpitaciones, aturdimiento o síncope) y/o en los que requieren hospitalización por un mayor

grado de sospecha de afectación cardíaca, debe llevarse a cabo una evaluación más detallada antes de que reanuden el ejercicio (véase la **figura 9**). En todos los demás que están asintomáticos o presentan síntomas menos indicativos de una etiología cardiorrespiratoria (por ejemplo, fiebre [temperatura  $\geq 38$  °C], escalofríos, letargia, mialgias), no se recomienda la realización de pruebas cardíacas adicionales.

La guía actual de los CDC estipula un mínimo de 5 días de autoaislamiento tras el inicio de los síntomas o cuando se obtiene un resultado positivo para la COVID-19<sup>240</sup>. La guía de consenso previa para la RAF recomendaba que las personas no realizaran ejercicio durante un período de autoaislamiento de 10 días, debido en parte a la posibilidad de que se produjera un deterioro clínico<sup>221, 222</sup>. Los estudios que revelan una falta de afectación miocárdica clínicamente trascendente en los deportistas con

una COVID-19 leve<sup>43, 69</sup> sugieren que esta restricción de la actividad ya no es necesaria (véase la **figura 9**). En los deportistas con COVID-19 asintomáticos, se recomiendan 3 días de evitación del entrenamiento para asegurarse de que no aparecen síntomas.

En las personas con síntomas no cardiorrespiratorios leves, generalmente debe evitarse el entrenamiento de ejercicio hasta que los síntomas se han resuelto. Una excepción son los síntomas aislados de anosmia o ageusia, que pueden tener un curso más prolongado. En los deportistas con síntomas cardiorrespiratorios, el entrenamiento de ejercicio intenso debe limitarse hasta que se han resuelto los síntomas, se ha completado el autoaislamiento y pueden realizarse otras pruebas cardíacas. Además, debe recomendarse una pauta de RAF gradual en todas las personas que han sufrido la COVID-19, con objeto de asegurar una supervisión estrecha para detectar posibles nuevos síntomas cardiorrespiratorios. En las personas que participan en deportes de competición organizados, deben elaborarse y aplicarse programas de ejercicio gradual individualizados, con la ayuda de entrenadores deportivos y médicos del deporte en atención primaria. En la mayor parte de las personas que realizan actividades deportivas recreativas de alto nivel, un programa de reanudación gradual del ejercicio equivale a un aumento gradual cualitativo del esfuerzo realizado. Esto continúa siendo una cuestión a resaltar, ya que muchos de los entusiastas del ejercicio recreativo a alto nivel no disponen de un acceso inmediato a las pruebas cardíacas o a la remisión de un especialista en cardiología del deporte, sea cual sea la gravedad de los síntomas.

En los deportistas con síntomas cardiorrespiratorios, la evaluación inicial debe incluir, a poder ser, un ECG, una determinación de la cTn (se prefiere un análisis de alta sensibilidad) y una ecocardiografía (véase la **figura 9**). La presencia de resultados anormales en la tríada de pruebas cardíacas o la persistencia de los síntomas cardiorrespiratorios (concretamente, dolor u opresión torácicos, palpitaciones o síncope) después de las pruebas iniciales sugieren que debe llevarse a cabo una evaluación adicional con una RMC. Las pruebas de ejercicio con esfuerzo máximo pueden ser una ayuda útil en los casos de síntomas cardiorrespiratorios persistentes, tan solo después de que se haya descartado la miocarditis mediante una RMC. Teniendo en cuenta la baja prevalencia observada de la miocarditis en los deportistas de competición con COVID-19, también es razonable aplicar estas recomendaciones a los deportistas de secundaria y universitarios (edad  $\geq$  14-15 años) junto a los entusiastas del ejercicio recreativo de mayor edad.

Es probable que el uso de la RMC para el cribado de los deportistas que están asintomáticos o presentan síntomas no cardiorrespiratorios tenga un rendimiento bajo. Sin embargo, puede considerarse el uso de esta exploración en las personas con resultados anormales en la

tríada de pruebas en las que haya una mayor preocupación respecto a una posible afectación cardíaca, y en las que presenten síntomas cardiorrespiratorios persistentes o de nueva aparición. Es importante señalar que serán necesarias nuevas investigaciones para comprender mejor la importancia de otras formas de afectación miocárdica detectadas en la RMC<sup>68, 223</sup>, en especial si no hay síntomas.

#### 6.3.8. Antecedentes remotos de COVID-19

Es probable que los médicos vean de manera cada vez más frecuente a deportistas asintomáticos que reanuden la actividad física deportiva tras haber sufrido la COVID-19 sin que se haya realizado una evaluación previa a la RAF. Sea cual sea el tiempo transcurrido tras la infección, los deportistas que se han mantenido asintomáticos o que han presentado síntomas no cardiorrespiratorios y realizan ejercicio sin limitaciones, no requieren otras pruebas cardíacas. En cambio, en los deportistas que han sufrido anteriormente la COVID-19 y han presentado síntomas cardiorrespiratorios, el período de tiempo transcurrido desde la resolución de los síntomas y el estado clínico actual son factores que deben determinar el enfoque a utilizar. Si ha transcurrido  $< 1$  mes tras la resolución de los síntomas cardiorrespiratorios, debe aplicarse la tríada de pruebas. Si han transcurrido  $> 3$  meses tras la resolución de los síntomas cardiorrespiratorios y no hay limitaciones en el ejercicio, es probable que no sean necesarias nuevas pruebas cardíacas. Esta recomendación deriva de la orientación previa que recomendaba evitar el ejercicio durante un mínimo de 3 meses en los casos de miocarditis confirmada<sup>241</sup>. Por último, si han transcurrido 1-3 meses tras la resolución de los síntomas cardiorrespiratorios y los deportistas han reanudado por su cuenta los entrenamientos sin una limitación del ejercicio, es razonable permitirles continuar con el entrenamiento de ejercicio sin realizar otras evaluaciones cardíacas. Esta decisión debe individualizarse y debe basarse en el juicio clínico, tomando como base la información sobre el tipo y la gravedad de los síntomas previos. Los factores que justifican una evaluación cardíaca adicional incluyen los antecedentes previos de síntomas cardiorrespiratorios preocupantes (por ejemplo, síncope, palpitaciones sostenidas durante el ejercicio y/u opresión torácica o disnea durante el ejercicio).

Sea cual sea el estado de vacunación, hay un número creciente de deportistas profesionales o universitarios a los que se ha diagnosticado la COVID-19, probablemente a causa de las variantes más transmisibles (por ejemplo, Delta, Ómicron). En los que presentan una COVID-19 recurrente, no está justificada la repetición de las pruebas cardíacas si no hay síntomas cardiorrespiratorios. La orientación para la RAF debe seguir el mismo camino que en los pacientes con una primera infección (véase la **figura 9**).

### 6.3.9. Examen de detección sistemática de anomalías inespecíficas y aisladas

En general no se recomienda una vigilancia sistemática ni la realización de pruebas adicionales en los deportistas que han reanudado satisfactoriamente la actividad deportiva después de la COVID-19. En estas pruebas pueden aparecer signos incidentales de trascendencia incierta, en especial en quienes tienen una probabilidad pretest más baja de sufrir anomalías cardíacas preocupantes. Por ejemplo, se ha descrito un RTG aislado sin edema concomitante en la RMC<sup>68, 223, 224</sup>. La detección de un RTG aislado como manifestación de una miocarditis en fase de resolución debe plantearse de forma detallada en los pacientes con: 1) un grado elevado de sospecha clínica de miocarditis; 2) signos clínicos anormales que lo respaldan en otras exploraciones complementarias (ECG, cTn); y 3) un patrón de RTG que sugiere una miocarditis<sup>242, 243</sup>. Las anomalías adicionales que justifican la realización de una evaluación incluyen las siguientes: 1) una función sistólica VI levemente reducida que pueda ser indicativa de un remodelado cardíaco inducido por el ejercicio o de un fenotipo patológico<sup>244</sup>; 2) una elevación aislada de la cTn; y/o 3) anomalías del ECG. Teniendo esto en cuenta, si se determina que la miocarditis aguda es menos probable, puede considerarse la realización de una prueba de ejercicio con esfuerzo máximo (con ecocardiografía de estrés si hay una reducción de la función sistólica VI para evaluar el aumento apropiado con el ejercicio<sup>245</sup> y una monitorización ambulatoria del ritmo.

### 6.3.10. Miocarditis y restricciones en el entrenamiento de ejercicio

En un documento de orientación de 2015 relativo a la idoneidad para la práctica deportiva, se recomendó que las personas con miocarditis clínica evitaran por completo el ejercicio durante 3-6 meses<sup>241</sup>. Luego, la toma de decisiones respecto a la RAF debía basarse en lo siguiente: 1) ausencia de síntomas cardiorrespiratorios; 2) resolución de los signos analíticos de lesión miocárdica; 3) normalización de la función sistólica del VI; y 4) ausencia de arritmias cardíacas espontáneas/inducibles en la monitorización del ECG y la prueba de estrés de ejercicio. No está claro si esta evitación del ejercicio durante un mínimo de 3 meses reduce de manera independiente el riesgo de eventos cardíacos agudos. En el registro cardíaco de COVID-19 *Big Ten*, a 27 deportistas (27 de 37, 73%) con miocarditis clínica o subclínica se les practicó una nueva RMC en un plazo de 4-14 semanas tras una prueba inicial de COVID-19 positiva<sup>68</sup>. En 11 de estos deportistas (41%), el RTG y las anomalías en el mapeo de T<sub>2</sub> se habían resuelto por completo tras una mediana de 8 semanas. No obstante, no se sabe si esta resolución relativamente rápida refleja la presencia de unas alteraciones subclínicas desproporcionadas. De hecho, tan solo 1 de cada 6 deportistas con miocarditis clínica presen-

tó una resolución de los signos inflamatorios en la RMC en un plazo de 10 semanas<sup>68</sup>. En conjunto, estos datos sugieren que es razonable volver a evaluar la resolución de la inflamación miocárdica en los pacientes con una miocarditis clínica aparecida < 3 meses después de haber presentado un resultado positivo para COVID-19, en especial si ha habido una resolución rápida de los síntomas y se ha documentado anteriormente una función sistólica VI normal y en los pacientes en los que se ha identificado una miocarditis subclínica en el examen de detección sistemática mediante RMC. Es probable que el mejor momento para realizar esta nueva evaluación debe elegirse de forma individualizada, pero no antes de transcurrido 1 mes desde el momento del diagnóstico inicial de una miocarditis clínica o subclínica. En el caso de los deportistas asintomáticos con una resolución completa de la inflamación miocárdica y sin arritmias espontáneas, debe aplicarse un enfoque de RAF mediante un nivel de ejercicio conservador y graduado. Por último, no se recomienda el examen de detección sistemática de la miocarditis si no hay síntomas que la sugieran después de la administración de la vacuna de ARNm contra la COVID-19. Además, aunque los efectos secundarios autolimitados tras la vacunación (por ejemplo, fatiga, cefalea, fiebre, dolor muscular) pueden llevar a algunas personas a dejar de hacer ejercicio hasta que desaparecen los síntomas, de por sí, la vacunación no requiere un tiempo determinado de interrupción del entrenamiento.

### 6.3.11. SPAC y reanudación del ejercicio

La toma de decisiones respecto a la RAF cuando hay SPAC debe basarse en la presencia o no de síntomas cardiorrespiratorios. Si los hay, se debe seguir un enfoque similar al recomendado anteriormente, utilizando lo siguiente: 1) triada de pruebas cardíacas; 2) RMC (si es apropiada); y 3) limitación de la actividad física extenuante (véase la **figura 9**). Si se descartan las SPAC-ECV, se puede considerar la posibilidad de realizar una evaluación adicional con PEPR y pruebas de la función pulmonar como parte de la evaluación de las SPAC-SCV. Aunque es posible que las personas con SPAC no puedan reanudar fácilmente sus niveles de actividad previos, durante todo el proceso de recuperación se debe realizar un ejercicio estructurado e individualizado, tal como se recomienda en el apartado sobre las SPAC.

### 6.3.12. Perspectivas futuras

A medida que avanza nuestro conocimiento de los efectos cardiovasculares de la COVID-19, es de prever que también cambien las orientaciones dadas para la RAF en los deportistas. Hay varias áreas de investigación futura que conviene destacar. En primer lugar, aunque resulta extremadamente tranquilizador que los eventos adversos en los deportistas infectados hayan sido poco frecuentes, es necesario realizar más estudios para determinar cuánto tiempo requiere la recuperación después de documenta-

**TABLA 3**

**Resumen de los criterios de diagnóstico y las principales recomendaciones relacionadas con las secuelas cardiovasculares de la COVID-19 en los adultos**

Miocarditis y otras afectaciones miocárdicas	<ul style="list-style-type: none"><li>■ La miocarditis se define como: 1) síntomas cardíacos (por ejemplo, dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope); 2) una elevación de la cTn; y 3) anomalías electrocardiográficas, ecocardiográficas, de la RMC y/o histopatológicas en la biopsia y en la evaluación postmórtem sin que haya una enfermedad coronaria con limitación del flujo.</li><li>■ Cuando hay una mayor sospecha de afectación cardíaca por la COVID-19, las pruebas iniciales deben consistir en un ECG, la determinación de la cTn (preferiblemente utilizando un ensayo de alta sensibilidad) y una ecocardiografía.</li><li>■ Se recomienda una consulta de cardiología en los casos de aumento de la cTn y/o anomalías en el ECG o en la ecocardiografía que puedan estar relacionadas con una miocarditis.</li><li>■ Se recomienda la RMC en los pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de miocarditis.</li><li>■ Se recomienda la hospitalización para los pacientes con una miocarditis definitiva de gravedad leve o moderada, a ser posible en un centro de insuficiencia cardíaca avanzada. Los pacientes con una miocarditis fulminante deben ser tratados en centros con experiencia en insuficiencia cardíaca avanzada, soporte circulatorio mecánico y otras terapias avanzadas.</li><li>■ Los pacientes con miocarditis y neumonía por COVID-19 (que requieran una oxigenoterapia continuada) deben ser tratados con corticosteroides.</li><li>■ En los pacientes con sospecha de afectación pericárdica, es razonable el tratamiento con AINE, colchicina y/o prednisona.</li><li>■ Se puede considerar el uso de corticosteroides intravenosos en los casos en que se sospeche o se confirme una miocarditis por COVID-19 con compromiso hemodinámico o SIM-A. También puede contemplarse el uso empírico de corticosteroides en los pacientes en los que la biopsia muestra infiltrados miocárdicos graves o una miocarditis fulminante, sopesando el riesgo comparativo de infección.</li><li>■ Según proceda, debe iniciarse un tratamiento médico basado en las guías sobre la insuficiencia cardíaca y continuarse después del alta.</li><li>■ La miocarditis tras la administración de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 es rara. Las tasas más elevadas se han observado en varones jóvenes (de 12 a 17 años) después de la segunda dosis de la vacuna.</li><li>■ La vacunación contra la COVID-19 se ha asociado a una relación beneficio-riesgo muy favorable en todos los grupos de edad y sexo evaluados hasta ahora.</li><li>■ En general, la miocarditis asociada a la vacuna debe diagnosticarse, clasificarse y tratarse de una forma análoga a la empleada para la miocarditis aparecida tras la infección por el SARS-CoV-2.</li></ul>
SPAC	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Las SPAC se definen como una constelación de problemas de salud nuevos, recurrentes o persistentes que experimentan las personas 4 semanas o más después de la infección por el SARS-CoV-2.</li><li>■ Las SPAC-ECV son un amplio grupo de afecciones cardiovasculares que incluyen, entre otras, la miocarditis y otras formas de afectación miocárdica, la pericarditis, la isquemia miocárdica nueva o el agravamiento de la ya existente, la disfunción microvascular, la miocardiopatía no isquémica, el tromboembolismo, las secuelas cardiovasculares de la enfermedad pulmonar y la arritmia.</li><li>■ Las SPAC-SCV son un trastorno heterogéneo que incluye síntomas cardiovasculares muy diversos, sin signos objetivos de enfermedad cardiovascular con el empleo de las pruebas diagnósticas ordinarias. Entre los síntomas frecuentes se encuentran los de taquicardia, intolerancia al ejercicio, malestar después del ejercicio, palpitaciones, dolor torácico y disnea.</li><li>■ En los pacientes con síntomas cardiovasculares y sospecha de SPAC, un enfoque inicial razonable para las pruebas diagnósticas incluye lo siguiente: 1) análisis básico de laboratorio (incluida la cTn); 2) un ECG; 3) una ecocardiografía; 4) una monitorización ambulatoria del ritmo; 5) exploraciones de imagen del tórax (radiografía y/o TAC); y/o 6) pruebas de la función pulmonar.</li><li>■ Se recomienda una consulta de cardiología para los pacientes con SPAC que presentan lo siguiente: 1) resultados anormales de las pruebas cardíacas; 2) enfermedad cardiovascular conocida con signos o síntomas de nueva aparición o agravamiento de los ya existentes; 3) complicaciones cardíacas documentadas durante la infección por el SARS-CoV-2; y/o 4) síntomas cardiorrespiratorios persistentes sin otra explicación.</li><li>■ Se recomienda inicialmente el ejercicio en posición recostada o semirrecostada (por ejemplo, remo, natación o ciclismo) en los pacientes con SPAC-SCV con taquicardia, intolerancia al ejercicio/ortostática y/o pérdida de la forma física, para pasar luego a un ejercicio estando de pie a medida que mejore la intolerancia ortostática. La duración del ejercicio debe ser también breve (5-10 minutos/día) inicialmente, con un aumento gradual a medida que mejora la capacidad funcional.</li><li>■ El consumo de sal y el de líquidos constituyen intervenciones no farmacológicas que pueden mejorar el alivio de los síntomas en los pacientes con taquicardia, palpitaciones y/o hipotensión ortostática. Pueden usarse también empíricamente betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, ivabradina, fludrocortisona y midodrina.</li></ul>
RAF	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Los deportistas que están asintomáticos después de una infección reciente por el SARS-CoV-2 pueden reanudar el entrenamiento de ejercicio después de 3 días de evitación del ejercicio durante el período de autoaislamiento.</li><li>■ Los deportistas con síntomas no cardiorrespiratorios leves o moderados después de una infección reciente por el SARS-CoV-2 pueden reanudar el entrenamiento de ejercicio si los síntomas se han resuelto.</li><li>■ Los deportistas con una infección remota (<math>\geq</math> 3 meses) y sin síntomas cardiorrespiratorios persistentes pueden reanudar el entrenamiento de ejercicio sin necesidad de realizar pruebas adicionales.</li><li>■ En los deportistas que se están recuperando de la COVID-19 y presentan síntomas cardiorrespiratorios persistentes (dolor/opresión torácicos, palpitaciones o síncope) y/o en los que necesitan hospitalización por una mayor sospecha de afectación cardíaca debe aplicarse la tríada de pruebas cardíacas (ECG, cTn y ecocardiografía). También debe usarse la tríada de pruebas en los pacientes que presentan síntomas cardiorrespiratorios de nueva aparición tras la reanudación del entrenamiento de ejercicio.</li><li>■ Se recomienda una RMC si la tríada de pruebas da resultados anormales o persisten los síntomas cardiorrespiratorios.</li><li>■ Los deportistas con miocarditis deben evitar el ejercicio durante un período de 3-6 meses.</li><li>■ La prueba de ejercicio con esfuerzo máximo y/o la monitorización ambulatoria del ritmo pueden ser útiles en la evaluación de los deportistas con: 1) síntomas cardiorrespiratorios persistentes y 2) una RMC normal o una RMC que muestre otras formas de afectación miocárdica (o pericárdica). Sin embargo, las pruebas de ejercicio con esfuerzo máximo solamente deben utilizarse una vez que se ha descartado la miocarditis mediante una RMC.</li><li>■ Es probable que la RMC utilizada para el cribado de deportistas que están asintomáticos o que presentan síntomas no cardiorrespiratorios tenga un bajo rendimiento.</li><li>■ No está justificado repetir las pruebas cardíacas en los deportistas con una recurrencia de la COVID-19 si no hay síntomas cardiorrespiratorios.</li></ul>

RMC = resonancia magnética cardíaca; COVID-19 = enfermedad por nuevo coronavirus de 2019; TAC = tomografía computarizada; cTn = troponina cardíaca; ECG = electrocardiograma; SIM-A = síndrome inflamatorio multisistémico en adultos; ARNm = ARN mensajero; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; SPAC = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2; SPAC-ECV = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 - enfermedad cardiovascular; SPAC-SCV = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 - síndrome cardiovascular; RAF = reanudación de la actividad física; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2.

das las anomalías y qué papel puede desempeñar el diagnóstico por imagen para guiarla. En segundo lugar, los riesgos y beneficios de la reanudación del ejercicio en los pacientes con SPAC no se han definido aún de forma rigurosa. Dado el papel terapéutico del entrenamiento en esta población, será especialmente importante seguir investigando los riesgos asociados. En tercer lugar, nuestros conocimientos actuales proceden en gran medida del estudio de personas infectadas por las primeras variantes del SARS-CoV-2. Se necesitan más investigaciones para determinar si el alcance y la gravedad de la afectación cardíaca son diferentes con las variantes Delta, Ómicron y otras. También será importante definir el patrón temporal de la afectación miocárdica, junto con los factores predictivos de la progresión y la resolución de la miocarditis producida por el SARS-CoV-2 y por otros virus patógenos respiratorios frecuentes. Por último, la reanudación generalizada de los deportes de competición vendrá acompañada de eventos adversos raros pero devastadores, como la muerte cardíaca súbita, que son muy anteriores a la COVID-19. En consecuencia, será importante limitar la atribución automática de dichos eventos a la COVID-19 sin una evaluación más detallada.

## 7. CONSECUENCIAS DE LA VÍA DE DECISIÓN

Esta ECDP proporciona un marco de referencia para la evaluación y el tratamiento de los adultos con secuelas cardiovasculares tras la infección por el SARS-CoV-2. Las orientaciones proporcionadas se basan en el consenso de los expertos, con múltiples mensajes clave a recordar (véase la **tabla 3**). Es importante señalar que el objetivo es ayudar a los médicos a determinar no solamente cuándo está justificada la prueba, sino también cuándo no lo está. Dado que este documento refleja el estado actual de los conocimientos hasta principios de 2022, se prevé que

las recomendaciones cambien con el tiempo a medida que evolucionen nuestros conocimientos.

Tanto en el caso de la miocarditis como en el de las SPAC, existen importantes oportunidades para comprender mejor su epidemiología, los mecanismos subyacentes, los factores de riesgo predisponentes y los enfoques preferidos para su evaluación y tratamiento. Por lo que respecta a la RAF, es necesario definir con mayor rigor durante cuánto tiempo persisten las anomalías cardiovasculares, así como los efectos beneficiosos relativos del entrenamiento de ejercicio en las personas que presentan SPAC.

Más allá de los efectos indirectos y de las consecuencias indeseables que la COVID-19 ha tenido en la prestación de la asistencia, queda por ver también de qué modo afectarán las nuevas variantes y la infección aparecida a pesar de la vacuna a la salud cardiovascular. Un mejor conocimiento de las consecuencias asociadas a corto y largo plazo será clave para ayudar a mejorar los resultados clínicos.

## PRESIDENTES Y PERSONAL

Dipti Itchhaporia, MD, FACC, Presidenta

Cathleen C. Gates, Directora Ejecutiva

Richard J. Kovacs, MD, MACC, Asesor Médico Jefe/Oficial Médico Jefe

Joseph M. Allen, MA, Jefe de Equipo, Normas Clínicas y Conjuntos de Soluciones

Amy Dearborn, Jefa de Equipo, Desarrollo de Contenidos de Política Clínica

Ashleigh M. Covington, MA, Jefa de Equipo, Vías Clínicas y Mesas Redondas Internas Cardiacas

Severa Chavez, Gestora de Proyecto, Vías Clínicas y Mesas Redondas Internas Cardiacas

Grace Ronan, Jefa de Equipo, Publicación de Políticas Clínicas

## BIBLIOGRAFÍA

- Januzzi JL Jr, Ahmad T, Binder LG, et al. 2019 methodology for creating expert consensus decision pathways: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1138-1150.
- Johns Hopkins University & Medicine Coronavirus Resource Center. Accessed February 28, 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802-810.
- Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1244-1258.
- McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, et al. Electrocardiographic findings in coronavirus disease-19: insights on mortality and underlying myocardial processes. *J Card Fail*. 2020;26:626-632.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1003-1008.
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA*. 2020;324:799-801.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-605.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e210830.
- Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2043-2055.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-1273.
- Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation*. 2021;144:471-484.
- Bhatt AS, Adler ED, Albert NM, et al. Coronavirus disease-2019 and heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2022;28:93-112.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Accessed January 5, 2022. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoVPost\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2.021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoVPost_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2.021.1)

15. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions. Accessed January 5, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
16. COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Accessed January 6, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-2264.
18. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385:1332-1334.
19. Hanneman K, Houbois C, Schoffel A, et al. Combined cardiac fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging assessment of myocardial injury in patients who recently recovered from COVID-19. *JAMA Cardiol*. Published online January 12, 2022. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5505>
20. Webster G, Patel AB, Carr MR, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in children after recovery from symptomatic COVID-19 or MIS-C: a prospective study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23:86.
21. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multi-modality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:896-903.
22. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of myocarditis from COVID-19 infection in people under age 20: a population-based analysis. *medRxiv*. Published online July 27, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21260998>
23. Pellegrini JAS, Rech TH, Schwarz P, et al. Incidence of venous thromboembolism among patients with severe COVID-19 requiring mechanical ventilation compared to other causes of respiratory failure: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:482-492.
24. Nune A, Iyengar KP, Goddard C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in an adult following the SARS-CoV-2 vaccine (MIS-V). *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e243888.
25. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300.
26. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987;1:3-14.
27. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113:593-595.
28. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
29. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158-3176.
30. Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:254-263.
31. Nagel E, Kwong RY, Chandrashekar YS. CMR in nonischemic myocardial inflammation: solving the problem of diagnosing myocarditis or still diagnostic ambiguity? *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:163-166.
32. Cornelissen A, Kutyna M, Cheng Q, et al. Effects of simulated COVID-19 cytokine storm on stent thrombogenicity. *Cardiovasc Revasc Med*. Published online April 8, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.03.023>
33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
34. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:533-546.
35. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
36. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, et al. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020;41:1860.
37. Nguyen D, Nguyen T, De Bels D, et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy with COVID 19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:1052.
38. Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, et al. New heart failure diagnoses among patients hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2260-2262.
39. Goyal P, Reshetnyak E, Khan S, et al. Clinical characteristics and outcomes of adults with a history of heart failure hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e008354.
40. Kirkegaard C, Falco-Roget A, Sanchez-Montalva A, et al. Incidence and risk factors for early readmission after hospitalization for SARS-CoV-2 infection: results from a retrospective cohort study. *Infection*. Published online July 30, 2021. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01662-1>
41. Yoo J, Grewal P, Hotelling J, et al. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. *ESC Heart Fail*. 2021;8:4278-4287.
42. Wei ZY, Geng YJ, Huang J, et al. Pathogenesis and management of myocardial injury in coronavirus disease 2019. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1994-2006.
43. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation*. 2021;144:256-266.
44. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID-19: a pathologic study. *Circulation*. 2021;143:1031-1042.
45. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41:3827-3835.
46. Rathore SS, Rojas GA, Sondhi M, et al. Myocarditis associated with COVID-19 disease: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14470.
47. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15:e0234765.
48. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27:626-631.
49. Abelmann WH. Virus and the heart. *Circulation*. 1971;44:950-956.
50. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-523.
51. UK Research and Innovation. MRC dyspnoea scale / MRC breathlessness scale. Accessed January 5, 2022. <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-dyspnoea-scale-mrc-breathlessness-scale/>
52. Klok FA, Boon G, Barco S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001494.
53. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:819-824.
54. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27:251-261.
55. Gaine S, Devitt P, Coughlan JJ, et al. COVID-19-associated myocarditis presenting as new-onset heart failure and atrial fibrillation. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e244027.
56. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter Lombardy registry. *Circulation*. 2018;138:1088-1099.
57. Dai H, Lotan D, Much AA, et al. Global, regional, and national burden of myocarditis and cardiomyopathy, 1990-2017. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:610989.
58. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation*. 2020;142:342-353.
59. Sun W, Zhang Y, Wu C, et al. Incremental prognostic value of biventricular longitudinal strain and high-sensitivity troponin I in COVID-19 patients. *Echocardiography*. 2021;38:1272-1281.
60. Carrizales-Sepulveda EF, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R, et al. Echocardiographic manifestations in COVID-19: a review. *Heart Lung Circ*. 2021;30:1117-1129.
61. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, et al. Pericardial diseases in COVID19: a contemporary review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:90.
62. Rath D, Petersen-Urbe A, Avdiu A, et al. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:1491-1499.
63. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:2330-2339.

64. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, et al. COVID-19: myocardial injury in survivors. *Circulation*. 2020;142:1120-1122.
65. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2021;42:1866-1878.
66. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *J Am Coll Cardiol Img*. 2021;14:2155-2166.
67. Galea N, Marchitelli L, Pambianchi G, et al. T2-mapping increase is the prevalent imaging biomarker of myocardial involvement in active COVID-19: a Cardiovascular Magnetic Resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23:68.
68. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1078-1087.
69. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol*. 2021;6:745-752.
70. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021;143:21-32.
71. Sirico D, Basso A, Reffo E, et al. Early echocardiographic and cardiac MRI findings in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Med*. 2021;10(15):3360.
72. Palabiyik F, Akcay N, Sevketoglu E, et al. Imaging of multisystem inflammatory disease in children (MIS-C) associated With COVID-19. *Acad Radiol*. 2021;28:1200-1208.
73. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol*. 2021;6:945-950.
74. Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. *J Am Coll Cardiol Img*. 2021;14:541-555.
75. Ammirati E, Varrenti M, Veronese G, et al. Prevalence and outcome of patients with acute myocarditis and positive viral search on nasopharyngeal swab. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1242-1245.
76. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:169-193.
77. Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e007485.
78. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130:6151-6157.
79. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol*. 2021;54:107361.
80. Bajaj R, Sinclair HC, Patel K, et al. Delayed-onset myocarditis following COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9:e32-e34.
81. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141:1903-1914.
82. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:911-915.
83. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:314-325.
84. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-422.
85. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*. 2020;142:1123-1125.
86. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-277.
87. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153:725-733.
88. Youd E, Moore L. COVID-19 autopsy in people who died in community settings: the first series. *J Clin Pathol*. 2020;73:840-844.
89. Edler C, Schroder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020;134:1275-1284.
90. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233.
91. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
92. De Michele S, Sun Y, Yilmaz MM, et al. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am J Clin Pathol*. 2020;154:748-760.
93. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1:e245-e253.
94. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020;396:320-332.
95. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Mega-karyocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434.
96. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49:411-417.
97. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77:198-209.
98. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8:681-686.
99. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77:186-197.
100. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173:350-361.
101. Tombolini A, Scendon R. SARS-CoV-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns. *Int J Legal Med*. 2020;134:2205-2208.
102. Rimmelink M, De Mendonca R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multi-organ viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:495.
103. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:811-818.
104. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:949-958.
105. Fayol A, Livrozet M, Boutouyrie P, et al. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Fail*. 2021;8:2232-2239.
106. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:61.
107. Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol Img*. Published online October 7, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.021>
108. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-2648, 2648a-2648d.
109. Seferovic PM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association, Heart Failure Society of America, and Japanese Heart Failure Society position statement on endomyocardial biopsy. *J Card Fail*. 2021;27:727-743.
110. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1914-1931.
111. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594:259-264.

112. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007405.
113. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e69–e92.
114. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704.
115. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36:2921–2964.
116. Clemente-Moragon A, Martinez-Milla J, Oliver E, et al. Metoprolol in critically ill patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1001–1011.
117. Hekimian G, Kerneis M, Zeitouni M, et al. Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multi-system inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest.* 2021;159:657–662.
118. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020;142:429–436.
119. Truong DT, Dionne A, Muniz JC, et al. Clinically suspected myocarditis temporally related to COVID-19 vaccination in adolescents and young adults. *Circulation.* 2022;145(5):345–356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583>
120. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1202–1206.
121. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA.* 2021;326:1390–1399.
122. Jain SS, Steele JM, Fonseca B, et al. COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427.
123. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70: 977–982.
124. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385:2140–2149.
125. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after COVID-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med.* 2021;385:2132–2139.
126. Sharff KA, Dancoes DM, Longueil JL, et al. Risk of myopericarditis following COVID-19 mRNA vaccination in a large integrated health system: a comparison of completeness and timeliness of two methods. *medRxiv.* Published online December 27, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.21.21268209>
127. Husby A, Hansen JV, Fosbol E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ.* 2021;375:e068665.
128. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* Published online on December 14, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>
129. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:411–417.
130. Heymans S, Cooper LT. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):75–77.
131. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, et al. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68: 2348–2364.
132. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation.* 2021;144:506–508.
133. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation.* 2021;144:502–505.
134. D'Angelo T, Cattafi A, Carerj ML, et al. Myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a vaccine-induced reaction? *Can J Cardiol.* 2021;37: 1665–1667.
135. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403–416.
136. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–2615.
137. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1228–1232.
138. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021;385: 1078–1090.
139. Most ZM, Hendren N, Drazner MH, et al. Striking similarities of multisystem inflammatory syndrome in children and a myocarditis-like syndrome in adults: overlapping manifestations of COVID-19. *Circulation.* 2021;143:4–6.
140. Hageman JR. Long COVID-19 or post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Ann.* 2021;50:e232– e233.
141. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). Accessed January 6, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
142. Centers for Disease Control and Prevention. Summary document for interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized or approved in the United States. Accessed January 5, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/summary-interim-clinical-considerations.pdf>
143. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27: 601–615.
144. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9:129.
145. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7. ofaa509.
146. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398:747–758
147. National Institute of Health and Care Excellence. Royal College of General Practitioners, and Scottish Intercollegiate Guidelines Network COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Accessed August 1, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
148. Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - implications post pandemic. *Cleve Clin J Med.* Published online August 5, 2020. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc055>
149. Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a systematic review. *JAMA Netw Open.* 2021;4: e2126456.
150. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69: 1450–1456.
151. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021;325:2015–2016.
152. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019.
153. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021;18(9):e1003777. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>
154. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, et al. Symptom persistence despite improvement in cardio-pulmonary health—insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101159.
155. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026.
156. Richter D, Guasti L, Koehler F, et al. Late phase of COVID-19 pandemic in general cardiology. a position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail.* 2021;8:3483–3494.
157. Saricam E, Dursun AD, Turkmen Sariyildiz G, et al. Laboratory and imaging evaluation of cardiac involvement in patients with post-acute COVID-19. *Int J Gen Med.* 2021;14:4977–4985.
158. Wang SY, Adejumo P, See C, et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infec-

- tion. *medRxiv*. Published online December 5, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.04.21267294>
159. Catena C, Colussi G, Bulfone L, et al. Echocardiographic comparison of COVID-19 patients with or without prior biochemical evidence of cardiac injury after recovery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:193-195.
  160. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197.
  161. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardio-pulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57(4): 2003481.
  162. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2130645.
  163. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2021;3:573-580.
  164. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1207-1228.
  165. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:308-313.
  166. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31:365-368.
  167. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med*. 2021;134:1451-1456.
  168. Komaroff AL, Lipkin WL. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27:895-906.
  169. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA*. 2015;313:1101-1102.
  170. Lambert N, Corps S, El-Azab SA, et al. COVID-19 survivors' reports of the timing, duration, and health impacts of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) Infection. *medRxiv*. Published online March 22, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.2.21254026>
  171. Petek BJ, Moulson N, Baggish AL, et al. Prevalence and clinical implications of persistent or exertional cardiopulmonary symptoms following SARS-CoV-2 infection in 3597 collegiate athletes: a study from the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes (ORCCA). *Br J Sports Med*. Published online November 1, 2021. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104644>
  172. O'Laughlin KN, Thompson M, Hota B, et al. Study protocol for the Innovative Support for Patients with SARS-COV-2 Infections Registry (INSPIRE): a longitudinal study of the medium and long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. Published online August 5, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.01.21261397>
  173. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. Published online July 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.09.21260287>
  174. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595:283-288.
  175. Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv*. Published online October 29, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.08.21261763>
  176. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, et al. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763.
  177. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116:2177-2184.
  178. Charfeddine S, Ibn Hadj, Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:745758.
  179. Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130:1470-1478.
  180. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up. *medRxiv*. Published online November 16, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.20231985>
  181. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2100870.
  182. Benarroch EE. "Dysautonomia": a plea for precision. *Clin Auton Res*. 2021;31:27-29.
  183. Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning: a nonneural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation*. 1997;96:517-525.
  184. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2858-2868.
  185. Shibata S, Fu Q, Bivens TB, et al. Short-term exercise training improves the cardiovascular response to exercise in the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Physiol*. 2012;590:3495-3505.
  186. Gaffney FA, Nixon JV, Karlsson ES, et al. Cardiovascular deconditioning produced by 20 hours of bedrest with head-down tilt (-5 degrees) in middleaged healthy men. *Am J Cardiol*. 1985;56:634-638.
  187. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38:VIII-VII78.
  188. Singh I, Joseph P, Heerd PM, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2022;161:54-63.
  189. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med*. 2021;27:1607-1613.
  190. Quyyumi AA, Cannon RO 3rd, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*. 1992;86:1864-1871.
  191. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504-3520.
  192. Espejo C, Mejia-Renteria H, Travieso A, et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42.
  193. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036142.
  194. Finney LJ, Doughty R, Lovage S, et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:1740-1743.
  195. Aparisi A, Ybarra-Falcon C, Garcia-Gomez M, et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: insights from a prospective evaluation. *J Clin Med*. 2021;10(12):2591.
  196. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *J Am Coll Cardiol HF*. 2021;9:927-937.
  197. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:e187-e285.
  198. Hastings JL, Krainski F, Snell PG, et al. Effect of rowing ergometry and oral volume loading on cardiovascular structure and function during bed rest. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112:1735-1743.
  199. George SA, Bivens TB, Howden EJ, et al. The international POTS registry: evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting. *Heart Rhythm*. 2016;13:943-950.
  200. Torjesen I. NICE advises against using graded exercise therapy for patients recovering from COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m2912.
  201. Lindsay RK, Wilson JJ, Trott M, et al. What are the recommendations for returning athletes who have experienced long term COVID-19 symptoms? *Ann Med*. 2021;53:1935-1944.
  202. Fu Q, Levine BD. Exercise and non-pharmacological treatment of POTS. *Auton Neurosci*. 2018;215:20-27.
  203. Howden EJ, Sarma S, Lawley JS, et al. Reversing the cardiac effects of sedentary aging in middle age—a randomized controlled trial: implications for heart failure prevention. *Circulation*. 2018;137:1549-1560.

204. Bhella PS, Hastings JL, Fujimoto N, et al. Impact of lifelong exercise "dose" on left ventricular compliance and distensibility. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1257-1266.
205. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, et al. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2011;58:167-175.
206. Arnold AC, Okamoto LE, Diedrich A, et al. Low-dose propranolol and exercise capacity in postural tachycardia syndrome: a randomized study. *Neurology*. 2013;80:1927-1933.
207. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009;120:725-734.
208. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:861-871.
209. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation*. 1996;93:2135-2141.
210. Lundberg JO, Carlstrom M, Larsen FJ, et al. Roles of dietary inorganic nitrate in cardiovascular health and disease. *Cardiovasc Res*. 2011;89:525-532.
211. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*. 1998;97:2123-2128.
212. Tooba R, Mayuga KA, Wilson R, et al. Dyspnea in chronic low ventricular preload states. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:573-581.
213. Gea J, Pascual S, Casadevall C, et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015;7:e418-e438.
214. Adeloye D, Elneima O, Daines L, et al. The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1467-1478.
215. American Heart Association. \$10 million invested to study long-term impact of COVID-19 on heart and brain health. Accessed January 18, 2022. <https://newsroom.heart.org/news/10-million-invested-to-study-long-term-impact-of-covid-19-on-heart-and-brain-health>
216. National Institutes of Health. NIH builds large nationwide study population of tens of thousands to support research on long-term effects of COVID-19. Accessed January 18, 2022. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-builds-large-nationwide-study-population-tens-thousands-support-research-long-term-effects-covid-19>
217. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648-1655.
218. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2352-2371.
219. Baggish A, Drezner JA, Kim J, et al. Resurgence of sport in the wake of COVID-19: cardiac considerations in competitive athletes. *Br J Sports Med*. 2020;54:1130-1131.
220. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, et al. Exercise in the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: a question and answer session with the experts endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1242-1251.
221. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1085-1086.
222. Kim JH, Levine BD, Phelan D, et al. Coronavirus disease 2019 and the athletic heart: emerging perspectives on pathology, risks, and return to play. *JAMA Cardiol*. 2021;6:219-227.
223. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6:116-118.
224. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation*. 2021;143:609-612.
225. Eichhorn C, Biere L, Schnell F, et al. Myocarditis in athletes is a challenge: diagnosis, risk stratification, and uncertainties. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:494-507.
226. Vago H, Szabo L, Dohy Z, et al. Cardiac magnetic resonance findings in patients recovered from COVID-19: initial experiences in elite athletes. *J Am Coll Cardiol Img*. 2021;14:1279-1281.
227. Malek LA, Marczak M, Milosz-Wieczorek B, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: a magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53:1723-1729.
228. Hendrickson BS, Stephens RE, Chang JV, et al. Cardiovascular evaluation after COVID-19 in 137 collegiate athletes: results of an algorithm-guided screening. *Circulation*. 2021;143:1926-1928.
229. Hwang CE, Kussman A, Christle JW, et al. Findings from cardiovascular evaluation of National Collegiate Athletic Association Division I collegiate student-athletes after asymptomatic or mildly symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin J Sport Med*. Published online June 24, 2021. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000954>
230. Kilgore A. Health experts worry coronavirus could cause lasting heart complications for athletes. Accessed January 9, 2022. <https://www.washingtonpost.com/sports/2020/08/08/athletes-coronavirus-heart-complications/>
231. The Big Ten conference adopts stringent medical protocols; football season to resume October 23-24, 2020. Accessed January 9, 2022. <https://bigten.org/news/2020/9/16/the-big-ten-conference-adopts-stringent-medical-protocols-football-season-to-resume-october-23-24-2020.aspx>
232. Anderson R. Red Sox pitcher Eduardo Rodriguez confirms he's dealing with heart issue stemming from COVID-19 infection. Accessed January 9, 2022. <https://www.cbssports.com/mlb/news/red-sox-pitcher-eduardo-rodriguez-confirms-hes-dealing-with-heart-issue-stemming-from-covid-19-infection/>
233. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e579-e646.
234. Malek LA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes-Current perspective. *Clin Cardiol*. 2020;43:882-888.
235. Baggish AL, Battle RW, Beckerman JG, et al. Sports cardiology: core curriculum for providing cardiovascular care to competitive athletes and highly active people. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1902-1918.
236. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multi-system inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-346.
237. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J Pediatr*. 2020;227:45-52 e45.
238. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in Masters Endurance Athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation*. 2017;136:126-137.
239. Svedberg N, Sundstrom J, James S, et al. Long-term incidence of atrial fibrillation and stroke among cross-country skiers. *Circulation*. 2019;140:910-920.
240. Centers for Disease Control and Prevention Quarantine and Isolation. Accessed January 9, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/yourhealth/quarantine-isolation.html>
241. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132:e273-e280.
242. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012;33:998-1006.
243. Abdullah SM, Barkley KW, Bhella PS, et al. Life-long physical activity regardless of dose is not associated with myocardial fibrosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005511.
244. Kim JH, Baggish AL. Differentiating exercise-induced cardiac adaptations for cardiac pathology: the "grey zone" of clinical uncertainty. *Can J Cardiol*. 2016;32:429-437.
245. Millar LM, Fanton Z, Finocchiaro G, et al. Differentiation between athlete's heart and dilated cardiomyopathy in athletic individuals. *Heart*. 2020;106:1059-1065.

**PALABRAS CLAVE** Vía de decisión por consenso de expertos del ACC, deportistas, enfermedades cardiovasculares, dolor torácico, COVID-19, miocarditis, SARS-CoV-2, medicina del deporte, vacunas

## APÉNDICE 1. RELACIONES DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) — VÍA DE DECISIÓN POR CONSENSO DE EXPERTOS DEL ACC DE 2022 SOBRE LAS SECUELAS CARDIOVASCULARES DE LA COVID-19 EN LOS ADULTOS: MIOCARDITIS Y OTRAS AFECTACIONES MIOCÁRDICAS, SECUELAS POSTAGUDAS DE LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2 Y REANUDACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

### Relaciones con la industria y con otras entidades

Con objeto de evitar los conflictos de intereses reales, potenciales o percibidos que puedan surgir como consecuencia de las relaciones con la industria o los intereses personales del comité de redacción, todos sus miembros, así como los revisores externos del documento, deben declarar todas las relaciones actuales relativas a la asistencia sanitaria, incluidas las existentes 12 meses antes del inicio de los trabajos de redacción. El Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones del ACC examina estas declaraciones para determinar qué empresas fabrican productos (comercializados o en fase desarrollo) que tengan relación con el documento que se elabora. A la vista de esta información, se forma un comité de redacción que incluya una mayoría de miembros sin ninguna relación con la industria (Rcl) *relevante*, bajo la presidencia de una persona que no tenga Rcl *relevantes*. La Rcl se

vuelve a examinar en todas las convocatorias de reuniones y se actualiza cuando se producen cambios. En la tabla que sigue se declaran las Rcl de los autores que son pertinentes respecto a este documento, y la información relativa a los revisores externos se presenta en el [apéndice 2](#). Además, con objeto de asegurar una transparencia completa, puede consultarse en un [apéndice del suplemento](#) la *información completa de declaración* de los autores (incluida la Rcl no relacionada con este documento). También puede consultarse *online* la información de las declaraciones del Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones del ACC en <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/guidelines-and-documents-task-forces>, así como la política de declaraciones del ACC para la elaboración de documentos en <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy>.

Miembro del comité	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propiedad / Asociación / Dirección	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Ty J. Gluckman (Copresidente)	Providence Heart Institute Providence St. Joseph Health – Director Médico, Center for Cardiovascular Analytics, Research, and Data Science (CARDS)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Nicole M. Bhave (Copresidenta)	University of Michigan Medical School – Profesora Asociada de Medicina Medicina Cardiovascular	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Larry A. Allen (Vicepresidente)	University of Colorado School of Medicine – Profesor de Medicina; Kenneth Poirier Presidente; Director Asociado de Asuntos Clínicos, Cardiología Director Médico, Insuficiencia Cardíaca Avanzada	■ Abbott Laboratories ■ Amgen Inc. ■ Novartis Corporation	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Eugene H. Chung (Vicepresidente)	University of Michigan Medical School – Profesor de Medicina; Director, Clínica de Cardiología del Deporte	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Erica S. Spatz (Vicepresidenta)	Yale University School of Medicine – Profesora Asociada, Sección de Medicina Cardiovascular; Directora, Programa de Salud Cardiovascular Preventiva	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Enrico Ammirati	Niguarda Hospital, Milán, Italia – Cardiólogo, Insuficiencia Cardíaca Avanzada, DAVI y Trasplante de Corazón	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	■ Myocarditis Foundation	Ninguno
Aaron L. Baggish	Massachusetts General Hospital – Director del Programa de Rendimiento Cardiovascular	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Biyykem Bozkurt	Baylor College of Medicine–The Mary and Gordon Cain Chair and Professor of Medicine; Associate Provost of Faculty Affairs; Senior Associate Dean of Faculty Development; Director, Winters Center for Heart Failure Research; Director Asociado, Cardiovascular Research Institute; Vicepresidente de Medicina	■ Amgen	Ninguno	Ninguno	Ninguno	■ Abbott Laboratories*	Ninguno

Continúa en la página siguiente

## APÉNDICE 1. CONTINUACIÓN

Miembro del comité	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propiedad / Asociación / Dirección	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
William K. Cornwell, III	University of Colorado Anschutz Medical Campus – Cardiólogo, Insuficiencia Cardíaca Avanzada, DAVI y Trasplante de Corazón	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Kimberly G. Harmon	University of Washington – Médico de Equipo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Jonathan H. Kim	Emory Clinical Cardiovascular Research Institute, Emory School of Medicine – Profesor Asociado de Medicina, Director de Cardiología del Deporte	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Anuradha Lala	Icahn School of Medicine at Mount Sinai – Profesora Asociada, Cardiología y Ciencia de Salud Poblacional, Directora de Programa, Formación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Benjamin D. Levine	Institute for Exercise & Environmental Medicine – Director; Texas Health Presbyterian Dallas – Chair for Wellness and Chair for Cardiovascular Research; The University of Texas Southwestern Medical Center – Profesor de Medicina y Cardiología	Ninguno	Ninguno	■ Amgen Inc <sup>*</sup>	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Matthew M. Martinez	Morristown Medical Center – Director de Cardiología del Deporte y Centro de Miocardiopatía Hipertrófica	■ Bristol Myers Squibb	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Oyere Onuma	Yale University School of Medicine – Profesora Ayudante de Cardiología	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Dermot Phelan	Sanger Heart and Vascular Institute, Atrium Health – Director de Cardiología del Deporte	■ Bristol Myers Squibb	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Valentina O. Puntmann	University Hospital Frankfurt – Profesora Asociada, Cardióloga Consultora (Resonancia Magnética Cardiovascular)	■ Bayer AG ■ CMR International	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Saurabh Rajpal	The Ohio State University Wexner Medical Center – Profesor Ayudante	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Pam R. Taub	University of California San Diego Medical Center – Profesora de Medicina; Directora del Step Family Foundation Cardiovascular Rehabilitation and Wellness Center	■ Amgen	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Amanda K. Verma	Washington University School of Medicine – Profesora Ayudante de Medicina, Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Cardiología del Trasplante; Directora de la Clínica de Cardiología de COVID	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

En esta tabla se indican las relaciones de los miembros del comité con la industria y con otras entidades que se consideraron pertinentes respecto a este documento. Estas relaciones fueron examinadas y actualizadas de forma conjunta en todas las reuniones y/o teleconferencias del comité de redacción durante el proceso de elaboración del documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de  $\geq 5\%$  de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a  $\geq \$5000$  a valor de mercado de la entidad comercial; o si los fondos recibidos por la persona de esa entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario. Según el ACC, una persona tiene una relación relevante si: a) la relación o el interés está relacionado con un tema, propiedad intelectual o activo, materia, o cuestión igual o similar a la abordada en el documento; b) la empresa/entidad (con la que existe la relación) fabrica un fármaco, clase de fármacos o dispositivo, que se aborda en el documento o fabrica un fármaco o dispositivo competidor del abordado en el documento; o c) la persona o un miembro de su hogar, tiene una posibilidad razonable de obtener una ganancia o una pérdida económica, profesional o de otro tipo como resultado de las cuestiones/temas que se abordan en el documento.

\* Relación significativa.

ACC = American College of Cardiology; DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

**APÉNDICE 2. RELACIONES DE LOS REVISORES CON LA INDUSTRIA Y CON OTRAS ENTIDADES — VÍA DE DECISIÓN POR CONSENSO DE EXPERTOS DEL ACC DE 2022 SOBRE LAS SECUELAS CARDIOVASCULARES DE LA COVID-19 EN LOS ADULTOS: MIOCARDITIS Y OTRAS AFECTACIONES MIOCÁRDICAS, SECUELAS POSTAGUDAS DE LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2 Y REANUDACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA**

Revisor	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propiedad / Asociación / Dirección	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Geoffrey D. Barnes	Revisor de Contenidos — Experto de ACC	University of Michigan — Profesor Ayudante de Medicina Interna; Codirector, Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acellis Connected Health</li> <li>AMAG Pharmaceuticals, Inc</li> <li>Bristol Myers Squibb/Pfizer*</li> <li>Janssen Pharmaceuticals, Inc</li> </ul>	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blue Cross Blue Shield of Michigan*</li> </ul>	Ninguno	Ninguno
Diana Berrent	Revisora de Contenidos — Defensora del paciente	Survivora Corps — Fundadora	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Devyani Chowdhury	Revisora Oficial — Consejo de Cardiología Congénita del Adulto y Pediátrica	Cardiology Care for Children and Ai Dupont Children's Hospital — Directora de Asistencia de Cardiología en Niños; Directora Médica de ACHD en Nemour's	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tenaya Pharmaceuticals</li> </ul>	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bill and Melinda Gates Foundation†</li> <li>Hitachi Solutions†</li> </ul>	Ninguno	Ninguno
Leslie T. Cooper	Revisor de Contenidos — Experto de ACC	Mayo Clinic — Profesor de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bristol Myers Squibb*</li> <li>Cantargia, Inc.</li> <li>Cardiol, Inc.*</li> </ul>	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderna, Inc (DSMB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayo Clinic, Florida Executive Oversight Team†</li> <li>The Myocarditis Foundation†</li> </ul>	Ninguno
Peter N Dean	Revisor de Contenidos — Experto de ACC	Universidad de Virginia — Profesor Asociado	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
James L. Januzzi Jr.	Revisor de Contenidos — Experto de ACC	Harvard Medical School — Hutter Family Professor of Medicine; Director, Dennis and Marilyn Barry Fellowship in Cardiology Research; Senior Cardiometabolic Faculty, Baim Institute for Clinical Research	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abbott Laboratories</li> <li>Imbria*</li> <li>Novartis*</li> <li>Roche Diagnostics*</li> </ul>	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abbott Laboratories*</li> <li>AbbVie, Inc.* (DSMB)</li> <li>Amgen* (DSMB)</li> <li>Bayer Healthcare Pharmaceuticals* (DSMB)</li> <li>Beyer* (DSMB)</li> <li>CVRx* (DSMB)</li> <li>Janssen Pharmaceuticals, Inc*</li> <li>Takeda Pharmaceuticals North America, Inc* (DSMB)</li> </ul>	Ninguno	Ninguno
Thomas M. Maddox	Revisor de Contenidos — Experto de ACC	BJC HealthCare and Washington University School of Medicine — Director Ejecutivo, Healthcare Innovation Lab; Profesor de Medicina	Ninguno	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIH NCATS (1U24TR002306-01: A National Center for Digital Health Informatics Innovation)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BJC HealthCare/Washington University School of Medicine*</li> </ul>	Ninguno

Continúa en la página siguiente

**APÉNDICE 2. CONTINUACIÓN**

Revisor	Representación	Empleo	Consultoría	Panel de conferenciantes	Propiedad / Asociación / Dirección	Investigación personal	Beneficios para el centro, la organización u otros beneficios económicos	Testimonio de experto
Matthew Oster	Revisor de Contenidos – Experto de ACC	Children's Healthcare of Atlanta – Cardiólogo Pediátrico	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Satish R. Raj	Revisor de Contenidos – Experto de ACC	University of Calgary & Alberta Health Services – Profesor de Ciencias Cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medscape</li> <li>Spire Learning*</li> </ul>	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arena Pharmaceuticals (DSMB)</li> <li>Canadian Institutes of Health Research (CIHR)*</li> <li>Cardiac Arrhythmia Network of Canada (CANet)*</li> <li>Confirm Rx SMART Registry, Abbott Labs†</li> <li>Phase 3 Clinical Effect of TD-9855 for Treating snOH in Subjects With Primary Autonomic Failure, Theravance, Inc‡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>American Autonomic Society†</li> <li>Canadian Cardiovascular Society Academy†</li> <li>Dysautonomia International†</li> </ul>	2021, Defendant, Postural Tachycardia Syndrome
Ashwin Kumar Ravichandran	Revisor Oficial – Consejo de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del ACC	St. Vincent Heart Center – Cardiólogo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abbott Laboratories*</li> <li>Medtronic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actelion*</li> <li>Bayer Pharmaceuticals*</li> <li>United Therapeutics*</li> </ul>	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>INCREASE, United Therapeutics†</li> <li>MOMENTUM 3, Abbott Laboratories‡</li> <li>SOUTHPAW, United Therapeutics†</li> <li>VICTORIA, Merck &amp; Co., Inc.‡</li> </ul>	Ninguno	Ninguno
Ashley Schenk	Revisora Oficial – American Society of Health System Pharmacists	UK College of Pharmacy; University of Kentucky HealthCare – Servicios de Farmacia de Asistencia Aguda; Cardiología Profesora Adjunta Ayudante	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Ravi V. Shah	Revisor de Contenidos – Experto de ACC	Massachusetts General Hospital – Cardiólogo	Best doctors* Myokardia	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Cynthia C. Taub	Revisora Oficial – American Society of Echocardiography	Dartmouth Hitchcock Medical Center – Jefa, Sección de Medicina Cardiovascular	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
David E. Winchester	Revisor Oficial – Comité de Supervisión de Conjuntos de Soluciones	Universidad de Florida – Profesor Asociado de Medicina	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alachua County Medical Society Board of Directors†</li> </ul>	Ninguno

En esta tabla se indican todas las relaciones de los revisores externos con la industria y con otras entidades que notificaron los autores, incluidas las que no se consideraron relevantes respecto a este documento, en el momento en el que se elaboró el documento. La tabla no refleja necesariamente las relaciones con la industria existentes en el momento de la publicación. Se considera que una persona tiene un interés significativo en un negocio si dicho interés corresponde a la propiedad de  $\geq 5\%$  de las acciones con derecho a voto o del capital del negocio, o si la propiedad corresponde a  $\geq \$5000$  a valor de mercado de la entidad comercial; o si los fondos recibidos por la persona de esa entidad comercial superan el 5% de los ingresos brutos de la persona en el año anterior. Las relaciones sin un beneficio económico se incluyen también en aras de una mayor transparencia. Las relaciones de esta tabla se consideran modestas salvo que se indique lo contrario. Consultarse en <https://www.acc.org/Guidelines/About-Guidelines-and-Clinical-Documents/Relationships-with-Industry-Policy> las definiciones de las categorías de declaración de intereses o una información adicional sobre la Política de declaraciones para los comités de redacción de ACC/AHA.

\* Relación significativa.

† Sin beneficio económico.

‡ La relación con esta empresa se limita a la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. Esta declaración de intereses se incluyó en la categoría Encargados de la Inclusión en Ensayos Clínicos en el sistema de declaraciones de ACC. Para la inclusión en esta categoría, el autor reconoce que no tiene ninguna relación directa o institucional con el promotor del ensayo, según lo definido en la Política de Declaraciones para los comités de redacción de ACC/AHA.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association

### APÉNDICE 3. ABREVIATURAS

---

ACC = *American College of Cardiology*

ARNm = ARN mensajero

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*

COVID-19 = enfermedad por nuevo coronavirus de 2019

cTn = troponina cardiaca

ECDP = Vía de decisión por consenso de expertos

ECG = electrocardiograma

EMM/SFC = encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica

RAF = reanudación de la actividad física

RcI = relaciones con la industria

RMC = resonancia magnética cardíaca

RTG = realce tardío de gadolinio

SIM-A = síndrome inflamatorio multisistémico en adultos

SIM-N = síndrome inflamatorio multisistémico en niños

SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2

SPAC = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2

SPAC-ECV = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 – enfermedad cardiovascular

SPAC-SCV = secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 – síndrome cardiovascular

STPO = síndrome de taquicardia postural ortostática

TAC = tomografía computarizada

VI = ventrículo izquierdo

## COMENTARIO EDITORIAL

# Valoración cardiológica tras la infección por SARS-CoV-2

## Un documento de consenso para el retorno a la normalidad



Juan Caro-Codón

Juan Caro-Codón, MD; Juan R Rey, MD, PhD

La enfermedad cardiovascular se ha vinculado íntimamente con la infección por SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia, cuando se identificó la proteína convertidora de angiotensina como un elemento necesario para que el virus accediera a las células del huésped y pudiera replicarse para continuar así el cuadro infeccioso<sup>1</sup>. En ese momento, algunos pacientes abandonaron el tratamiento con fármacos inhibidores de dicha enzima, lo que puede asociarse a importantes repercusiones en el pronóstico de enfermedades tan prevalentes como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardiaca. Varias sociedades científicas se vieron obligadas a emitir comunicados reafirmando la seguridad de dichos fármacos y la necesidad de disponer de una evidencia suficientemente sólida antes de tomar decisiones que pudieran influir negativamente en la salud cardiovascular<sup>2</sup>. Desde entonces y ya en la primera ola se identificaron múltiples complicaciones cardiacas de la COVID-19 vinculadas a diferentes procesos fisiopatológicos observados durante el curso de la enfermedad, como cierto estado protrombótico<sup>3,4</sup>, o alteraciones relacionadas con la inmunidad y la inflamación<sup>5</sup>. Todos estos hallazgos dieron lugar al desarrollo de múltiples grupos de trabajo y numerosas líneas de investigación que han contribuido a caracterizar mejor las implicaciones cardiovasculares de la COVID-19 y mejorar el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, una vez superada la infección aguda por SARS-CoV-2, se ha observado que los pacientes pueden desarrollar una afectación multisistémica en la que, nuevamente, cobra especial relevancia el sistema cardiovascular<sup>6,7</sup>. Los mecanismos por los que dicha situación se produce no son completamente conocidos pero su importancia resulta innegable y supone un motivo de consulta no infrecuente en la práctica clínica.

En un reciente artículo<sup>8</sup>, Gluckman y cols. presentan un documento de consenso con el objetivo de aunar la evidencia disponible sobre las implicaciones cardiovas-

culares a largo plazo en aquellos pacientes que han padecido una infección por SARS-CoV-2, complementando todo lo reflejado en las guías de práctica clínica<sup>9,10</sup> y ayudando a los médicos a plantearse cuál es la manera óptima de atender los problemas que sufren los pacientes que valoran en su día a día. Se estructura en tres ámbitos claramente diferenciados: miocarditis y daño miocárdico, secuelas subagudas de la infección y vuelta a la actividad deportiva.

### MIOCARDITIS Y DAÑO MIOCÁRDICO

Aunque las primeras descripciones de daño miocárdico en pacientes COVID-19 hacen referencia a cuadros compatibles fenotípicamente con episodios de miocarditis grave<sup>11</sup>, pronto se identificó que la prevalencia de daño miocárdico (entendiendo como tal la elevación de marcadores como la troponina I o la troponina T ultrasensibles) era elevada, y que su presencia implicaba un peor pronóstico durante la evolución inicial del enfermo<sup>5,12-13</sup>. No obstante, durante el cuadro agudo existen múltiples situaciones diferentes que pueden dar lugar a la aparición de daño miocárdico, como los síndromes coronarios agudos clásicos o aquellos relacionados con un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico (infarto de miocardio tipo 2), los síndromes inflamatorios multisistémicos en niños y adultos, la miocardiopatía catecolaminérgica, los eventos tromboembólicos o las descompensaciones de cardiopatías como la insuficiencia cardiaca<sup>14-16</sup>. Inicialmente se especuló con la posibilidad de que el virus ejerciera un efecto citotóxico directo como el mecanismo principal por el que pudiera desarrollarse el daño miocárdico, habiéndose identificado partículas virales en una proporción significativa de pacientes en las necropsias realizadas. No obstante, generalmente la localización de dichas partículas estaba en relación con la región subendotelial y no en las células miocárdicas<sup>17,18</sup>. La modalidad diagnóstica más

sensible para caracterizar el daño miocárdico es la resonancia magnética cardíaca, que se ha empleado en estudios de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos y en el ámbito ambulatorio y hospitalario. La prevalencia de realce tardío en estudios realizados en cohortes no seleccionadas de pacientes se sitúa en torno al 20%, siendo más frecuentes aún las alteraciones en los tiempos de relajación T1 y T2 realizados como parte del estudio de caracterización tisular<sup>19</sup>. En una cohorte de gran tamaño de deportistas, un estudio que empleó la RMC como prueba de cribado identificó una prevalencia de entre el 0,6 y el 3% de sujetos que cumplían criterios modificados de Lake-Louise para el diagnóstico de miocarditis<sup>20</sup>. Probablemente las diferentes prevalencias observadas estén en relación con las poblaciones a estudio y las definiciones empleadas. Los autores proponen centrar la valoración diagnóstica y pronóstica en aquellos pacientes que presenten síntomas además de signos analíticos de daño miocárdico, lo que resulta coherente con la evidencia disponible<sup>8</sup>. El tratamiento debe seguir las recomendaciones habituales de las guías de práctica clínica, utilizando fármacos inhibidores de la respuesta neurohormonal cuando sea preciso si existe disfunción sistólica y remitiendo a aquellos pacientes más graves de forma precoz a centros con experiencia en soporte circulatorio mecánico y con disponibilidad para utilizar terapias avanzadas. Se realiza además una revisión correctamente enfocada sobre la miocarditis en el contexto de la utilización de vacunas frente al SARS-CoV-2. El mecanismo de dicha reacción no está claro pero probablemente esté relacionado con la analogía molecular y la disregulación del sistema inmune. A pesar de ello, los ensayos clínicos realizados antes de su aprobación y los estudios en fase IV tras el inicio de las campañas de vacunación han demostrado un beneficio clínico manifiesto y una incidencia de efectos adversos cardiovasculares graves muy reducida. Se estima que por cada millón de dosis administradas en varones jóvenes aparecerán entre 39 y 47 casos de miocarditis, pero se evitarán 560 hospitalizaciones, 138 ingresos en unidades de críticos y 6 muertes<sup>21</sup>.

## SECUELAS POST-INFECCIÓN

Las secuelas tras la infección son un conjunto de trastornos (sin una explicación etiológica alternativa) que se desarrollan a partir de las cuatro semanas posteriores a la enfermedad y generalmente con una duración prolongada, entre los que destacan por su prevalencia el cansancio y la disnea, las palpitaciones y el dolor torácico<sup>7</sup>. En el texto del documento se proporciona un abordaje sistemático para la valoración clínica, siendo recomendable recabar toda la información disponible sobre el estado de salud del paciente y el cuadro de COVID-19<sup>8</sup>. Los autores inciden en la importancia de identificar cuándo

estos síntomas se asocian a cardiopatías establecidas y cuándo se producen sin una alteración funcional o estructural claramente identificable. Además, recomiendan un itinerario desde Atención Primaria a consultas de referencia en las que se desarrolle una estrategia que contemple una batería de pruebas complementarias: análisis de sangre (con biomarcadores como troponina y proteína C reactiva), un ECG de 12 derivaciones, un ecocardiograma, un Holter de ECG, pruebas de imagen (radiografía de tórax o TC) y pruebas de función respiratoria. Es necesaria una evaluación cardiológica en aquellos pacientes con resultados anormales, cuando existan síntomas de nueva aparición en pacientes con cardiopatía previa, complicaciones cardiovasculares documentadas durante la COVID-19 o síntomas persistentes no explicados.

Dentro de este grupo de trastornos peor definidos resultan especialmente interesantes aquellos casos vinculados a la disautonomía, siendo la taquicardia postural ortostática uno de los más frecuentes. Así, un grupo español identificó una prevalencia del 17% de taquicardia sinusal inapropiada o POTS en una cohorte no seleccionada de 200 pacientes con síntomas post-COVID-19 y realizó un protocolo de estudio integral que incluyó una prueba de esfuerzo y test de calidad de vida, objetivando una disminución de la capacidad funcional y síntomas limitantes<sup>22</sup>. Otro estudio evidenció que en 27 pacientes sometidos a una batería rigurosa de tests para valorar la función simpática post-ganglionar, vagal y adrenérgica, un 81% de ellos presentaban síntomas tras una mesa basculante, con un 22% que cumplían criterios diagnósticos de POTS<sup>23</sup>. Dichos criterios incluyen el incremento sostenido de la frecuencia cardíaca de al menos 30 lpm o por encima de los 120 lpm en los diez primeros minutos del paso a bipedestación o durante una prueba de mesa basculante, la ausencia de hipotensión ortostática (caída sostenida de la presión arterial de al menos 20 mmHg), síntomas (mareo, palpitaciones, visión borrosa...), historia de intolerancia al ortostatismo de al menos seis meses de duración y ausencia de otras condiciones que desencadenen taquicardia sinusal (trastornos de ansiedad, anemia, fiebre...). En aquellos pacientes que cumplan criterios diagnósticos de POTS se puede plantear el uso de ivabradina. La ivabradina es un inhibidor selectivo de la corriente If del nodo sinusal, que disminuye la frecuencia de descarga de las células que actúan como "marcapasos natural" del corazón. Un ensayo clínico de pequeño tamaño incluyó 22 pacientes sin COVID-19 que cumplían criterios diagnósticos de POTS y que fueron aleatorizados a recibir de forma secuencial ivabradina o placebo<sup>24</sup>. La ivabradina demostró abolir el incremento en frecuencia cardíaca asociado con el ortostatismo, así como mejorar las escalas de calidad de vida y funcionamiento social. Algunas series de casos clínicos han demostrado también la utilidad del fármaco en pacientes con COVID-19<sup>25</sup>.

## RETORNO A LA ACTIVIDAD DEPORTIVA

Uno de los dilemas que se ha planteado de forma recurrente en pacientes que han superado la infección aguda por SARS-CoV-2 es el retorno a la práctica deportiva. La preocupación se deriva del hecho de que el deporte en pacientes con miocarditis activa es uno de los posibles desencadenantes de arritmias ventriculares y muerte súbita en varios registros internacionales. Las recomendaciones iniciales al respecto realizadas a lo largo de los últimos dos años se ven limitadas por varios motivos, incluida una prevalencia de miocarditis y daño miocárdico difícil de establecer (dada la variabilidad tanto de los criterios de inclusión en las series como de los medios diagnósticos empleados para el cribado) y la ausencia de evidencia a medio y largo plazo con respecto a los efectos adversos cardiovasculares de los pacientes afectados. La información proporcionada por registros multicéntricos prospectivos diseñados para responder específicamente a esta pregunta muestra que la prevalencia de miocarditis en atletas que pasaron la infección por SARS-CoV-2 (0.6-0.7%) es claramente inferior a lo descrito inicialmente<sup>20</sup>. Además, la validez de estos datos viene limitada porque la utilidad de la resonancia magnética cardiaca para el diagnóstico de miocarditis aguda está en relación con un grado de sospecha razonable para un cuadro de miocarditis (y, por tanto, un determinado nivel de probabilidad pre-test). Por otra parte, no existen datos normativos con respecto a determinadas alteraciones inespecíficas en esta población de pacientes (y, de hecho, se ha identificado el realce tardío como un hallazgo no infrecuente y no asociado a infección COVID-19 en estudios de pacientes deportistas). Los datos actuales sugieren que aquellos pacientes (deportistas o no) con síntomas ligeros no clara-

mente asociados a enfermedad cardiaca es improbable que presenten afectación miocárdica relevante.

Así, el documento recomienda que aquellos atletas que hayan pasado la infección de forma asintomática o con síntomas leves (fiebre, astenia, mialgias) no precisan una valoración cardiológica específica y pueden retomar el ejercicio físico<sup>8</sup>. En cambio, aquellos que hayan requerido hospitalización (y en los que se haya observado daño miocárdico) o que hayan tenido síntomas cardiorrespiratorios (dolor torácico, disnea, síncope) podrían beneficiarse de una valoración previa a reincorporarse al ejercicio de competición. Dicha valoración debería idealmente incluir un electrocardiograma de 12 derivaciones, una determinación de troponina ultrasensible y un ecocardiograma. La existencia de alteraciones o la persistencia de los síntomas hace recomendable completar el estudio con una resonancia magnética cardiaca. Los atletas que hayan desarrollado miocarditis aguda deberían abstenerse del deporte de competición durante 3-6 meses. No es preciso repetir las pruebas diagnósticas en el caso de pacientes asintomáticos. En aquellos atletas con síntomas persistentes y una resonancia magnética cardiaca normal (o con hallazgos no sugestivos de miocarditis) puede plantearse la utilidad de una prueba de esfuerzo o de una monitorización electrocardiográfica ambulatoria para completar el estudio.

En conclusión, la infección por SARS-CoV-2 se relaciona con todo un espectro de síntomas y patología del ámbito cardiovascular una vez superado el episodio agudo. Nuestro abordaje debe ser sistemático y basarse en la mejor evidencia disponible para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. En este sentido, Gluckman y cols.<sup>8</sup> realizan un esfuerzo encomiable por sintetizar las directrices principales para realizar un seguimiento clínico correcto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7):1-9.
2. G. de Simone. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers (2020), [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
3. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020:1-11.
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;17(6):e438-40.
5. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A et al. Characterization of myocardial injury in a cohort of patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)* 2021;157:274-80.
6. Richter D, Guasti L, Koehler F et al. Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Hear Fail* 2021;8:3483-3494.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med Springer US*; 2021;27:601-615.
8. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-1756.
9. Baiet G, Windecker S, Andreini D et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;43:1033-1058.
10. Baiet G, Windecker S, Andreini D et al. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J* 2022;43:1059-1103.
11. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020; 41:1859.
12. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-546.
13. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-810.
14. Sandoval Y, Januzzi J, Jaffe A. Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk-Stratification of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1244-1258.

15. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* 2021;23:456-464.
16. Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, Cagliostro M, Gupta A, Joshi A, Ting P, Mitter SS, Bagiella E, Mancini D, Lala A. New Heart Failure Diagnoses Among Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2260-2262.
17. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovascular Pathology*. 2021;1;50:107300.
18. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. Basso C, Leone o, Rizzo S et al. *Eur Heart J* 2020;41:3827-3835.
19. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-1273.
20. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation*. 2021;144:256-266.
21. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:977-982.
22. Arano J, Bazan V, Lladós G et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-covid-19 Syndrome. *EP Europace*. 2021 May;23(Supplement\_3):euab116-114.
23. Raj SR, Arnold AC, Barboi A et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clinical Autonomic Research*. 2021 Jun;31(3):365-8.
24. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *JACC*. 2021 Feb 23;77(7):861-71
25. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, Bruchfeld J, Fedorowski A. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Reports*. 2021 Apr 1;3(4):573-80.

## PRESENTE Y FUTURO

### REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Papel creciente del control del ritmo en los pacientes con fibrilación auricular



## Revisión de actualización de JACC

A. John Camm, MD,<sup>a</sup> Gerald V. Naccarelli, MD,<sup>b</sup> Suneet Mittal, MD,<sup>c</sup> Harry J.G.M. Crijns, MD, PhD,<sup>d</sup> Stefan H. Hohnloser, MD,<sup>e</sup> Chang-Sheng Ma, MD,<sup>f</sup> Andrea Natale, MD,<sup>g</sup> Mintu P. Turakhia, MD, MAS,<sup>h</sup> Paulus Kirchhof, MD, DS<sup>i,j,k,l</sup>

### RESUMEN

La considerable mortalidad y morbilidad asociadas a la fibrilación auricular (FA) suponen una carga considerable para los pacientes y para los servicios sanitarios. Aunque el manejo de la FA se ha centrado históricamente en la disminución de la recurrencia de la FA, con el tiempo ha evolucionado para decantarse por el control de la frecuencia. Recientemente, se ha hecho más hincapié en la reducción de los eventos adversos cardiovasculares mediante el control del ritmo, generalmente utilizando tratamientos de control del ritmo seguros y eficaces (normalmente fármacos antiarrítmicos y/o ablación de la FA). Cada vez es mayor la evidencia que respalda el control precoz del ritmo en los pacientes con FA que no ha llegado a ser aún de larga duración, pero la práctica clínica y las guías actuales todavía no reflejan plenamente este cambio. El control precoz del ritmo puede reducir de manera efectiva el remodelado auricular irreversible y prevenir las muertes relacionadas con la FA, la insuficiencia cardíaca y los ictus en los pacientes de alto riesgo. Su uso brinda la posibilidad de detener la progresión y evitar a los pacientes años de FA sintomática; por lo tanto, debería ofrecerse a los pacientes de manera más generalizada. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1932-1948) © 2022 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/>).

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en los adultos, y se calcula que en todo el mundo hay aproximadamente 44 millones de personas que tienen FA o aleteo (*flutter*) auricular<sup>1,2</sup>. Además, hay muchos pacientes con una FA no diagnosticada que a menudo puede detectarse por primera vez después de un ictus, de la aparición de una disfunción ventricular izquierda o de forma accidental<sup>3,4</sup>. La FA se asocia a una



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

<sup>a</sup> Cardiovascular Clinical Academic Group, St George's University of London, Londres, Reino Unido; <sup>b</sup> Penn State Heart and Vascular Institute, Penn State University, Hershey, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>c</sup> Snyder Center for Comprehensive Atrial Fibrillation and Department of Cardiology, Valley Health System, Ridgewood, New Jersey, Estados Unidos; <sup>d</sup> Department of Cardiology, Maastricht University Medical Centre (MUMC) and Cardiovascular Research Institute (CARIM), Maastricht, Países Bajos; <sup>e</sup> Department of Cardiology, J.W. Goethe University, Frankfurt, Alemania; <sup>f</sup> National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Beijing, China; <sup>g</sup> Texas Cardiac Arrhythmia Institute, St David's Medical Center, Austin, Texas, Estados Unidos; <sup>h</sup> Center for Digital Health and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, Estados Unidos; <sup>i</sup> Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania; <sup>j</sup> DZHK (German Center for Cardiovascular Research), centro asociado Hamburg/Kiel/Luebeck, Berlin, Alemania; <sup>k</sup> Atrial Fibrillation Network (AFNET), Münster, Alemania; <sup>l</sup> Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido.

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

Original recibido el 19 de noviembre de 2021; original revisado recibido el 1 de marzo de 2022, aceptado el 4 de marzo de 2022.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CdV = calidad de vida

ECA = ensayos clínicos  
aleatorizados

ESC = *European Society of  
Cardiology*

FA = fibrilación auricular

FAA = fármacos antiarrítmicos

mortalidad y morbilidad considerables, que suponen una carga importante para los pacientes y para los servicios sanitarios<sup>2</sup>.

El manejo de este trastorno ha evolucionado a lo largo del tiempo y se ha producido un cambio de paradigma terapéutico que ha pasado de centrarse únicamente en la prevención de la recurrencia de la FA a centrarse en el control de la frecuencia ventricular, basándose en los llamados ensayos aleatorizados del «control de la frecuencia en comparación con el control del ritmo» realizados hace más de dos décadas<sup>5-8</sup>. Con el desarrollo más reciente de tratamientos dirigidos específicamente al restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal mediante fármacos antiarrítmicos (FAA) y la ablación auricular izquierda, se hizo necesario reevaluar su repercusión en los principales resultados adversos cardiovasculares, como la muerte, el ictus, la embolia sistémica o la progresión de la insuficiencia cardíaca, así como la recurrencia de la FA y la calidad de vida (CdV)<sup>9, 10</sup>. Los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales posteriores sugieren que el control óptimo del ritmo puede ser preferible al simple control de la frecuencia<sup>11, 12</sup>.

En los últimos años, la intervención temprana de control del ritmo mediante el empleo de FAA o de una ablación percutánea ha mostrado resultados prometedores en el mantenimiento del ritmo sinusal, y es posible que retrase la progresión de la FA paroxística a una FA persistente o permanente<sup>12-14</sup>. En este artículo se exploran los fundamentos y la evidencia existente que respalda una adopción más generalizada del control temprano del ritmo en el tratamiento de la FA.

## MANEJO ACTUAL DE LA FA

El tratamiento abarca 3 ámbitos principales que se resumen en el esquema en inglés «ABC» de las directrices de la *European Society of Cardiology* (ESC) para la fibrilación auricular de 2020; corresponden a la «A» de *anticoagulation/avoid stroke* (anticoagulación/evitar el ictus), la «B» de *better symptom control* (mejor control de los síntomas) mediante el tratamiento de la frecuencia y el ritmo, y la «C» de *therapy of concomitant cardiovascular conditions* (tratamiento de los trastornos cardiovasculares simultáneos)<sup>2, 15, 16</sup>.

Los FAA que se utilizan habitualmente para restablecer y/o mantener el ritmo sinusal son la amiodarona, la dofetilida, la dronedarona, la flecainida, la propafenona y el sotalol<sup>2</sup>. Las estrategias farmacológicas de control de la frecuencia tienen como objetivo regular la frecuencia ventricular durante la FA con fármacos que bloquean el nódulo auriculoventricular; principalmente betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, digoxina y, ocasionalmente, amiodarona<sup>2</sup>. Excepcionalmente,

## PUNTOS CLAVE

- La FA es la arritmia más frecuente en los adultos, y se asocia a una carga sustancial para el paciente y para la asistencia sanitaria.
- Cada vez es mayor la evidencia que respalda el control precoz del ritmo para la mayoría de los pacientes con FA de diagnóstico reciente, así como para los que son sintomáticos.
- Se está produciendo un cambio de paradigma a favor del control del ritmo en lugar del control de la frecuencia en los pacientes con FA de nueva aparición.

se puede considerar la conveniencia de utilizar la ablación del nodo auriculoventricular y la estimulación permanente.

El uso actual del tratamiento de control del ritmo se basa en la evidencia generada en ensayos clave realizados inicialmente para comparar estrategias de control del ritmo frente a estrategias de control de la frecuencia. Estos estudios incluyen los siguientes: PIAF (*Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*), AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), RACE (*Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation*), AF-CHF (*Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*), STAF (*Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*) y J-RHYTHM (*Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation*) (tabla 1)<sup>17-22</sup>. En general, se han observado pocas diferencias significativas en los criterios de valoración importantes entre las estrategias de control del ritmo y las de control de la frecuencia en estos ensayos comparativos (tabla 2), pero los metanálisis han puesto de manifiesto que se necesitaron menos hospitalizaciones para aplicar el control simple de la frecuencia<sup>18-20</sup>. Como consecuencia de ello, el tratamiento se orienta actualmente en principio al control inicial de la frecuencia, y el control del ritmo se reserva para controlar los síntomas que persisten a pesar de un control adecuado de la frecuencia<sup>2, 16</sup>. Los registros generales de la FA sugieren que el 75%-85% de los pacientes con FA no reciben tratamientos de control del ritmo<sup>23, 24</sup>.

No es de extrañar que el mantenimiento del ritmo sinusal fuera mayor en los pacientes que recibieron un tratamiento de control del ritmo que en los que recibieron un tratamiento de control de la frecuencia<sup>20, 22</sup>. Aunque los resultados del estudio RACE sugieren que el mantenimiento del ritmo sinusal es menos importante que las enfermedades cardiovasculares concomitantes como causa de eventos cardiovasculares, el posterior ensayo

**TABLA 1. Diseño de estudio de los ensayos clínicos que han utilizado estrategias de control del ritmo y de la frecuencia en el tratamiento de la FA**

Ensayo <sup>a</sup>	N	Seguimiento	Clasificación de la FA	Estrategia de control del ritmo <sup>b</sup>	Estrategia de control de la frecuencia	Anticoagulación
PIAF <sup>17</sup>	252	1 año	FA persistente	Amiodarona durante 3 semanas, cardioversión posterior en caso necesario. Amiodarona para el mantenimiento. Para las recurrencias, tratamiento según sea necesario a criterio del médico.	Diltiazem. Tratamiento adicional según las necesidades a criterio del médico.	Todos los pacientes
AFFIRM <sup>18</sup>	4060	Media: 3,5 años máximo: 6 años	FA no permanente recurrente	A criterio del médico: amiodarona (62,8% utilizada en cualquier momento), disopiramida (4,3%), flecainida (8,3%), moricizina (1,7%), procainamida (8,5%), propafenona (14,5%), quinidina (7,4%), sotalol (41,4%) y combinaciones de estos fármacos. Dofetilida podría utilizarse una vez que se disponga de ella (0,6%).	A criterio del médico: betabloqueantes, calcioantagonistas (verapamilo y diltiazem), digoxina o combinaciones de estos fármacos.	Se recomendaba el uso continuado de ACO en el grupo de control del ritmo, pero podía suspenderse a criterio del médico <sup>c</sup> .
RACE <sup>19</sup>	522	Media: 2,3 años	FA o ALA persistentes	Cardioversión eléctrica y luego tratamiento con FAA con sotalol. Se usa amiodarona, flecainida y propafenona para las recurrencias.	Digitálicos, un calcioantagonista no dihidropiridínico o un betabloqueante, solos o en combinación.	ACO durante 4 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión. La ACO podía suspenderse al cabo de 1 mes <sup>d</sup> .
STAF <sup>147</sup>	200	36 meses	FA persistente	Cardioversión interna o externa, con nuevas cardioversiones en caso de recurrencia de la FA. Para la profilaxis de la recurrencia de la FA: FAA de clase I o sotalol <sup>e</sup> , o betabloqueante y/o amiodarona <sup>f</sup> .	Betabloqueantes, digitálicos, calcioantagonistas o ablación/modificación del nódulo AV con o sin un marcapasos.	Todos los pacientes
AF-CHF <sup>20</sup>	1376	Media: 37 meses; máximo 74 meses	Antecedentes de FA con documentación electrocardiográfica <sup>g</sup>	Tratamiento agresivo con FAA y cardioversión eléctrica en un plazo de 6 semanas tras la aleatorización si no se alcanza el ritmo sinusal. Repetir las cardioversiones para la recurrencia de la FA. Amiodarona para el mantenimiento y sotalol o dofetilida en caso necesario. Amiodarona (82%), dofetilida (< 1%) y sotalol (2%).	Dosis ajustadas de betabloqueantes con digitálicos. Ablación del nódulo AV con marcapasos, recomendada si no se alcanza el objetivo de frecuencia cardíaca.	Todos los pacientes
J-RHYTHM <sup>22</sup>	885	Media: 578 d	FA paroxística	FAA según las guías japonesas actuales <sup>148</sup> . Amiodarona (0,5%), aprindina (7,2%), bepridil (6,7%), cibenzolina (20,8%), disopiramida (8,8%), flecainida (8,1%), pilsicainida (32,5%), pirmenol (1,0%) y propafenona (11,7%).	Betabloqueantes, calcioantagonistas o digitálicos.	Todos los pacientes <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Ensayos tradicionales de control del ritmo frente a control de la frecuencia. <sup>b</sup> Se indican los porcentajes de pacientes tratados con FAA cuando se dispone de ellos y cuando se utilizó más de un fármaco en el estudio. <sup>c</sup> Si el RS se mantiene durante ≥ 4, y preferiblemente 12 semanas consecutivas con tratamiento de FAA. <sup>d</sup> Si el RS está presente al cabo de 1 mes, puede suspenderse la ACO o se puede cambiar por el uso de ácido acetilsalicílico. <sup>e</sup> En ausencia de enfermedad coronaria y en los pacientes con una función de VI normal. <sup>f</sup> En pacientes con enfermedad coronaria o deterioro de la función del VI. <sup>g</sup> Definido como 1 episodio de una duración ≥ 6 h o que ha requerido cardioversión en los 6 meses previos o un episodio de una duración ≥ 10 min en los 6 meses previos y una cardioversión eléctrica previa para la FA. <sup>h</sup> Según un protocolo modificado respecto al utilizado en el ensayo AFFIRM.

FAA = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; AF-CHF = Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure; AFFIRM = Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; ALA= aleteo (flutter) auricular; AV = auriculoventricular; ECG = electrocardiograma; J-RHYTHM = Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation; VI = ventrículo izquierdo; ACO = anticoagulación oral; PIAF = Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE = Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation; RS = ritmo sinusal; STAF = Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

RACE III no observó un efecto potente del tratamiento intensivo de las enfermedades cardiovasculares concomitantes tras la cardioversión por lo que respecta a la FA recurrente o a los eventos clínicos<sup>25-27</sup>. Sin embargo, un control eficaz del ritmo puede ser beneficioso para la prevención de los eventos cardiovasculares graves, además de estar indicado en los pacientes con síntomas de FA muy manifiestos<sup>19, 28</sup>.

Tras aplicar los ajustes para las covariables preespecificadas de las características iniciales en el ensayo

AFFIRM, se observó una tendencia a una mayor mortalidad con el control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia<sup>18</sup>. Del mismo modo, en el estudio RACE, la mortalidad tendió a ser menor con el control de la frecuencia que con el control del ritmo, sobre todo en los pacientes de sexo femenino o con hipertensión, aunque el número total de pacientes fue bajo<sup>19, 29, 30</sup>. En cambio, en un subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca al inicio del ensayo AFFIRM, hubo un riesgo significativamente mayor de insuficiencia cardíaca inciden-

**TABLA 2. Criterios de valoración clave de los ensayos en los que se han utilizado estrategias de control del ritmo y de control de la frecuencia en el tratamiento de la FA**

Ensayo	Criterio de valoración principal	Resultado en el criterio de valoración principal	Pacientes en RS
PIAF <sup>17</sup>	Mejora de los síntomas asociados a la FA (palpitaciones, disnea y mareo)	Ausencia de diferencias significativas entre los grupos de tratamiento	Control del ritmo: 56% al final del estudio Control de la frecuencia: 10% al final del estudio
AFFIRM <sup>18</sup>	Mortalidad global	Control del ritmo: 24% a los 5 años de seguimiento Control de la frecuencia: 21% a los 5 años de seguimiento (n. s. en todo el periodo de seguimiento)	Control del ritmo: 62,6% a los 5 años de seguimiento Control de la frecuencia: 34,6% a los 5 años de seguimiento
RACE <sup>19</sup>	Combinación de muerte por causas cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas, hemorragia, necesidad de un marcapasos o eventos adversos graves	Control del ritmo: 22,6% al final del estudio Control de la frecuencia: 17,2% al final del estudio (no inferioridad, próximo a la superioridad)	Control del ritmo: 39% al final del estudio Control de la frecuencia: 10% al final del estudio
STAF <sup>147</sup>	Combinación de muerte, ictus o accidente isquémico transitorio, embolia sistémica o reanimación cardiorrespiratoria	Control del ritmo: 5,54%/años Control de la frecuencia: 6,09%/año (n. s.)	Control del ritmo: 38% en el último seguimiento Control de la frecuencia: 9% en el último seguimiento
AF-CHF <sup>20</sup>	Muerte por causas cardiovasculares	Control del ritmo: 27% al final del estudio Control de la frecuencia: 25% al final del estudio (n. s.)	Control del ritmo: 73% a los 4 años de seguimiento Control de la frecuencia: 30% a 41% durante el seguimiento <sup>b</sup>
J-RHYTHM <sup>22</sup>	Combinación de mortalidad total, infarto cerebral sintomático, embolia sistémica, hemorragia mayor, hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>a</sup> y discapacidad física/psicológica que requiera una modificación de la estrategia	Control del ritmo: 15,3% al final del estudio Control de la frecuencia: 22,0% al final del estudio (HR: 0,664; p = 0,0128)	Control del ritmo: 72,7% a los 3 años de seguimiento Control de la frecuencia: 43,9% a los 3 años

<sup>a</sup> Requiere administración intravenosa de diuréticos. <sup>b</sup> Los datos presentados corresponden a pacientes con FA (59% a 10%).  
HR = hazard ratio; n. s. = no significativo; RS = ritmo sinusal; otras abreviaturas como en la tabla 1.

te y/o muerte cardíaca en el grupo de control de la frecuencia en comparación con el grupo de control del ritmo<sup>31</sup>. Los factores predictivos de la mortalidad en el estudio AFFIRM fueron la edad avanzada, las comorbilidades y el uso de digoxina o FAA, mientras que el uso de anticoagulación y el ritmo sinusal durante el seguimiento se asociaron a una menor mortalidad<sup>32</sup>.

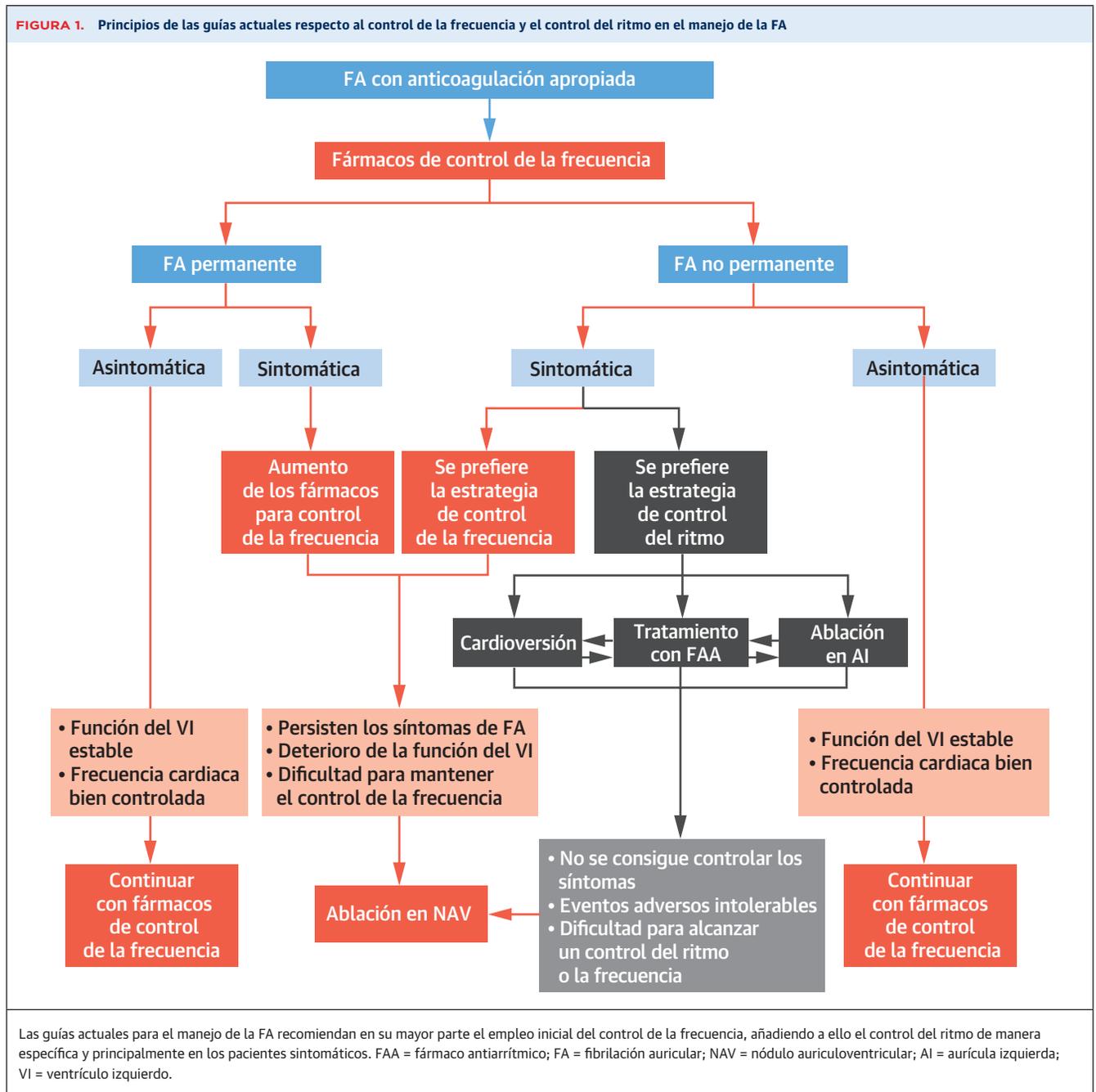
En los ensayos PIAF, AFFIRM y STAF, hubo menos pacientes que requirieron hospitalización en el grupo de control de la frecuencia que en el grupo de control del ritmo<sup>17, 18, 21</sup>. Del mismo modo, el número de pacientes que fueron hospitalizados en el AF-CHF fue menor en los asignados aleatoriamente al tratamiento de control de la frecuencia, y esta diferencia fue significativa durante el primer año del estudio<sup>20</sup>. Estas diferencias se observan de manera habitual en todos estos ensayos controlados y aleatorizados (ECA), ya que las hospitalizaciones son intrínsecamente más probables con el control del ritmo que con el control de la frecuencia; esto se debe a la monitorización que es necesaria durante el ajuste individualizado de la dosis de medicación y a la alta probabilidad de reingresos asociados al uso de FAA, como los debidos a efectos adversos de los fármacos y a la necesidad de otras intervenciones de control del ritmo, como la ablación auricular izquierda y la cardioversión. Cuando se

excluyeron las debidas a los ajustes del tratamiento para el control del ritmo, las tasas de hospitalización de los análisis del estudio AFFIRM fueron similares en ambas cohortes<sup>33</sup>.

En general, las tasas de ictus, embolia sistémica y hemorragia mayor no mostraron diferencias entre las estrategias de tratamiento, aunque la supervivencia sin eventos (los eventos comprendían la mortalidad total, el ictus sintomático, la embolia sistémica, la hemorragia mayor, la insuficiencia cardíaca y la discapacidad física/psicológica) fue significativamente mejor con el control del ritmo que con el control de la frecuencia (p = 0,0128) en el ensayo J-RHYTHM<sup>19, 22, 34, 35</sup>.

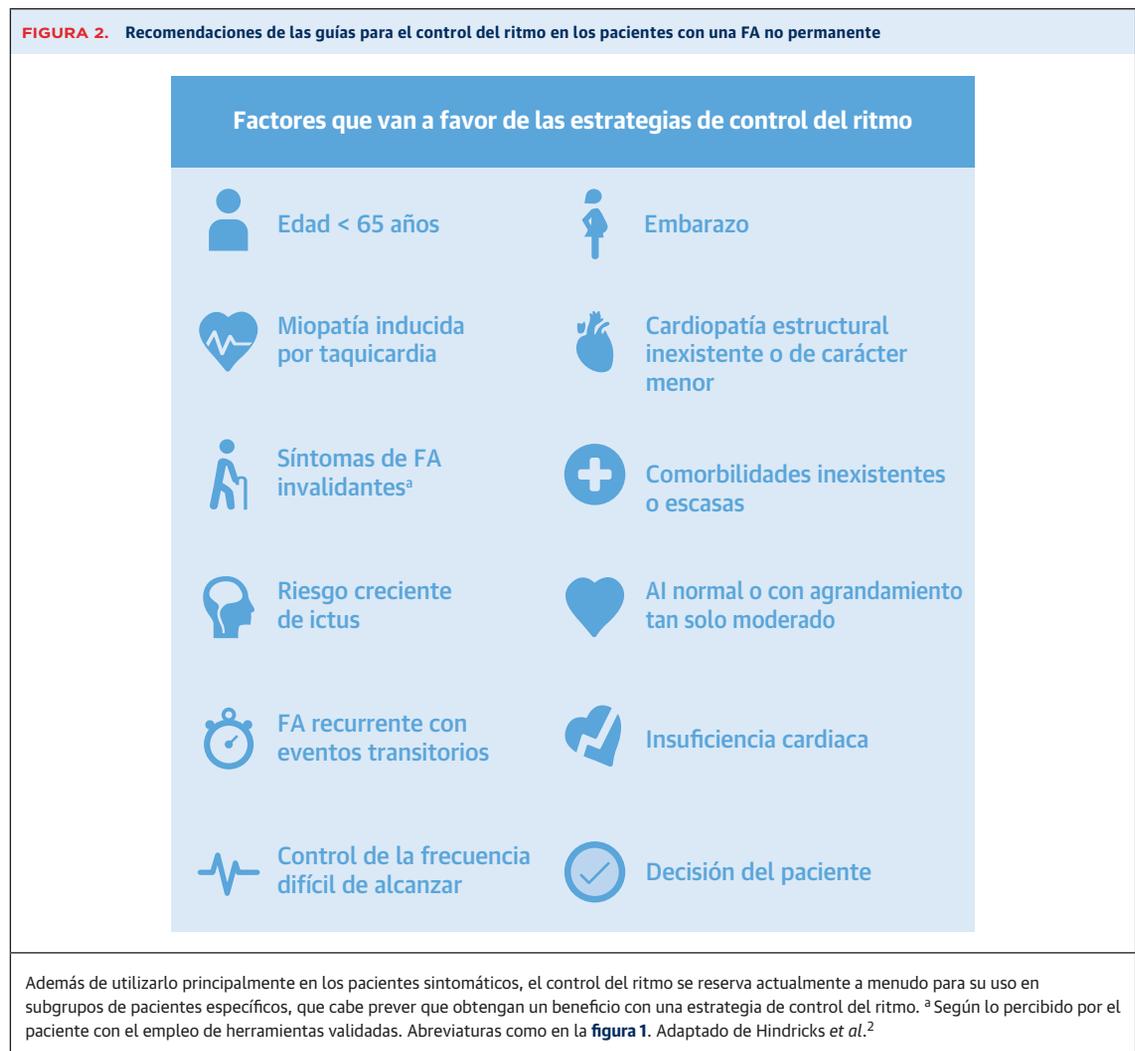
La CdV sufre un deterioro significativo en los pacientes con FA en comparación con la de la población general y la de los grupos de control, incluidos los pacientes con enfermedad coronaria<sup>36-38</sup>. A pesar de ello, la CdV no siempre se evalúa en los ensayos clínicos de comparación del control del ritmo con el control de la frecuencia, y estos estudios han tenido limitaciones metodológicas, como un tamaño muestral pequeño, la falta de un grupo de control, los periodos de seguimiento a corto plazo (< 6 meses) y el uso de instrumentos de valoración de la CdV genéricos en vez de específicos para la FA. Además, es posible que los subestudios en los que se ha evaluado la CdV, incluso

**FIGURA 1.** Principios de las guías actuales respecto al control de la frecuencia y el control del ritmo en el manejo de la FA



en los ensayos más grandes, no hayan tenido el poder estadístico suficiente para proporcionar análisis interpretables<sup>37</sup>. A pesar de estas limitaciones, el resultado predominante de los ensayos de comparación del control del ritmo con el control de la frecuencia, como el RACE y el PIAF, es que se observa que la CdV mejora con ambas estrategias, a menudo con poca diferencia entre ambas<sup>39, 40</sup>. Sin embargo, el ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) y el estudio de observación RECORD-AF (*Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation*), así como algunos registros grandes de la práctica clínica real, como el ESC-EHRA EORP-AF (*ESC-European Heart Rhythm Association EURObservational Research Programme AF General Long-Term Registry*), han descrito un posible beneficio de CdV con el control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia<sup>41-43</sup>. Por otra parte, cuando se opta por el tratamiento de control del ritmo, hay datos uniformes que indican que la ablación de la FA mejora la CdV en mayor medida que el tratamiento con FAA, debido tal vez a la incompetencia cronotrópica y al consiguiente deterioro de la tolerancia al esfuerzo

en los ensayos más grandes, no hayan tenido el poder estadístico suficiente para proporcionar análisis interpretables<sup>37</sup>. A pesar de estas limitaciones, el resultado predominante de los ensayos de comparación del control del ritmo con el control de la frecuencia, como el RACE y el PIAF, es que se observa que la CdV mejora con ambas estrategias, a menudo con poca diferencia entre ambas<sup>39, 40</sup>. Sin embargo, el ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) y el estudio de observación RECORD-AF (*Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation*), así como algunos registros grandes de la práctica clínica real, como el ESC-EHRA EORP-AF (*ESC-European Heart Rhythm Association EURObservational Research Programme AF General Long-Term Registry*), han descrito un posible beneficio de CdV con el control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia<sup>41-43</sup>. Por otra parte, cuando se opta por el tratamiento de control del ritmo, hay datos uniformes que indican que la ablación de la FA mejora la CdV en mayor medida que el tratamiento con FAA, debido tal vez a la incompetencia cronotrópica y al consiguiente deterioro de la tolerancia al esfuerzo

**FIGURA 2.** Recomendaciones de las guías para el control del ritmo en los pacientes con una FA no permanente

como consecuencia del tratamiento con FAA<sup>42, 44, 45</sup>. Globalmente, los ensayos recientes han aportado 2 enseñanzas clave. En primer lugar, un grado incluso bajo de carga de FA puede comportar un deterioro de la CdV, pero el restablecimiento del ritmo sinusal puede mejorar la CdV<sup>46</sup>. En segundo lugar, las reducciones de la carga de FA pueden mejorar de manera trascendente la CdV y reducir el riesgo de eventos como los de insuficiencia cardíaca, incluso sin una desaparición total de la FA<sup>42, 47, 48</sup>.

A partir de la evidencia existente, ha surgido un patrón de tratamiento basado en proporcionar un control inicial de la frecuencia a la mayor parte de los pacientes, reservando el control del ritmo para el número relativamente bajo de pacientes que continúan presentando muchos síntomas (**figura 1**). En la práctica clínica y en las guías sobre la FA publicadas por la ESC y por la *American Heart Association* (AHA), el *American College of Cardiology* (ACC) y la *Heart Rhythm Society* (HRS), el control del ritmo se añade al control de la frecuencia de manera específica y principal para aliviar los síntomas o, en subgrupos de pacientes es-

pecíficos en los que cabe prever un efecto beneficioso con una estrategia de control del ritmo (**figura 2**)<sup>2, 15, 16</sup>.

## EVOLUCIÓN DE LOS MÉTODOS DE CONTROL DEL RITMO

### TRATAMIENTO CON FAA PARA EL CONTROL DEL RITMO.

El tratamiento farmacológico para la FA tuvo una notable evolución que llevó a que el tratamiento con FAA fuera el fundamento del manejo clínico de la FA<sup>49</sup>. El mantenimiento del ritmo sinusal se ha asociado de por sí a una reducción de las muertes y los eventos cardiovasculares<sup>21, 32</sup>. En general, los FAA aumentan a aproximadamente al doble la probabilidad de mantener el ritmo sinusal, en comparación con lo que ocurre cuando no se usa ningún tratamiento de control del ritmo<sup>50-55</sup>. En los ECA, la proporción de pacientes que se mantienen en ritmo sinusal es diversa, pero suele estar entre el 36% y el 83% con el control del ritmo y entre el 10% y el 61% con el control de la frecuencia<sup>12, 18-20, 54, 56</sup>.

**TABLA 3. Diseño del estudio y resultados de los ensayos EAST-AFNET 4 y ATHENA**

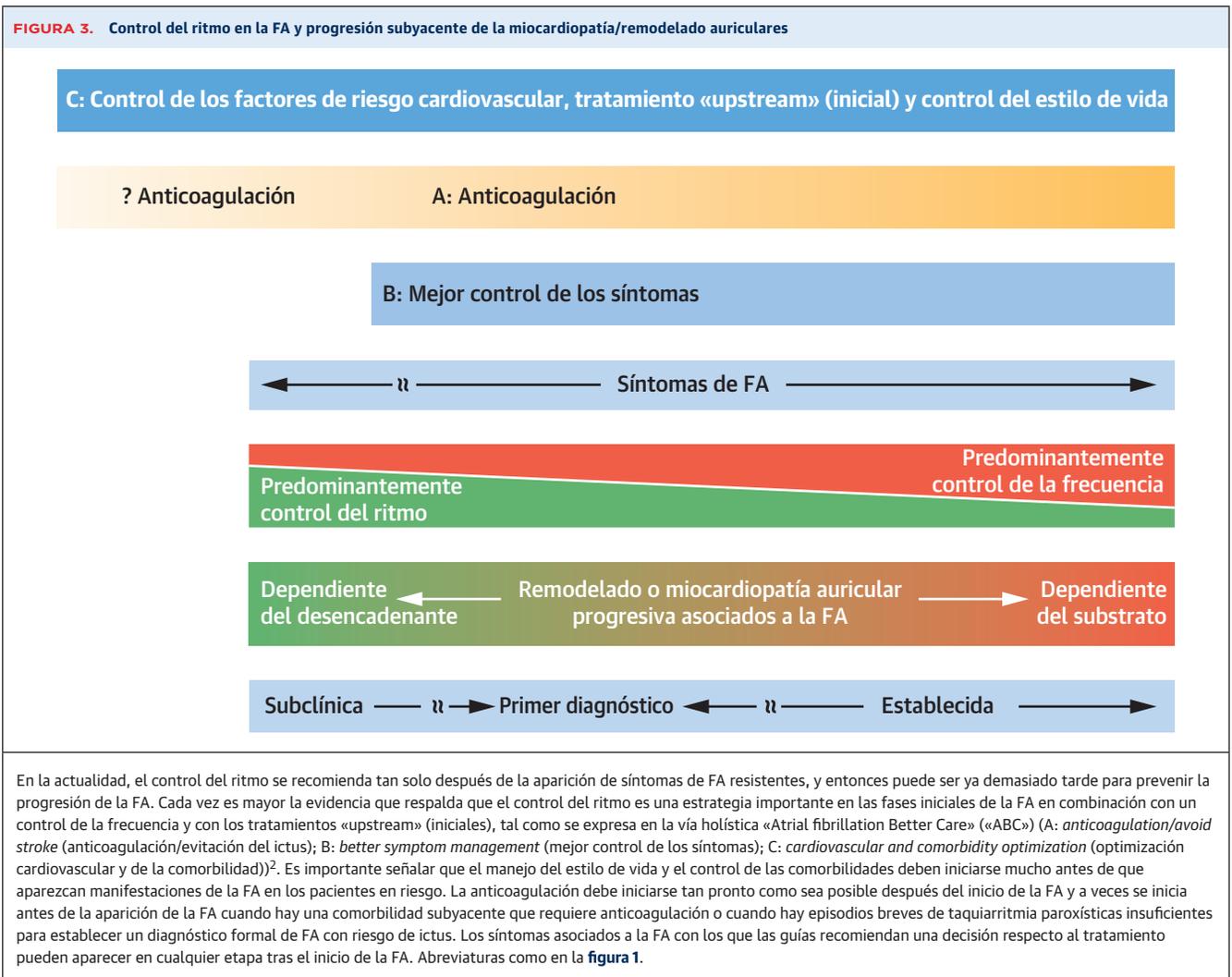
	Ensayo	
	EAST-AFNET 4 <sup>12</sup>	ATHENA <sup>11, 104, 105</sup>
N	2789	4628
Seguimiento	Mediana: 5,1 años	Media: 21 meses; Máximo: 2,5 años
Clasificación de la FA	FA de inicio reciente ( $\leq$ 12 meses) y con riesgo de ictus <sup>a</sup>	FA o ALA paroxísticos o persistentes y $\geq$ 1 factor de riesgo adicional
Estrategia de control del ritmo <sup>b</sup>	Control temprano del ritmo: FAA o ablación, así como cardioversión para la FA persistente. FAA: 87,0%; tratamiento inicial: amiodarona (19,6%), dronedarona (16,7%), flecaínida (35,9%), propafenona (7,0%), otros FAA (7,6%) Ablación 8,0% <sup>c</sup>	Dronedarona
Grupo de tratamiento comparador	Asistencia habitual: control de la frecuencia complementado con control del ritmo solamente en los pacientes sintomáticos con un tratamiento de control de la frecuencia adecuado <sup>d</sup>	Placebo/asistencia estándar
Anticoagulación	Asistencia estándar <sup>d</sup>	Las tasas de uso de ACO fueron similares a las observadas en la práctica clínica comunitaria
Criterio de valoración principal	Combinación de muerte por causas cardiovasculares, ictus u hospitalización con agravamiento de la insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo	Primera hospitalización debida a causas cardiovasculares o muerte por cualquier causa
Resultado en el criterio de valoración principal	Se produjo con menos frecuencia con el control temprano del ritmo que con la asistencia habitual (HR: 0,79; p = 0,005)	Dronedarona: 31,9% Placebo: 39,4% (HR: 0,76; p < 0,001)
Pacientes en ritmo sinusal	Control temprano del ritmo: 82,1% a los 2 años Asistencia habitual: 60,5% a los 2 años	Dronedarona: 42,9% <sup>e</sup> Placebo: 29,2% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Edad > 75 años, AIT/ictus previos, o  $\geq$  2 de los criterios siguientes: edad > 65 años, sexo femenino, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria grave, enfermedad renal crónica o hipertrofia ventricular izquierda. <sup>b</sup> Se indican los porcentajes de pacientes tratados con FAA cuando se dispone de ellos y cuando se utilizó más de un fármaco en el estudio. <sup>c</sup> Los porcentajes de pacientes tratados con FAA o ablación no suman el 100%, ya que no todos los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento. <sup>d</sup> Según las guías sobre el tratamiento de la FA<sup>16, 149, 150</sup>. <sup>e</sup> Proporción de pacientes que no presentaron una recurrencia de la FA o el ALA durante el ensayo ATHENA de entre los pacientes que habían sido tratados con una ablación previa y estaban en RS en la situación inicial.

ATHENA = A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with AF/atrial flutter; EAST-AFNET 4 = Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial; AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

Sin embargo, a pesar de los claros efectos del tratamiento de control del ritmo en cuanto al mantenimiento del ritmo sinusal, los ECA, las revisiones sistemáticas y los metanálisis no han descrito en general diferencias significativas entre las estrategias de control del ritmo y las de control de la frecuencia por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular, el ictus, la insuficiencia cardíaca y otras complicaciones cardiovasculares<sup>5-8, 57</sup>. Algunos de los metanálisis iniciales observaron tendencias favorables al control de la frecuencia para reducir el riesgo de muerte, ictus y hospitalización<sup>58, 59</sup>. Sin embargo, es posible que los resultados de estos ensayos que se llevaron a cabo en las décadas de los años ochenta y noventa se vieran afectados por la falta de tratamientos seguros y eficaces, el pequeño tamaño muestral, la inclusión de pacientes con FA de larga evolución, las diferencias en los criterios de valoración, una monitorización menos estricta, el uso de tratamientos insuficientes o mal equilibrados para los trastornos médicos subyacentes y para la anticoagula-

ción, las sepsis inesperadas en el grupo de control de la frecuencia, como ocurrió en el estudio AF-CHE, y el uso de dosis de FAA inapropiadamente altas o insuficientes, que pueden reducir la eficacia o tener efectos proarrítmicos<sup>15, 20, 60, 61</sup>. En el ensayo AFFIRM, el nivel elevado de cambio de grupo de tratamiento de los pacientes para pasar del control de la frecuencia al control del ritmo a causa de síntomas no controlados o insuficiencia cardíaca resalta la importancia de esos aspectos del manejo de los pacientes que no se tuvieron en cuenta durante el diseño de ese ensayo<sup>18</sup>. Además, incluso los ensayos de la FA más prolongados de 5-6 años podrían considerarse relativamente cortos en comparación con el número de años de posibles efectos adversos de la FA que afrontan los pacientes con una FA de larga evolución. Por ejemplo, los resultados de estudios observacionales realizados en Canadá mostraron también diferencias de mortalidad pequeñas hasta 4 años después del inicio del tratamiento para el control del ritmo o de la frecuencia, tras lo cual, los resultados a largo plazo fueron progresivamente más

**FIGURA 3.** Control del ritmo en la FA y progresión subyacente de la miocardiopatía/remodelado auriculares

favorables con el control del ritmo, de tal manera que la mortalidad se redujo en el grupo de control del ritmo después del año 5<sup>62</sup>.

El entusiasmo inicial por los FAA se redujo después de que se observara su asociación con un exceso de mortalidad en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda y extrasistolia ventricular, que es atribuible probablemente a sus efectos proarrítmicos o inotrópicos negativos, en los estudios CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), CAST II, SWORD (*Survival With Oral d-Sotalol in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction*) y ALIVE (*Azimilide Post-Infarct Survival Evaluation*) en la década de los noventa<sup>63-66</sup>. Sin embargo, esto fue seguido de una evaluación de los FAA utilizados para el control del ritmo en pacientes con FA y del desarrollo de FAA con una mayor especificidad auricular a comienzos del siglo XXI<sup>50-54</sup>. Además, ha habido avances en el campo de la ablación de la FA (aislamiento de venas pulmonares), que se ha ob-

servado que es más eficaz que los FAA para mantener el ritmo sinusal (en especial en los pacientes en los que los FAA no son eficaces) con un buen perfil de seguridad<sup>67,68</sup>.

Al mismo tiempo, el tratamiento de las comorbilidades cardiovasculares ha sufrido cambios importantes. Algunos de estos cambios han reducido de manera directa o indirecta la probabilidad de aparición de una FA, han modificado el contexto hemodinámico, trombogénico y electrofisiológico en el que se produce la FA y pueden haber mejorado su tratamiento y el posible éxito y la seguridad de los tratamientos de control del ritmo. También se ha observado que el uso de tratamientos «upstream» (iniciales) (como los antagonistas de receptores de mineralcorticoides, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2) se asocia a un mejor mantenimiento del ritmo sinusal<sup>26, 69, 70-77</sup>. Los ajustes en el estilo de vida, como la reducción de peso, el aumento del

ejercicio y el tratamiento de la apnea del sueño, pueden conducir también a una reducción de la carga de la FA<sup>2</sup>. En conjunto, estos avances han creado una mejor base para un control del ritmo contemporáneo exitoso. El manejo moderno comprende tratamientos desarrollados en este nuevo contexto e incluye la ablación auricular izquierda y el FAA dronedarona<sup>11</sup>. Por lo que respecta a la dronedarona, los estudios realizados han puesto de manifiesto que este fármaco es eficaz para mantener el ritmo sinusal en los pacientes que han presentado una FA<sup>78</sup>. Aunque es menos eficaz que la amiodarona por lo que respecta a la reducción de la recurrencia de la FA, la dronedarona se asocia a un mejor perfil de seguridad, por lo que se recomienda como opción de tratamiento de primera línea para el control del ritmo en diversas poblaciones de pacientes<sup>2,79</sup>.

#### **ABLACIÓN DE LA FA PARA EL CONTROL DEL RITMO.**

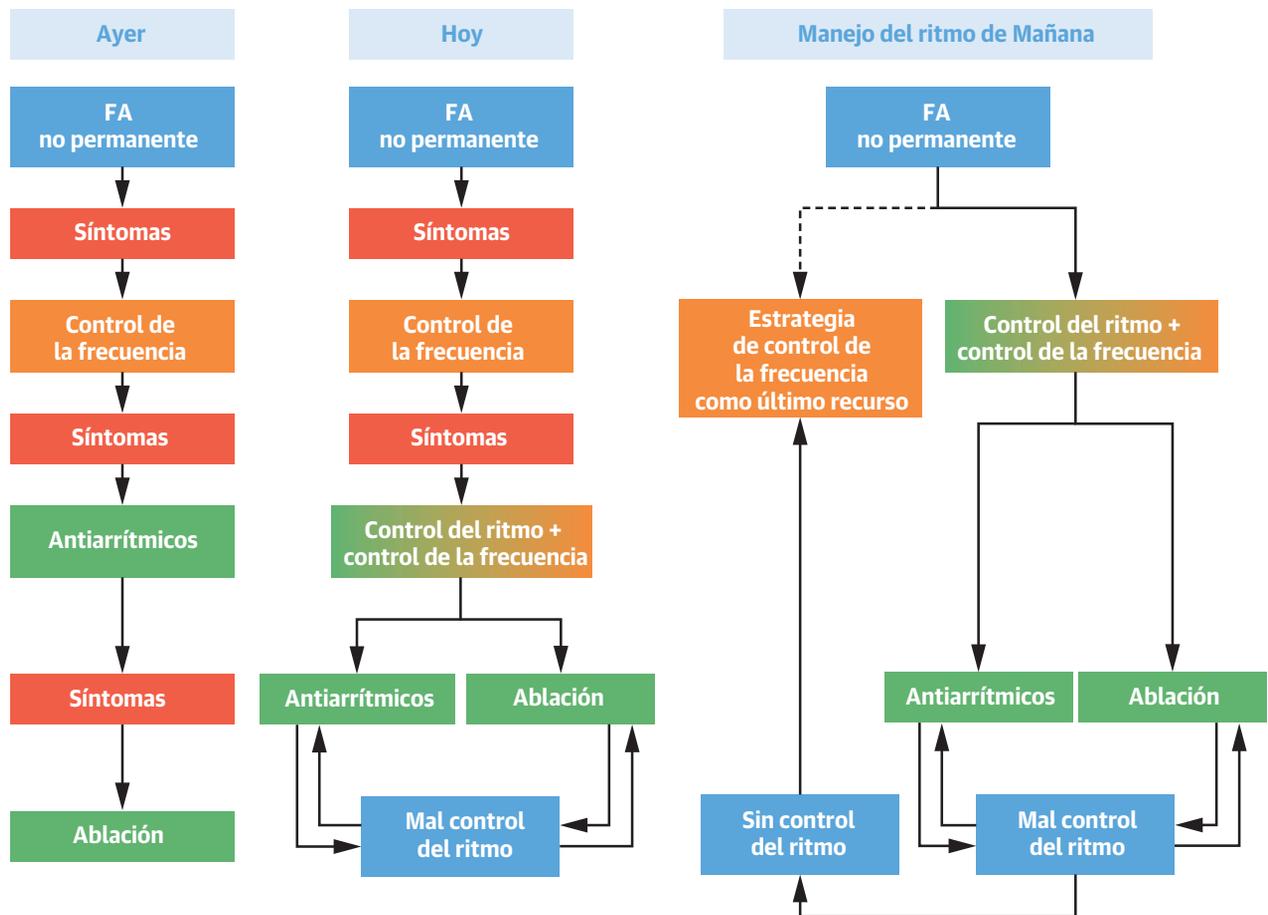
Desde finales del siglo XX, se ha producido un rápido desarrollo de la ablación, que ha pasado de ser una intervención experimental a constituir una importante opción de tratamiento para la FA que se recomienda en numerosas guías<sup>2, 15, 16, 80</sup>. Aunque la ablación se acompaña de complicaciones inmediatas a causa de su carácter de intervención compleja, que pueden comportar daños colaterales en órganos y estructuras próximos, la tasa de complicaciones ha disminuido en los últimos años en centros experimentados, gracias a las iniciativas de mejora de la calidad y al avance de las técnicas y los dispositivos<sup>81, 82</sup>. Además, la ablación es más eficaz que los FAA para mantener el ritmo sinusal, incluso cuando se emplea como tratamiento de primera línea para el control del ritmo<sup>13, 80, 83-85</sup>.

Los estudios iniciales de la ablación mostraron a menudo una superioridad por lo que respecta a alcanzar el ritmo sinusal, en comparación con el tratamiento farmacológico, si bien en estos estudios se incluyó con frecuencia a pacientes con una FA sintomática en los que anteriormente había fracasado el tratamiento con FAA, lo cual comportaba un posible sesgo<sup>45, 86-92</sup>. Sin embargo, al investigar la eficacia de la ablación en pacientes en los que no se había aplicado anteriormente ningún tratamiento de control del ritmo, los ensayos RAAFT (*Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation Trial*) y RAAFT-2 pusieron de manifiesto que la recurrencia de la FA se produjo en un número significativamente menor de pacientes en el grupo de ablación en comparación con el grupo de FAA (13% frente a 63%, respectivamente, y 55% frente a 72%, respectivamente)<sup>93, 94</sup>. En el estudio a más largo plazo MANTRA-PAF (*Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation*), que también incluyó a pacientes con FA paroxística sintomática que no habían recibido nin-

gún tratamiento previo con FAA para la FA, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la ablación mediante radiofrecuencia o a un tratamiento con FAA<sup>83</sup>. Aunque no se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a la carga acumulada de FA (criterio de valoración) a lo largo del período de 24 meses del ensayo, la carga de FA fue inferior en el grupo de ablación en el punto temporal de valoración de los 24 meses, en comparación con el grupo de FAA ( $p = 0,007$ ). Además, hubo más pacientes del grupo de ablación que del grupo tratado con FAA que se mantuvieron sin FA (85% y 71%, respectivamente;  $p = 0,004$ ) y que se mantuvieron sin FA sintomática (93% y 84%, respectivamente;  $p = 0,01$ ) a los 24 meses<sup>83</sup>. Estas observaciones se reprodujeron en el seguimiento de 5 años, en el que la carga acumulada de FA fue inferior en ambos grupos en comparación con la situación inicial, pero fue significativamente inferior en el grupo de ablación en comparación con el grupo de FAA<sup>68</sup>.

Los resultados de los ensayos posteriores CAPTAF (*Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation*), CABANA, AATAC (*Ablation vs Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device*) y CASTLE-AF (*Catheter Ablation vs Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation*) han puesto de manifiesto que la ablación puede reducir significativamente la carga de FA y la frecuencia de recurrencias de la FA, en comparación con el tratamiento farmacológico de control del ritmo<sup>44, 47, 87, 93-95</sup>.

En el estudio CABANA, el criterio de valoración principal combinado de muerte, ictus invalidante, hemorragia grave o parada cardíaca no mostró diferencias entre los grupos de ablación y de tratamiento farmacológico. Además, la proporción de pacientes con una FA persistente o de larga evolución se redujo de aproximadamente un 57% en ambos grupos al inicio del ensayo a un 16% en el grupo de ablación frente a un 26% en el grupo de tratamiento farmacológico, lo cual pone de manifiesto que la ablación puede aportar un beneficio en los pacientes con una FA de larga evolución<sup>67</sup>. La ablación de la FA se asoció a unas tasas de recurrencia de la FA inferiores a las observadas con el tratamiento farmacológico (37% frente a 58%, respectivamente, en el seguimiento de 1 año y 50% frente a 69%, respectivamente, en el seguimiento de 3 años), lo cual es coherente con lo observado en otros ensayos de la ablación. Sin embargo, en el 17,1% de los pacientes fue necesaria una nueva intervención de ablación durante el seguimiento tras el blanqueo, lo cual indicaba que la ablación no debe ser considerada un tratamiento curativo de la FA mediante una sola aplicación<sup>67, 95, 96</sup>. Así, el estudio CABANA confirma que la ablación de la FA previene la recurrencia de la FA de manera

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Resumen de la evolución del control del ritmo para la fibrilación auricular

Camm AJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(19):1932-1948.

Las estrategias del tratamiento temprano de la fibrilación auricular (FA) (Ayer) se centraban en un aumento escalonado desde el control de la frecuencia inicial al control del ritmo en los pacientes con síntomas de FA persistente, y se reservaba la ablación como intervención para una fase avanzada. Las guías más recientes (Hoy) recomiendan una combinación de estrategias de control del ritmo y control de la frecuencia para los pacientes sintomáticos en el caso de que no se alcance un control suficiente con los tratamientos de primera línea centrados en la frecuencia. El paradigma de tratamiento que nosotros recomendamos (control del ritmo de Mañana) sitúa el control del ritmo en un lugar más prominente dentro del manejo del ritmo en la FA, como tratamiento de primera línea en combinación con el tratamiento del nódulo auriculoventricular (control de la frecuencia) para la mayoría de los pacientes, con la ablación como enfoque terapéutico temprano importante.

más eficaz que el tratamiento con FAA en una población de pacientes con FA establecida y trastornos cardiovasculares concomitantes<sup>96</sup>.

Los estudios pequeños iniciales de la ablación en pacientes con insuficiencia cardíaca mostraron no solo su eficacia por lo que respecta al restablecimiento del ritmo sinusal, sino también una mejora de la fracción de eyección ventricular izquierda, incluso en los pacientes que tenían anteriormente un buen control de la frecuencia ventricular, y la ablación ha sido en general superior al tratamiento con fármacos antiarrítmicos en estos pacientes<sup>97, 98</sup>. En el estudio multicéntrico AATAC, se estudió a pacientes con una FA persistente y una insuficiencia cardíaca coexistente que fueron asignados aleatoriamente a

una ablación percutánea o a un tratamiento con amiodarona. A los 2 años de seguimiento, la ablación percutánea fue superior al tratamiento farmacológico por lo que respecta a alcanzar una ausencia de FA, una reducción de las hospitalizaciones de causa cardiovascular no programadas y de la mortalidad, y una mejora sustancial de la fracción de eyección ventricular izquierda, la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos y la CdV<sup>47</sup>.

En el estudio CASTLE-AF se incluyó a pacientes con FA e insuficiencia cardíaca coexistentes, a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento de ablación percutánea o un tratamiento farmacológico de control de la frecuencia. En el primer grupo se observó una reducción de la carga

de FA y una mejora de la fracción de eyección ventricular izquierda en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico<sup>99</sup>. Además, el objetivo principal combinado (muerte u hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca) se produjo en un número significativamente inferior de pacientes en el grupo de ablación en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico ( $p = 0,006$ ). Sin embargo, algunos autores han expresado cierta preocupación por los problemas metodológicos de este ensayo, como el bajo número de eventos de los criterios de valoración, la exclusión de los pacientes del análisis por intención de tratar y los pacientes en los que no se dispuso de datos de seguimiento<sup>100</sup>. La mejora de la función ventricular izquierda después de la ablación de la FA parece ser uniforme en varios ensayos aleatorizados<sup>101</sup>.

Estos estudios, además de los más recientes, como el ensayo STOP-AF (*A Clinical Study of the Arctic Front Cryoablation Balloon for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation*), EARLY-AF (*Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation*) y los ensayos CRYO-First (*Cryoballoon catheter ablation vs AADs as a first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation*) proporcionan una evidencia importante que muestra que la ablación de la FA es igual de segura que el tratamiento con FAA, y resulta más eficaz para mantener el ritmo sinusal cuando se emplea como tratamiento de control del ritmo de primera línea en los pacientes sintomáticos con FA<sup>13, 85, 89</sup>. Los metanálisis de los ensayos que han explorado la repercusión de la ablación en una amplia gama de criterios de valoración clínicos «duros», más allá de la recurrencia de la FA han respaldado de manera uniforme el uso de la ablación como opción terapéutica eficaz<sup>102, 103</sup>. Aunque los ensayos concretos incluidos en estos análisis fueron relativamente pequeños, considerados en conjunto mostraron un beneficio claro con la ablación en comparación con la intervención farmacológica, con reducciones significativas de la mortalidad, el ictus y la hospitalización, en especial en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva.

## NUEVA EVIDENCIA QUE RESPALDA EL CONTROL TEMPRANO DEL RITMO

Aunque el desarrollo de los FAA se ha centrado en gran parte en la erradicación de la FA, la seguridad es también una cuestión importante. Al desarrollar un fármaco únicamente como antiarrítmico auricular, se hizo necesario diseñar un ECA para documentar la seguridad y establecer la posible eficacia respecto a los resultados cardiovasculares principales en los pacientes con FA. El ensayo ATHENA (*A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with AF/atrial flutter*) se llevó a cabo en 2005–2006 y sigue siendo el ECA más grande de un trata-

miento antiarrítmico para la FA realizado hasta la fecha. Se evaluó el criterio principal formado por la muerte y la hospitalización de causa cardiovascular en 4628 pacientes tratados con dronedarona o con un placebo, en ambos casos además del tratamiento estándar de referencia, que incluía el control de la frecuencia (**tabla 3**)<sup>11</sup>. Los pacientes incluidos en el ensayo habían tenido una FA o un aleteo auricular paroxístico o persistentes en los 6 meses previos a la aleatorización y cumplían  $\geq 1$  factor de riesgo CHADS<sub>2</sub>, con una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$  o un crecimiento auricular izquierdo<sup>11</sup>. La mayoría de los pacientes recibieron anticoagulantes orales (ACO) y tratamiento de control de la frecuencia<sup>11, 104</sup>. No se permitió el tratamiento con otros FAA y la ablación de la FA se usó tan solo de forma excepcional, con lo que el grupo de referencia del ensayo ATHENA constituye un grupo de control de la frecuencia<sup>105</sup>. El tratamiento con dronedarona redujo el riesgo de un criterio de valoración principal de hospitalización debida a eventos cardiovasculares inesperados o muerte por cualquier causa, en comparación con el placebo<sup>11, 106</sup>. Además, hubo una reducción nominalmente significativa de los criterios de valoración secundarios con dronedarona en comparación con el grupo de referencia, entre otros en el de muerte de causa cardiovascular (criterio de valoración secundario) y el de ictus (análisis *post hoc*)<sup>11, 104</sup>.

Aunque en el estudio ATHENA se observó que un posible control del ritmo aportaba unos resultados cardiovasculares mejores que los del tratamiento estándar de referencia basado en el control de la frecuencia, el ensayo puso de manifiesto también que la dronedarona era un tratamiento seguro en la población de ese estudio<sup>11</sup>. Los datos observacionales que recogen información sobre la asistencia habitual han reproducido el menor riesgo de hospitalización por eventos cardiovasculares, un criterio de valoración combinado de hospitalización de causa cardiovascular/muerte por cualquier causa y un menor riesgo de proarritmia ventricular en los pacientes tratados con dronedarona en comparación con los tratados con otros FAA<sup>107, 108</sup>. Estos efectos beneficiosos de la dronedarona se han observado también en pacientes con FA y enfermedad coronaria, y en los que han sido tratados con una ablación de la FA antes de la inclusión en el ensayo<sup>12, 105, 109</sup>. Sin embargo, en pacientes hospitalizados con una insuficiencia cardíaca de nueva aparición o inestable que presentan una fracción de eyección reducida, así como en pacientes con una FA o aleteo permanentes de alto riesgo, la dronedarona puede asociarse a resultados clínicos adversos<sup>110, 111</sup>.

**BENEFICIO CLÍNICO DE UN TRATAMIENTO PRECOZ DEL RITMO.** Igual de importante que reconocer el beneficio aportado por las estrategias de control del ritmo en una amplia gama de pacientes, lo es también apreciar la importancia de adoptar este enfoque de forma temprana.

Se ha observado que el tratamiento temprano de control del ritmo en pacientes que han sufrido un primer episodio de FA o que presentan una FA de nueva aparición o paroxística tiene resultados muy prometedores, que están por encima de los beneficios que aporta el control del ritmo en sí<sup>13, 67, 84, 112</sup>. Se ha sugerido que el efecto autopropagante de la FA a través del remodelado estructural de las aurículas subyace en la importancia de tratar la FA de manera temprana para que exista la posibilidad de detener la progresión y facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal<sup>113-115</sup>. Dado que con tan solo unos días o semanas de arritmia pueden producirse ya estos cambios auriculares, es posible que el restablecimiento precoz del ritmo sinusal pueda prevenir este daño que puede ser irreversible y reducir el riesgo de ictus que se incrementa ya con tan solo episodios breves de FA asintomática<sup>115, 116</sup>. Los datos del ensayo ATHENA y los datos observacionales del estudio RECORD-AF han mostrado una menor probabilidad de progresión a una FA permanente con el empleo de una estrategia de control del ritmo en comparación con una estrategia de control de la frecuencia<sup>56, 117</sup>.

Recientemente se ha publicado el estudio EAST-AFNET 4 (*Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial*) realizado en pacientes con una FA diagnóstica en los 12 meses previos a la aleatorización que tenían un riesgo de ictus (**tabla 3**) que ha respaldado un tratamiento integral temprano de la FA, lo cual modifica el punto de vista del control temprano del ritmo como concepto terapéutico general<sup>12</sup>. En el estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la asistencia habitual recomendada en las guías (control de la frecuencia más ACO como tratamiento primario, con la adición de un control del ritmo para el control de los síntomas según las guías de ESC y de AHA/ACC/HRS) o a la asistencia recomendada en las guías más un tratamiento temprano de control del ritmo, consistente habitualmente en FAA o, en menor medida, una ablación, iniciados inmediatamente después de la aleatorización<sup>2, 15, 16, 118</sup>. El criterio de valoración principal fue la combinación de la muerte por causas cardiovasculares, el ictus (isquémico o hemorrágico) y la hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca o un síndrome coronario agudo, que se redujo en un 21% en los pacientes asignados al control temprano del ritmo, en comparación con la asistencia habitual ( $p = 0,005$ )<sup>12</sup>. Cada uno de los componentes del primer criterio de valoración principal fue numéricamente menos frecuente en los pacientes asignados aleatoriamente al control temprano del ritmo, en comparación con la asistencia habitual, mientras que no hubo diferencias en el segundo criterio principal de valoración que fue el número de noches de hospitalización anuales con una u otra estrategia<sup>12</sup>. Además, el criterio de valoración principal de la seguridad (muerte, ictus o eventos adversos graves rela-

cionados con el tratamiento de control del ritmo) no mostró diferencias significativas entre los grupos de aleatorización. En comparación con los pacientes a los que se asignó la asistencia habitual, la frecuencia de los ictus se redujo en aproximadamente una tercera parte y la mortalidad total fue un 16% inferior en los pacientes asignados aleatoriamente a un control temprano del ritmo<sup>12</sup>. Los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento de control del ritmo fueron menos frecuentes en los pacientes a los que se aplicó un tratamiento de control del ritmo temprano en comparación con los que recibieron la asistencia habitual, pero se dieron con poca frecuencia, como se observó también en los ensayos STOP-AF First y CABANA, en los que muchos de los efectos adversos asociados anteriormente a los FAA no se observaron<sup>12, 42, 84</sup>.

Un subanálisis reciente del ensayo EAST-AFNET 4 en pacientes con insuficiencia cardíaca (predominantemente pacientes con fracción de eyección preservada) mostró que el primer criterio de valoración principal se produjo con menos frecuencia en los pacientes que recibieron un tratamiento de control temprano del ritmo en comparación con los pacientes que recibieron la asistencia habitual; y que el criterio de valoración principal de seguridad se produjo en el 17,9% de los participantes del grupo de tratamiento de control temprano del ritmo en comparación con el 21,6% de los del grupo de asistencia habitual<sup>119</sup>. Además, también se observaron resultados prometedores en un subanálisis en el que se estratificaron los efectos del tratamiento en el estudio EAST-AFNET 4 en función de que hubiera o no síntomas<sup>120</sup>. Estos datos mostraron un efecto beneficioso uniforme del control temprano del ritmo en comparación con la asistencia habitual, independientemente de que el paciente fuera sintomático o asintomático. Se observó un efecto del tratamiento por lo que respecta al criterio de valoración principal de 0,77 (IC del 95%: 0,57-1,03) en los pacientes asintomáticos, de 0,84 (IC del 95%: 0,66-1,09) en los que tenían síntomas leves o moderados, y de 0,68 (IC del 95%: 0,47-0,99) en los que tenían síntomas graves ( $p$  para la interacción = 0,743)<sup>120</sup>.

Al igual que se observó en los estudios PIAF, AFFIRM y RACE, en el estudio EAST-AFNET 4 no se hallaron diferencias en las puntuaciones de la CdV entre las dos estrategias<sup>12</sup>. Esto era de esperar, ya que el tratamiento de control del ritmo guiado por los síntomas formaba parte de la asistencia habitual según las guías sobre la FA en vigor en ese momento y según las guías actuales sobre la FA<sup>2, 121</sup>. Sin embargo, a diferencia de lo observado en los estudios AFFIRM y RACE, el ictus se produjo con menos frecuencia en el grupo de control temprano del ritmo que en el grupo de control de la frecuencia<sup>12</sup>. El uso de amiodarona y de dronedarona como opciones de FAA en el estudio EAST-AFNET 4 y la disponibilidad de la ablación de la FA en los pacientes en los que fracasaba el trata-

miento con FAA pueden haber contribuido a producir este resultado, dado que pueden utilizarse de forma segura en pacientes con cardiopatías estructurales<sup>10</sup>. En los estudios AFFIRM y RACE, se utilizó con frecuencia el sotalol y en ambos ensayos se dispuso de amiodarona; en el estudio RACE se administró flecainida y propafenona tras la reaparición de la FA.

Como reacción a los resultados del estudio EAST-AFNET 4, se han llevado a cabo otros análisis para explorar la importancia del inicio inmediato del tratamiento de la FA. En el ensayo AFFIRM, los pacientes a los que se había diagnosticado una FA en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia, la hospitalización por causas cardiovasculares o el ictus isquémico entre las estrategias de control de la frecuencia y de control del ritmo, lo cual sugiere la importancia de un inicio temprano del tratamiento, independientemente de la estrategia utilizada<sup>122</sup>. En apoyo de este concepto cabe citar que el inicio de cualquiera de los dos tratamientos  $\leq 1$  año después del diagnóstico se asoció a un menor riesgo de aparición de eventos del criterio de valoración principal combinado de muerte por causas cardiovasculares, ictus isquémico, ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio en un análisis de una base de datos de atención sanitaria de ámbito nacional de Corea, lo cual replica los efectos beneficiosos observados en el ensayo EAST-AFNET 4<sup>123</sup>. En otro análisis realizado en pacientes del registro EORP-AF de ESC-EHRA que cumplieran los criterios de elegibilidad del ensayo EAST-AFNET 4, se observó un efecto similar, aunque la asociación no cumplió los criterios de las pruebas estadísticas rigurosas, debido posiblemente a la edad relativamente joven de la población y al número relativamente bajo de pacientes<sup>43</sup>. Estas observaciones se confirmaron en el estudio de Optum, una gran base de datos de asistencia sanitaria estadounidense, así como en las bases de datos nacionales de Corea y de Taiwán<sup>123-126</sup>. Es importante destacar que estos análisis de datos de salud ordinarios confirmaron la seguridad de un tratamiento temprano de control del ritmo<sup>43, 123, 125, 126</sup>.

Globalmente, se han demostrado los efectos beneficiosos del control temprano del ritmo tanto con el tratamiento farmacológico como con la ablación, que son muy eficaces cuando se utilizan en la FA de inicio reciente<sup>80, 104, 113, 116, 127, 128</sup>. De entre los tratamientos farmacológicos, la dronedarona ha sido el FAA más ampliamente estudiado en cuanto al control del ritmo y a los resultados adversos cardiovasculares en la FA no permanente, especialmente en el ensayo ATHENA<sup>10, 11</sup>. Los análisis *post hoc* según el tiempo de evolución de la FA en este ensayo sugirieron que el efecto de la dronedarona fue más robusto en los pacientes con unos antecedentes de FA/aleteo auricular de duración corta ( $< 3$  meses) o intermedia

( $\geq 3$  meses a  $< 24$  meses) que en los pacientes que tenían unos antecedentes más prolongados ( $\geq 24$  meses)<sup>112</sup>. Sin embargo, la dronedarona no debe utilizarse en pacientes con FA permanente, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o una descompensación/hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca. En un metanálisis reciente se observó que los pacientes con un tiempo entre el diagnóstico y la ablación más corto ( $\leq 1$  año) tenían un riesgo de recurrencia de la FA inferior al de los pacientes con un tiempo más largo ( $> 1$  año)<sup>129</sup>. Los resultados del ensayo ATTEST (*Atrial Fibrillation Progression Trial*) pusieron de manifiesto que la ablación precoz como parte de la asistencia estándar era superior al tratamiento con FAA solos para retrasar la progresión de la FA paroxística recurrente a una FA persistente, y que el efecto era evidente al año de seguimiento y se mantenía a lo largo de 3 años<sup>14</sup>. Se han observado efectos beneficiosos robustos similares de la ablación como tratamiento de primera línea en una serie de ensayos; y como resultado del reciente estudio STOP-AF First, que ha investigado los resultados de la ablación con criobalón cuando se utiliza como tratamiento inicial en pacientes con FA paroxística que no han recibido tratamiento de control del ritmo, esta técnica ha sido aprobada recientemente como tratamiento de primera línea para la FA en los Estados Unidos<sup>13, 83, 84, 85, 89</sup>. Los análisis de los ensayos CASTLE-AF, CABANA y otros estudios respaldaron el empleo de la ablación precoz en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca para prevenir la progresión, ya que se observaron mejoras de los resultados clínicos superiores en los pacientes que se encontraban en las clases funcionales de insuficiencia cardíaca inferiores<sup>130</sup>. Serán necesarios nuevos análisis para evaluar plenamente si la progresión de la FA a formas más persistentes puede prevenirse mediante el control temprano del ritmo, además de reducir el riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

Aunque es posible que la ablación percutánea auricular izquierda sea el mejor tratamiento, la disponibilidad de recursos no permite utilizarla en todos los casos. Hay que mejorar el tratamiento con FAA y simplificar la ablación percutánea para aumentar la utilidad clínica del control del ritmo. El mundo académico y la industria farmacéutica siguen buscando nuevos FAA más eficaces y seguros, como los inhibidores del canal de potasio activado por el calcio de baja conductancia (SK), los inhibidores del canal de potasio sensible al ácido relacionado con TWIK (TASK-1), la inhibición del canal de sodio lento y los inhibidores multicanal; así como métodos de ablación alternativos, como la ablación de campo pulsado o la electroporación<sup>131-136</sup>. Se están explorando de manera creciente posibles mejoras del tratamiento quirúrgico para los casos más resistentes<sup>137</sup>.

En la práctica clínica real, el inicio rápido del tratamiento puede verse obstaculizado por la naturaleza, a menudo

asintomática, de la FA temprana. Sin embargo, los programas informales de detección sistemática y la introducción de dispositivos sanitarios móviles, como los relojes inteligentes, han aumentado las tasas de detección de la FA<sup>138</sup>. Una revisión sistemática determinó que el examen de detección sistemática en un solo punto temporal en la población ambulatoria general tiene la posibilidad de identificar un nuevo caso tratable de FA por cada 83 personas de edad  $\geq 65$  años examinadas<sup>139</sup>. Además, el aprovechamiento de los datos del pulso captados por sensores portátiles, como los relojes inteligentes, cada vez más omnipresentes, puede facilitar la detección de la FA a gran escala y, como resultado de la investigación en curso en este ámbito, varios dispositivos móviles sanitarios han sido autorizados recientemente por la *Food and Drug Administration* de EE. UU. para su uso clínico en la detección de la FA<sup>138, 140, 141</sup>. Es posible que esto conduzca a un aumento explosivo de los casos tempranos, pero a menudo asintomáticos, de FA. No se ha explorado aún por completo cuál es el mejor tratamiento de estos casos, pero su identificación brindará una oportunidad de abordar la enfermedad en una etapa muy temprana y de elaborar esquemas para determinar la forma de tratamiento del ritmo cuyo uso deba considerarse, por ejemplo mediante el uso de puntuaciones clínicas o de inteligencia artificial<sup>142, 143</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados alentadores de ensayos recientes respaldan el empleo del control del ritmo como estrategia que puede ser importante en las fases iniciales de la FA, y ello podría constituir un avance importante para reducir al mínimo la carga de la FA tanto para los pacientes como para los servicios de asistencia sanitaria en todo el mundo (**figura 3**). En consecuencia, se está produciendo un cambio de paradigma (**ilustración central**) tendente a ofrecer un control precoz del ritmo a todos los pacientes con una FA de diagnóstico reciente, que no se refleja aún en las guías actuales. Puede ser necesario también un control concomitante de la frecuencia hasta (o a menos) que el control del ritmo sea plenamente eficaz; el control de la frecuencia sin un tratamiento concomitante de control del ritmo en los pacientes resistentes a este último es mejor entenderlo y describirlo como una estrategia para la fase final en el tratamiento de control de la frecuencia.

La evidencia disponible respalda una intervención temprana en todos los pacientes con una FA que no haya llegado a ser de larga evolución, y en ellos puede ser eficaz para reducir la miocardiopatía auricular estructural irreversible, los síntomas no controlables y/o los ictus en los pacientes en riesgo. El control del ritmo continúa desempeñando también un papel importante en el control de los síntomas en los pacientes con una FA más avanzada y puede ser preferible en los pacientes de menor edad y los

que tienen riesgo de ictus. En los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca, la ablación percutánea puede ser preferible a los FAA debido a las dificultades existentes para optimizar la estrategia farmacológica en esa población<sup>2</sup>.

Dados sus posibles beneficios, en general se considera que alcanzar y mantener un ritmo sinusal constituye un objetivo importante en el tratamiento de la FA. La evolución continuada del tratamiento de la FA conducirá al desarrollo de FAA con un perfil de seguridad mejor que el de los FAA anteriores, y es posible que la mejora en los tratamientos de ablación no solo reduzca sino que prácticamente elimine las recurrencias de la FA, en especial al aplicarla en una fase temprana del curso de la enfermedad<sup>2, 144</sup>. Un mejor conocimiento de los mecanismos que inician la FA permitirá mejorar también los resultados a largo plazo del control del ritmo.

A la vista de la evidencia aportada por los ECA iniciales y por los registros, los objetivos principales del control del ritmo han sido anteriormente reducir los síntomas asociados a la FA, incluidos los generados por la intolerancia al ejercicio y los aparecidos tras la cardioversión, así como mejorar la CdV en los pacientes con FA<sup>2</sup>. Sin embargo, la práctica clínica actual se está desplazando hacia el enfoque de ofrecer un control del ritmo, no solo para los síntomas persistentes, sino también para reducir el riesgo de resultados cardiovasculares adversos en los pacientes con una FA de nueva aparición o de diagnóstico reciente<sup>2, 16, 145, 146</sup>. El tratamiento temprano de la FA no es solo una posibilidad, sino que está pasando a ser algo necesario a medida que los exámenes médicos de detección informales y la identificación de la FA por parte del público no médico van siendo cada vez más frecuentes.

Dadas las oportunidades que ofrece el tratamiento de control del ritmo para reducir la carga de la FA y detener la progresión, el control del ritmo es algo que debe ofrecerse a los pacientes de manera más amplia para evitar condenarles a un posible período de muchos años de FA sintomática y a una anticoagulación obligatoria.

**AGRADECIMIENTOS** Se dispuso de ayuda editorial por parte de Louise Gildea, PhD, y Heather Shawcross, PhD, de Fishawack Communications Ltd, financiada por Sanofi. Los autores expresan su agradecimiento a Wanda Stipek, PharmD, BCPS, (Sanofi) por la coordinación para la elaboración, la facilitación de los comentarios con los autores y la revisión crítica del manuscrito; así como a Mattias Wieloch, MD, PhD, (Sanofi) por su revisión crítica de este manuscrito.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo contó con el apoyo de Sanofi únicamente para la ayuda editorial en la preparación del artículo. El Dr. Camm ha recibido pagos por consultoría de Allergan, Arca, Acesion, Incarda, Menarini, Milestone,

Sanofi, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Boston Scientific, Abbott, Biotronik, Medtronic y Johnson and Johnson; y ha recibido subvenciones para su centro de Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Pfizer/Bristol Myers Squibb. El Dr. Naccarelli ha recibido pagos como consultor de ARCA, Sanofi, Janssen, GlaxoSmithKline, Omeicos, Milestone y Acesion. El Dr. Mittal ha recibido pagos como consultor de Abbott, Baylis Medical, Boston Scientific, Medtronic, Philips y Sanofi. El Dr. Crijns ha recibido pagos como consultor/asesor/conferenciante de Acesion, Incarda, Sanofi, Roche, Ksyos, Corsano Health y DZHK; ha recibido apoyo para actividades de formación de Medtronic, Abbott y Boston Scientific; y ha contado con el apoyo de ZonMw (subvención número 104021005 - RACE 9). El Dr. Hohnloser ha recibido pagos por consultoría de Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo, Gilead, Johnson & Johnson, Medtronic, Pfizer, Sanofi, Servier y Zoll; y ha recibido pagos por conferencias de Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Sanofi y Medtronic. El Dr. Ma ha recibido honorarios de Bristol Myers Squibb, Pfizer, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim y Bayer por dictar conferencias; no ha recibido pagos personales. El Dr. Natale ha sido consultor de Abbott, Baylis, Biosense Webster, Boston Scientific, Biotronik y Medtronic. El Dr. Turakhia ha recibido pagos personales de Medtronic Inc, Abbott, Biotronik, Sanofi, Pfizer, Bayer, Myokardia, Johnson and Johnson, Milestone Pharmaceuticals, InCarda Pharmaceuticals, 100Plus, AliveCor, Acutus Medical y BrightInsight; ha recibido subvenciones de Bristol

Myers Squibb, la *American Heart Association*, Apple, Bayer y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; y es editor de *JAMA Cardiology*. El Dr. Kirchof ha recibido apoyo para investigación en proyectos de ciencia básica, traslacional y clínica de la Unión Europea, British Heart Foundation, Leducq Foundation, Medical Research Council (Reino Unido), Centro de Investigación Cardiovascular de Alemania, y de varias empresas farmacéuticas y de dispositivos médicos con actividad en el campo de la fibrilación auricular; ha recibido honorarios de varias de estas empresas en el pasado, pero no en los últimos 3 años; consta en 2 patentes de las que es titular la University of Birmingham (tratamiento de la fibrilación auricular WO 2015140571 y marcadores para la fibrilación auricular WO 2016012783); y ha contado con la financiación parcial de la Unión Europea para BigData@Heart (contrato EU IMI 116074), AFFECT-AF (contrato 847770), y MAESTRIA (contrato 965286), British Heart Foundation (PG/17/30/32961 y PG/20/22/35093; AA/18/2/34218), Centro de Investigación Cardiovascular de Alemania financiado por el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania (DZHK) y la Leducq Foundation.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Prof. A. John Camm, St George's University of London, Cranmer Terrace, London, SW17 ORE, Reino Unido. Correo electrónico: jcammm@sgul.ac.uk. Twitter: @johncamm.

## BIBLIOGRAFÍA

- Andrade J, Khairy P, Dobromir D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation. *Circ Res*. 2014;114:1453-1468.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-3364.
- Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140:1834-1850.
- Ahn J, Kim HJ, Choe JC, et al. Treatment strategies for atrial fibrillation with left ventricular systolic dysfunction: meta-analysis. *Circ J*. 2018;82:1770-1777.
- Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:226-238.
- Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical outcomes of rate vs rhythm control for atrial fibrillation in older people: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020;37:19-26.
- Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Sañ S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186856.
- Endo A, Kohsaka S, Suzuki S, et al. Impact of drug alteration to maintain rhythm control in paroxysmal atrial fibrillation. Subanalysis from J-RHYTHM study. *Circ J*. 2010;74:870-875.
- Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *EP Europace*. 2021;23:ii14-ii22.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.
- Kirchof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-1316.
- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-315.
- Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*. 2021;23:362-369.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-e76.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-1696.
- Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM study. *Circ J*. 2009;73:242-248.
- Fosbol EL, Holmes DN, Piccini JP, et al. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000110.

24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of Thromboembolic Events- European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16:6-14.
25. Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE, Veeger NJ, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J*. 2006;27:357-364.
26. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2987-2996.
27. Nguyen BO, Crijns H, Tijssen JGP, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *Europace*. Published online November 13, 2021. <https://doi.org/10.1093/europace/euab270>
28. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *Am Heart J*. 2005;149:1106-1111.
29. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1298-1306.
30. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study. *Eur Heart J*. 2007;28:741-751.
31. Slee A, Saksena S. Impact of initial heart failure emergence on clinical outcomes of atrial fibrillation patients in the AFFIRM trial. *Am Heart J*. 2020;220:1-11.
32. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513.
33. Wyse DG, Slee A, Epstein AE, et al. Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience. *Heart Rhythm*. 2004;1:531-537.
34. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1185-1191.
35. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:650-656.
36. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1303-1309.
37. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448-e441-e419.
38. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J*. 2001;22:247-253.
39. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:241-247.
40. Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24:1430-1436.
41. Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, et al. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:896-904.
42. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1275-1285.
43. Proietti M, Vitolo M, Harrison SL, et al. Real-world applicability and impact of early rhythm control for European patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EORP-AF long-term general registry. *Clin Res Cardiol*. 2021;11(1):70-84. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01914-y>
44. Blomström-Lundqvist C, Gízarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059-1068.
45. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-340.
46. Samuel M, Khairy P, Champagne J, et al. Association of atrial fibrillation burden with health-related quality of life after atrial fibrillation ablation: substudy of the Cryoballoon vs Contact-Force Atrial Fibrillation Ablation (CIRCA-DOSE) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11): 1324-1328. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3063>
47. Biase LD, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. *Circulation*. 2016;133:1637-1644.
48. Gupta D, Vijgen J, Potter TD, et al. Quality of life and healthcare utilisation improvements after atrial fibrillation ablation. *Heart*. 2021;107:1296.
49. Geng M, Lin A, Nguyen TP. Revisiting antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: reviewing lessons learned and redefining therapeutic paradigms. *Front Pharmacol*. 2020;11: 581837. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581837>
50. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380:238-246.
51. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351:2384-2391.
52. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920.
53. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-1872.
54. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920.
55. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:381-389.
56. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation: RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:493-501.
57. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:258-262.
58. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2005;26:2000-2006.
59. Kumana CR, Cheung BM, Cheung GT, Ovedal T, Pederson B, Lauder IJ. Rhythm vs rate control of atrial fibrillation meta-analysed by number needed to treat. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:347-354.
60. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109:1973-1980.
61. Valembis L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:Cd005049.
62. Ionescu-Iutu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172:997-1004.
63. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-788.
64. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:227-233.

65. Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, et al. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol*. 1995;75:1023-1027.
66. Camm AJ, Karam R, Pratt CM. The Azimilide Post-Infarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *Am J Cardiol*. 1998;81:35d-39d.
67. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261-1274.
68. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017;103:368-376.
69. Naccarelli GV, Filippone EJ, Foy A. Do mineralocorticoid receptor antagonists suppress atrial fibrillation/flutter? *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):153-155.
70. Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;342: d1250.
71. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828-835.
72. Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:99.
73. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
74. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:96.
75. Alexandre J, Dolladille C, Dovesnel L, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on atrial fibrillation occurrence: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression to identify modifying factors. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013267.
76. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part 1: primary prevention. *Europace*. 2011;13:308-328.
77. Li H-L, Lip GHY, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:100.
78. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-999.
79. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
80. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-361.
81. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20:157-208.
82. Rehman KA, Wazni OM, Barakat AF, et al. Life-threatening complications of atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5(3):284-291.
83. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.
84. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>
85. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1033-1041.
86. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:22-28.
87. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-2505.
88. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934-941.
89. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-1723.
90. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340-2347.
91. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multicentre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study). *Eur Heart J*. 2006;27:216-221.
92. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(suppl 1):S8-S16.
93. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
94. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2634-2640.
95. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3105-3118.
96. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure. *Circulation*. 2021;143:1377-1390.
97. Turagam MK, Garg J, Whang W, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2019;170:41-50.
98. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-2383.
99. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.
100. Packer M, Kowey PR. Building castles in the sky. *Circulation*. 2018;138:751-753.
101. Willems S, Meyer C, de Bono J, et al. Cabins, castles, and constant hearts: rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40:3793-3799.
102. Barra S, Baran J, Narayanan K, et al. Association of catheter ablation for atrial fibrillation with mortality and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;266:136-142.
103. Saglietto A, De Ponti R, Di Biase L, et al. Impact of atrial fibrillation catheter ablation on mortality, stroke, and heart failure hospitalizations: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1040-1047.
104. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedronarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120:1174-1180.
105. Vamos M, Calkins H, Kowey PR, et al. Efficacy and safety of dronedronarone in patients with a prior ablation for atrial fibrillation/flutter: insights from the ATHENA study. *Clin Cardiol*. 2020;43:291-297.
106. Torp-Pedersen C, Crijns HJGM, Gaudin C, et al. Impact of dronedronarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *EP Europace*. 2011;13:1118-1126.
107. Goehring EL, Bohn RL, Pezzullo J, et al. Outcomes associated with dronedronarone use in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020;135:77-83.
108. Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*. 2018;205:118-127.
109. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, et al. Effect of dronedronarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart

- disease: insights from the ATHENA trial. *Europace*. 2014;16:174-181.
110. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-2687.
111. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-2276.
112. Blomström-Lundqvist C, Marrouche N, Connolly S, et al. Efficacy and safety of dronedarone by atrial fibrillation history duration: Insights from the ATHENA study. *Clin Cardiol*. 2020;43:1469-1477.
113. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace*. 2008;10:21-27.
114. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
115. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014;35:1448-1456.
116. Kirchhof P. Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? *BMC Med*. 2009;7:72.
117. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol*. 2011;107:1019-1022.
118. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention trial. *Am Heart J*. 2013;166:442-448.
119. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2021;144(11):845-858. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056323>
120. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2021;43(12): 1219-1230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab593>
121. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2747.
122. Yang E, Tang O, Metkus T, et al. The role of timing in treatment of atrial fibrillation: an AFFIRM substudy. *Heart Rhythm*. 2021;18:674-681.
123. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021;373:n991.
124. Dickow J, Van Houten HK, Sangaralingham LR, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 trial: assessing outcomes of early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42(suppl 1):ehab724. 0441.
125. Chao T, Chan YH, Lip GYH, Chen SA. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42. ehab724.0587.
126. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Comparative effectiveness of early rhythm control versus rate control for cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e023055
127. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117: 1518-1525.
128. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. 1999;340:1849-1854.
129. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, et al. Diagnosis-to-ablation time and recurrence of atrial fibrillation following catheter ablation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008128.
130. Sohns C, Zintl K, Zhao Y, et al. Impact of left ventricular function and heart failure symptoms on outcomes post ablation of atrial fibrillation in heart failure: CASTLE-AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008461.
131. Yan Y, Skarsfeldt MA, Diness JG, Bentzen BH. Small conductance calcium activated K(+) channel inhibitor decreases stretch induced vulnerability to atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37: 100898.
132. Wiedmann F, Beyersdorf C, Zhou XB, et al. Treatment of atrial fibrillation with doxapram: TASK-1 potassium channel inhibition as a novel pharmacological strategy. *Cardiovasc Res*. Published online May 24, 2021. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab177>
133. Leelapatana P, Thongprayoon C, Prasitlumkum N, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanakul R. Role of ranolazine in the prevention and treatment of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diseases*. 2021;9.
134. Chen W, Gan L, Wang Y. Characteristics of hERG and hNav1.5 channel blockade by sulcardine sulfate, a novel anti-arrhythmic compound. *Eur J Pharmacol*. 2019;844:130-138.
135. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEF-CAT, and PEF-CAT II. *J Am Coll Cardiol EP*. 2021;7:614- 627.
136. McBride S, Avazzadeh S, Wheatley AM, et al. Ablation modalities for therapeutic intervention in arrhythmia-related cardiovascular disease: focus on electroporation. *J Clin Med*. 2021:10.
137. Badhwar V. Robotic-assisted biatrial Cox-maze ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Published online October 5, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.09.053>
138. Ding EY, Marcus GM, McManus DD. Emerging technologies for identifying atrial fibrillation. *Circ Res*. 2020;127:128-142.
139. Lowres N, Olivier J, Chao T-F, et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: a multicountry patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. *PLoS Med*. 2019;16:e1002903.
140. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, et al. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol*. 2018;3:409-416.
141. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, et al. The WATCH AF trial: SmartWATCHes for detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:199-208.
142. Kim RS, Simon S, Powers B, et al. Machine learning methodologies for prediction of rhythm-control strategy in patients diagnosed with atrial fibrillation: observational, retrospective, case-control study. *JMIR Med Inform*. 2021;9:e29225.
143. Malavasi VL, Vitolo M, Colella J, et al. Rhythm- or rate-control strategies according to 45-AF characterization scheme and long-term outcomes in atrial fibrillation patients: the FAMo (Fibrillazione Atriale in Modena) cohort. *Intern Emerg Med*. Published online December 2, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02890-x>
144. Son YJ, Baek KH, Lee SJ, Seo EJ. Health-related quality of life and associated factors in patients with atrial fibrillation: an integrative literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16.
145. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: Diagnosis and Management. 2021. Accessed January 10, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>
146. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Heart Rhythm*. 2017;14:e445-e494.
147. Carlsson J, Boos C. Confounding factors in rate versus rhythm control trials in patients with atrial fibrillation: lessons from the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) pilot study. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7:122-126.
148. The Japanese Guidelines for Atrial Fibrillation Management. [In Japanese. *Jpn Circ J*. 2001;65: 931-979.
149. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429.
150. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:e1-e88.

**PALABRAS CLAVE** fármacos antiarrítmicos, progresión de la fibrilación auricular, ablación percutánea, intervención precoz, fibrilación auricular de nueva aparición, fibrilación auricular paroxística

## COMENTARIO EDITORIAL

# Control del ritmo en pacientes con fibrilación auricular

## A la luz de las nuevas evidencias

Carmen  
Encarnación RoaCarmen Encarnación Roa, MD, FACC, FSIAC<sup>a</sup>, Máximo R. Cruz Monsanto, MD<sup>b</sup>

Si bien durante las décadas de los 80s y 90s se asumió que mantener el ritmo sinusal en los pacientes con fibrilación auricular (FA) llevaba a mejores resultados, el estudio AFFIRM (2002)<sup>1</sup> demostró la no inferioridad de la estrategia “control de la frecuencia” comparada con el “control del ritmo” para la prevención de la muerte y la morbilidad por causas cardiovasculares en pacientes con FA persistente recurrente después de una cardioversión eléctrica. A partir de entonces, se reservó la estrategia del control del ritmo a aquellos pacientes que no se lograba un adecuado control de los síntomas con control de la frecuencia cardíaca. Igualmente, también ha sido objeto de debate si el objetivo de la estrategia “control del ritmo” debía ser la restauración completa del ritmo sinusal o bien podía ser suficiente con la disminución de la carga de FA.<sup>2,3</sup>

Es por ello de enorme interés la completa revisión publicada en el *Journal of the American College of Cardiology* a cargo del profesor John Camm y colaboradores acerca de la reciente evidencia que apoya, de nuevo, el control del ritmo en los pacientes con FA.<sup>4</sup> Los autores revisan con detalle 3 grandes apartados, apoyándose en unas tablas muy útiles y unas excelentes figuras.

El primero de ellos versa acerca del manejo actual de la FA. Camm y cols. nos recuerdan que la FA es una arritmia compleja y exige un abordaje integral y multidisciplinar. En los últimos años se han realizado progresos importantes tanto en la detección de la FA como en su tratamiento. Toda la evidencia generada se ha plasmado en las recomendaciones de las últimas guías europeas de manejo de la FA<sup>5</sup>, apoyándose en 3 esferas principales “ABC”. “A” para la valoración de la anticoagulación, “B” para un buen control de los síntomas independientemente de la estrategia escogida, y “C” haciendo mención al manejo adecuado de las comorbilidades. Optimizar en la práctica clínica los cuidados de los pacientes que sufren FA es por

tanto un requisito esencial para lograr un tratamiento efectivo.

Seguidamente, los autores analizan los posibles motivos por los cuales tanto las guías europeas<sup>5</sup> como norteamericanas<sup>6</sup> se decantan por recomendar una estrategia “control de la frecuencia” en la mayoría de los pacientes y reservar la estrategia “control del ritmo” a aquellos que persisten sintomáticos o en algunos subgrupos que podrían beneficiarse de una estrategia inicial más agresiva, como son los sujetos con poca cardiopatía estructural, jóvenes o con mala tolerancia clínica de la FA. En cualquier caso, es especialmente interesante la reflexión que los autores realizan acerca de la relativa poca importancia dada en la mayoría de ensayos clínicos al deterioro de la calidad de vida que supone la FA, ya que, como bien se señala, incluso una pequeña carga de FA puede suponer un menoscabo de la misma y, de la misma forma, una reducción en la carga de FA implica una mejoría en la calidad de vida y una reducción de eventos, especialmente insuficiencia cardíaca.<sup>4</sup>

El segundo gran apartado que Camm y cols revisan con detalle es el de la evolución en los métodos para el control del ritmo.<sup>4</sup> Así, desde la farmacopea inicial para el mantenimiento del ritmo sinusal hasta los avances en el campo de la ablación con catéter, pasando por fármacos con un perfil de seguridad más favorable como la dronedarona, los autores concluyen que, frente a placebo, cualquier estrategia activa -sea farmacológica o ablación- tiene evidentemente más éxito para el mantenimiento del ritmo sinusal y que, a tenor de los últimos ensayos clínicos donde se comparan ambas estrategias- la ablación es tan segura como la farmacológica pero con una mayor tasa de éxito como primera línea de tratamiento en pacientes con FA sintomática.<sup>4</sup>

Tan necesario como la elección de la terapia adecuada es seleccionar cuál es el mejor momento para apli-

<sup>a</sup> Cardióloga Electrofisióloga, Hospital HOMS/Centro médico moderno, Pasada presidenta de SODOCARDIO y ACEIDSS, Coordinadora Residencia de Cardiología Hospital Presidente Estrella Ureña de Santiago de los Caballeros, República Dominicana; <sup>b</sup> Cardiólogo Clínico, Fellow de Ecocardiografía Hospital Presidente Estrella Ureña de Santiago de los Caballeros República Dominicana.

carla, y los autores se adentran así en el tercer y último apartado de la revisión analizando las últimas evidencias que apoyan una estrategia “control del ritmo” más precoz.<sup>4</sup> En general, tanto la terapia farmacológica como la ablación por catéter han demostrado que su aplicación precoz es más eficaz a la hora de mantener el ritmo sinusal y, secundariamente, mejorar el pronóstico de los pacientes con FA sintomática. Sin embargo, tal como reconocen Camm y cols, en un mundo cada vez más tecnológicamente desarrollado y con una creciente cantidad de dispositivos validados para la detección de la FA silente en la población general, estas estrategias deberán ser reevaluadas en cuanto a eficacia y seguridad.<sup>4</sup>

En conclusión, la recomendación actual de las guías de práctica clínica<sup>5,6</sup> en el tratamiento de la FA es la estrate-

gia de control de frecuencia, excepto en aquellos pacientes que continúan sintomáticos. En cambio, los autores apuestan porque el “control del ritmo” sea una estrategia preferente en las primeras etapas de la FA a la luz de las nuevas evidencias, junto con un “control de la frecuencia” de manera concomitante. Como resultado, estamos ante un cambio de paradigma, con el fin de ofrecer un control precoz del ritmo a todos los pacientes con FA sintomática. El mayor conocimiento de la fisiopatología e historia natural de la FA, los avances en la farmacología, con fármacos más seguros y eficaces, y el desarrollo tecnológico en las terapias de ablación ayudarán, sin duda, a confirmar este enfoque como el tratamiento de elección en el futuro.

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833
2. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lami SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H: Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:134-139
3. 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.
4. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS, Natale A, Turakhia MP, Kirchhof P. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79 (19): 1932-1948
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021 Feb 1;42(5):373-498
6. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132.