



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

FEBRERO 2019

NÚMERO 6

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

NÚMERO DEDICADO A UN TEMA ESPECIAL: PRESIÓN ARTERIAL

1 Prevención y control de la hipertensión.

Serie de Promoción de la Salud de JACC

Robert M. Carey, Paul Muntner, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Prevención y control de la hipertensión

Xavier García-Moll

93 Tromboaspiración en pacientes con carga de trombo elevada en el ensayo TOTAL

Sanjit S. Jolly, John A. Cairns, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Tromboaspiración rutinaria en pacientes con elevada carga trombótica durante la fase aguda del infarto. ¿Es tiempo para un requiem?

Francisco J. Romeo, Carla R. Agatiello

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

20 Eventos clínicos en pacientes con fibrilación auricular y un control de anticoagulación apropiado

Anders Nissen Bonde, Laila Staerk, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** ¿Debemos continuar con la anticoagulación oral con antivitamina K en pacientes con calidad óptima de la anticoagulación?: una duda razonable

Inmaculada Roldán Rabadán, Vanessa Roldán y Francisco Marín

SEMINARIO DE JACC: PROMOCIÓN DE LA SALUD CV

33 Bienestar psicológico positivo y enfermedad cardiovascular

Laura D. Kubzansky, Jeff C. Huffman, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Bienestar psicológico y su impacto en nuestros pacientes

Almudena Castro Conde, Juan José Gómez Doblas y Domingo Marzal Martín

51 Asociación entre consumo de alcohol y remodelado cardíaco

Patrícia Rodrigues, Samuel Santos-Ribeiro, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Alcohol y corazón: el vaso medio vacío o el vaso medio lleno

Ricardo López Santi

64 Peso saludable y prevención de la obesidad

Carl J. Lavie, Deepika Laddu, *et al.*

■ **COMENTARIO EDITORIAL** ¿Existe la obesidad metabólicamente saludable?

Fernando Stuardo Wyss



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.



TIME TO TRY **ANOTHER WAY DOWN?**

The renal denervation procedure for hypertension

Now there's a unique procedural option to help lower blood pressure¹. Renal denervation, together with your care, may help you give patients a path to better health.

[SEE THE OVERVIEW](#)

¹ Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. *The Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170.

© 2018 Medtronic. All rights reserved. Medtronic, Medtronic logo and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. Not for distribution in the USA, Japan or France.
UC201811658ML

PARA USTED MISMO, ¿CONSIDERARÍA TANTO LA EFICACIA COMO LA SEGURIDAD?



En los pacientes con FANV, ELIQUIS® es el único inhibidor del factor Xa que ha demostrado¹:

- Superioridad demostrada en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en comparación con warfarina¹, y
- Superioridad demostrada en la reducción significativa del sangrado mayor en comparación con warfarina¹

Eliquis®
apixaban

FANV: fibrilación auricular no-valvular

ELIQUIS® (apixaban): Un inhibidor oral directo del factor Xa indicado para:

- La prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; ≥75 años de edad; hipertensión; *diabetes mellitus*; insuficiencia cardíaca sintomática (≥ Clase II en la escala NYHA).²
- El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), así como la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.²
- La prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla.²

Bibliografía: 1. Granger et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992 2. Ficha técnica de ELIQUIS® (apixaban).

Código del documento/Fecha de preparación: PP-ELI-ESP-0146 / feb 2018. www.anticoagulaciononline.com. [Ficha técnica disponible aquí.](#)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** *Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de apixaban. *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película de 2,5 mg contiene 51,43 mg de lactosa (ver sección 4.4). *Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 mg de apixaban. *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 102,86 mg de lactosa (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** *Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película:* Comprimidos de color amarillo, redondos, con 893 grabado en una cara y 2½ en la otra. *Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película:* Comprimidos de color rosa, ovalados, con 894 grabado en una cara y 5 en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** *Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película:* Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver en sección 4.4 pacientes con EP hemodinámicamente inestables). *Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película:* Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver en sección 4.4 pacientes con EP hemodinámicamente inestables). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.* La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico. *En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera.* La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días. *En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla.* La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días. *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV).* La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. *Reducción de dosis.* La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). El tratamiento debe continuarse a largo plazo. *Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.* La dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1 a continuación (ver también sección 5.1). **Tabla 1:**

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de la TVP o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	seguida de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). *Dosis omitidas.* Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Eliquis inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes. *Cambio de tratamiento.* El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver sección 4.5). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente. *Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis.* Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Eliquis cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2. *Cambio de tratamiento con Eliquis a antagonistas de la vitamina K (AVK).* Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de Eliquis durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Eliquis con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Se debe continuar con la administración conjunta de Eliquis y AVK hasta que el INR sea ≥ 2. *Insuficiencia renal.* En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2); - para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver secciones 4.4 y 5.2): - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; - para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2). *Insuficiencia hepática.* Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 4.3). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2). Debe utilizarse con precaución en

pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. *Peso corporal.* Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis al inicio de la sección 4.2). *Sexo.* No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis al inicio de la sección 4.2). *Cardioversión (FANV).* Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. *Forma de administración.* Uso oral. Eliquis debe ingerirse con agua, con o sin alimentos. Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2). Como alternativa, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección 5.2). Los comprimidos triturados de Eliquis son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Sangrado activo, clínicamente significativo. • Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2). • Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales. • Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Riesgo de hemorragia.* Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 4.8 y 4.9). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección 5.1). *Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia.* Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3). El uso concomitante de Eliquis con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5). Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.5). En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios. En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año). *Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo.* Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban. *Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.* No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en este grupo de pacientes. *Cirugía y procedimientos invasivos.* Eliquis se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Eliquis se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención. Eliquis se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección 4.2). *Interrupción temporal.* La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Eliquis, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Eliquis debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible. *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar.* Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un

diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprolifaxis. No hay experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixaban en presencia de bloqueo neuroaxial. **Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.** Eliquis no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en estas situaciones clínicas. **Pacientes con cáncer activo.** No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban en el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes con cáncer activo. **Pacientes con insuficiencia renal.** Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar a un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2). En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver secciones 4.2 y 5.2). **Pacientes de edad avanzada.** Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 5.2). También, la administración conjunta de Eliquis con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado. **Peso corporal.** Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2). **Pacientes con insuficiencia hepática.** Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 4.3). No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones 4.2 y 5.2). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT $> 2 \times$ LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. **Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp).** No se recomienda el uso de Eliquis en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave). **Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp.** La administración concomitante de Eliquis con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 4.5): - para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; - para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida. **Cirugía de fractura de cadera.** No se ha estudiado apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes. **Parámetros de laboratorio.** Las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1). **Información acerca de los excipientes.** Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp.** La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixaban. No se recomienda el uso de Eliquis en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) (ver sección 4.4). Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max} . Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. **Inductores del CYP3A4 y de la P-gp.** La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la C_{max} , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía

electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver sección 4.4). **Anticoagulantes. Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs.** Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3). Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa. No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de AAS una vez al día. La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo. Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4). No se recomienda el uso concomitante de Eliquis con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, y sulfipirazona. **Otros tratamientos concomitantes.** No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la C_{max} de apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixaban solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de apixaban. **Efecto de apixaban sobre otros medicamentos.** Los ensayos in vitro de apixaban no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM . Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp. En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol. **Digoxina.** La administración concomitante de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la C_{max} de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp. **Naproxeno.** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de naproxeno. **Atenolol.** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol. **Carbón activado.** La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver sección 4.9). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixaban durante el embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban. **Fertilidad.** En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Eliquis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección 5.1). Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla 2 con el perfil de reacciones adversas y frecuencias por indicación). En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intracraqueal mayor ISTH con apixaban fue 0,18%/año. En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6% en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de apixaban frente a placebo (ver sección 5.1). **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente. **Tabla 2.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTet)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuentes		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia intra-abdominal	-	Hemorragia intra-abdominal	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	-	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Nauseas	Frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes	-
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras	-
<i>Trastornos hepatobiliales</i>			
Aumento de las transaminasas, aspartato aminotransferasa elevada, gammaglutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	Poco frecuentes	-	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	-	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	-	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	-	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del cateter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión incluyendo hematoma en el sitio de la incisión),hemorragia operatoria	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV). El uso de Eliquis puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorragica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** No se dispone de un antídoto para Eliquis. Una sobredosis de apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado). En los ensayos clínicos controlados, tras administrar apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante. En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo la AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban. Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de Eliquis, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido Eliquis. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores. La hemodilísis disminuyó el AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodilísis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02. **Mecanismo de acción.** Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixaban no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixaban en modelos animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis. **Efectos farmacodinámicos.** Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano. Apixaban también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits. En los ensayos clínicos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom® Heparin. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixaban, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixaban. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixaban es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixaban. La Tabla 3 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

Tabla 3: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionar				
	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Actividad Anti-Xa Max de Apix.(UI/ ml)	Actividad Anti-Xa Min de Apix.(UI/ ml)
	Mediana [Percentil 5/95]			

Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo ARISTOTLE.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia. Eficacia clínica y seguridad. *Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.* El programa clínico de apixaban se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos del tromboembolismo venoso (TEV) en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos multinacionales, doble ciego y pivotaes que compararon 2,5 mg de apixaban administrado dos veces al día por vía oral (4.236 pacientes) con 40 mg de enoxaparina una vez al día (4.228 pacientes). En este total se incluyeron 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixaban) mayores de 75 años, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixaban) de peso corporal bajo (≤60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con el IMC ≥33 kg/m², y 415 pacientes (203 en el grupo de apixaban) con insuficiencia renal moderada. El ensayo ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el ensayo ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral (po bid) o bien 40 mg de enoxaparina administrada una vez al día por vía subcutánea (sc od). La dosis inicial de apixaban se administró entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica mientras que la administración de enoxaparina se inició de 9 a 15 horas antes de la intervención. Tanto apixaban como enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el ensayo ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el ensayo ADVANCE-2. Basándose en el historial médico de los pacientes en la población estudiada del ADVANCE-3 y del ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria. Apixaban demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla (ver Tabla 4). **Tabla 4: Resultados de Eficacia de los Ensayos Pivotaes de Fase III.**

Ensayo	ADVANCE-3 (cadera)		ADVANCE-2 (rodilla)		
Tratamiento de ensayo	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día	valor-p	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día
Dosis	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d
Duración del tratamiento					
Número de eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa					
Número de acontecimientos/ sujetos	271/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%
Índice de acontecimientos				0,62 (0,51; 0,74)	
Riesgo Relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)				
TEV Mayor					
Número de acontecimientos/ sujetos	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%
Índice de acontecimientos				0,50 (0,26; 0,97)	
Riesgo Relativo 95% IC	0,40 (0,15; 0,80)				

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 5). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico. **Tabla 5: Resultados de Sangrado de los Ensayos Pivotaes de Fase III*.**

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d

Total tratados	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Periodo de tratamiento ¹				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Periodo de tratamiento post-cirugía ²				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

1 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (antes de la cirugía)

2 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (después de la cirugía)

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo: niveles de GPT) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con apixaban que en pacientes tratados con enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla. En el ensayo de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el brazo de apixaban frente a ningún caso en el brazo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP. *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV).* En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como: • ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos. • edad ≥ 75 años. • hipertensión. • diabetes mellitus. • insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA). *ESTUDIO ARISTOTLE.* En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-cego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver sección 4.2) o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS2 medio fue 2,1 y el 18,9% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con warfarina. **Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE.**

	Apixaban N=9.120 n (%/año)	Warfarina N=9.081 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Ictus o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ictus				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR). (INR 2-3) fue de un 66%.

Apixaban demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgos de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40). Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 7). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa. **Tabla 7: Variables Secundarias en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE**

	Apixaban N = 9.088 n (%/año)	Warfarina N = 9.052 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001

Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Otras variables				
Muerte por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

En el estudio ARISTOTLE la tasa de discontinuación total debido a reacciones adversas fue del 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina. Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el ensayo. La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina. Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo. **ESTUDIO AVERROES.** En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver sección 4.2) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. En el ensayo AVERROES las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS2 = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con medicamentos AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%). El ensayo AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité independiente de Monitorización de Datos (Data Monitoring Committee) debido a la clara evidencia de reducción del ictus y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable. En el ensayo AVERROES la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5% para apixaban y 1,3% para AAS. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 8) en comparación con AAS. **Tabla 8: Resultados de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES.**

	Apixaban N = 2.807 n (%/año)	AAS N = 2.791 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Ictus o embolia sistémica [*]	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Ictus				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ictus, embolia sistémica, IM, o muerte vascular [†]	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por cualquier causa [‡]	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Evaluados siguiendo una estrategia de ensayo secuencial para controlar el error tipo 1 global en el ensayo.

† Variable secundaria

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS (ver Tabla 9). **Tabla 9: Eventos de Sangrado en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES.**

	Apixaban N = 2.798 n (%/año)	AAS N = 2.780 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por

un comité ciego independiente. **ESTUDIO AMPLIFY.** En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un INR≥ 2) y warfarina (objetivo de INR en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses. La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61). En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 10). **Tabla 10: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY.**

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparina/Warfa- rina N=2.635 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
TEV o Muerte relacionada con TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muerte por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte de origen cardiovascular	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* No inferior comparado con enoxaparina/warfarina (valor-p <0,0001)

La eficacia de apixaban en el tratamiento inicial del TEV fue consistente entre pacientes que fueron tratados por una EP [Riesgo relativo 0,9; 95% IC (0,5, 1,6)] o TVP [Riesgo relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. La eficacia entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), función renal, extensión del índice de EP, localización del trombo de la TVP, y uso previo de heparina parenteral fue en general consistente. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable principal de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95% de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p <0,0001] (ver Tabla 11). **Tabla 11: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY.**

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparina/ Warfa- rina N=2.689 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Menor	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

El sangrado mayor y sangrado NMCR adjudicados en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de apixaban cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina. **ESTUDIO AMPLIFY-EXT.** En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7%) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY -EXT. La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados. En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa (ver Tabla 12). **Tabla 12: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY-EXT.**

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Riesgo relativo (95% IC)	
				Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)*	0,19 (0,11; 0,33)*
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)

TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP no fatal†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Muerte relacionada con TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ valor-p <0,0001
 * Para pacientes con más de un evento contribuyendo a la variable compuesta, solo fue notificado el primer evento (ej, si un sujeto experimenta tanto una TVP y después un EP, solo se notificó la TVP)
 † Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representados en ambas clasificaciones

La eficacia de apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal. La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 13).
Tabla 13: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY-EXT.

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
		n (%)			
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Mayor + NMCR	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Los casos de sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica en embolismo venoso y arterial y trombosis (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos. Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixaban exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante. Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de GSA y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban. Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban. **Distribución.** La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros. **Biotransformación y eliminación.** Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente. Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas. Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3- oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). **Insuficiencia renal.** La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixaban. Se observó un aumento de la exposición de apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44% respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixaban. En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se

administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. **Insuficiencia hepática.** En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n = 6) y de 6 (n = 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n = 6) y de 8 (n = 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos. **Pacientes de edad avanzada.** Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en C_{max}. **Sexo.** La exposición a apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres. **Origen étnico y raza.** Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixaban fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I. **Peso corporal.** Comparado con la exposición a apixaban en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal < 50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta. **Relación farmacocinética/farmacodinámica.** Se ha evaluado la relación farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixaban y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de apixaban y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionfetal, y toxicidad en animales juveniles. Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixaban en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina (E460). Croscarmelosa sódica. Laurilsulfato de sodio. Estearato de magnesio (E470b). Cubierta pelicular: Lactosa monohidrato. Hipromelosa (E464). Dióxido de titanio (E171). Triacetina (E1518). Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Óxido de hierro amarillo (E172). Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Pureza y contenido del envase.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/11/11/691/001-015. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011. Fecha de la última renovación: 14 de Enero de 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 19 de octubre de 2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Indicaciones de Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, y Prevención del íctus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo: Incluido en la oferta del SNS con aportación reducida. Visado de inspección. Indicación de Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos: No incluido en la oferta del Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIO.** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. **Envase de 20 comprimidos (C.N. 654803.5):** PVL: 19,40 €; PVP: 29,12 €; PVP IVA: 30,29 €. **Envase de 60 comprimidos (C.N. 654804.2):** PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. **Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 605460.4):** PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 28 comprimidos (C.N. 703230. 4):** PVL: 27,16 €; PVP: 40,77 €; PVP IVA: 42,40 €. **Envase de 60 comprimidos (C.N. 694840.8):** PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. **Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 606138.1):** PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Si necesita información adicional, dirijase al Servicio de Información Médica de Bristol-Myers Squibb (en nombre de la Alianza Bristol Myers Squibb y Pfizer) a través del teléfono 900 150 160, de la siguiente dirección de correo electrónico: informacion.medica@bms.com, o del siguiente enlace: <http://www.globalbmsmedinfo.com/index.aspx>

NÚMERO DEDICADO A UN TEMA ESPECIAL: PRESIÓN ARTERIAL

SEMINARIO DE JACC: PROMOCIÓN DE LA SALUD CV

Prevención y control de la hipertensión

Serie de Promoción de la Salud de JACC



Robert M. Carey, MD,^a Paul Muntner, PhD,^b Hayden B. Bosworth, PhD,^c Paul K. Whelton, MB, MD, MSc^d

RESUMEN

La hipertensión, que constituye el principal factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, tiene su origen en una combinación de determinantes genéticos, ambientales y sociales. Los factores ambientales son los siguientes: sobrepeso/obesidad, dieta poco saludable, consumo excesivo de sodio en la dieta, consumo insuficiente de potasio en la dieta, actividad física insuficiente y consumo de alcohol. La prevención y el control de la hipertensión pueden alcanzarse con estrategias dirigidas al individuo y/o de base poblacional. Para el control de la hipertensión, la estrategia dirigida comporta un aumento de la concienciación de la presencia de la hipertensión, de su tratamiento y su control en los individuos. Las correspondientes estrategias de base poblacional comportan intervenciones diseñadas para alcanzar una pequeña reducción de la presión arterial (PA) en toda la población. El hecho de disponer de un sistema de asistencia regular, la optimización de la adherencia y la reducción al mínimo de la inercia terapéutica se asocian a una tasa más elevada de control de la PA. El "modelo de asistencia crónica" consiste en una colaboración entre paciente, prestador de asistencia y sistema de salud, e incorpora un abordaje de múltiples niveles para el control de la hipertensión. La optimización de la prevención, identificación y asistencia de la hipertensión requiere un cambio de paradigma para pasar a una asistencia en equipo, y el uso de estrategias que se sabe que permiten controlar la PA. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1278-93) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

La presión arterial (PA) elevada es el principal factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) y la hipertensión ocupa el primer lugar entre las causas de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad a nivel mundial (1,2). El control deficiente de la PA es el factor de riesgo atribuible más frecuente para la ECV y la enfermedad cerebrovascular, incluido el ictus hemorrágico (58%) e isquémico (50%), la cardiopatía isquémica (55%) y otras formas de ECV

(58%), incluida la insuficiencia cardiaca y la enfermedad arterial periférica (1, 2). Además, la hipertensión es la principal causa de enfermedad renal crónica, progresión de la enfermedad renal y enfermedad renal terminal así como de la demencia debida a una enfermedad de vasos pequeños cerebrales (3-6).

En estudios epidemiológicos a gran escala se han obtenido evidencias definitivas que indican que la PA alta, a todas las edades y en ambos sexos, mantiene una asociación



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



^aDepartment of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; ^bDepartment of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; ^cDepartments of Population Health Sciences, Medicine, Psychiatry and Behavioral Sciences and School of Nursing, Duke University, Durham, North Carolina; and the ^dDepartment of Epidemiology, Tulane University, New Orleans, Louisiana. El Dr. Carey ha recibido apoyo de subvenciones del National Heart, Lung, and Blood Institute (R01-HL-128189 y P01-HL-074940). El Dr. Muntner ha recibido subvenciones de American Heart Association (15SFRN2390002). El Dr. Bosworth ha recibido financiación mediante subvenciones de Veterans Affairs Health Services Research and Development (VAHSR&D 08-027), los National Institutes of Health (NIH K12-HL-138030, R01-DK093938 y R34-DK-102166), Johnson & Johnson, Otsuka Pharmaceuticals, Sanofi e Improved Patient Outcomes; y ha sido consultor de Sanofi y Otsuka Pharmaceuticals. El Dr. Whelton ha recibido subvenciones del National Institute of General Medical Sciences (P20GM109036).

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

MAPA = monitorización ambulatoria de la presión arterial
IMC = índice de masa corporal
PA = presión arterial
MAC = Modelo de asistencia crónica
ECV = enfermedad cardiovascular
PAD = presión arterial diastólica
PAS = presión arterial sistólica

ción gradual continua con el riesgo de ictus mortal o no mortal, la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular no cardíaca, sin que haya heterogeneidad a causa del origen étnico, hasta valores bajos de PA de hasta 115/75 mm Hg (7-9). Cada 20 mm Hg de aumento de la presión arterial sistólica (PAS) o 10 mm Hg de aumento de la presión arterial diastólica (PAD) se asocian a un aumento al doble del riesgo de eventos cardiovasculares mortales (7).

La prevalencia de la hipertensión a nivel mundial es alta y continúa aumentando (1, 10). Aplicando la definición de un valor de corte de PAS/PAD de $\geq 140/90$ mm Hg, la prevalencia mundial de hipertensión es de un 31%, lo cual corresponde a aproximadamente 1400 millones de adultos (1, 10). La prevalencia de la hipertensión en la población adulta de Estados Unidos es similar a la prevalencia mundial, con un valor del 31,9% (72,2 millones de personas) aplicando el valor de corte de PA de $\geq 140/90$ mm Hg; las proyecciones indican que la prevalencia en Estados Unidos aumentará al 45,6% (103,3 millones de personas) con el empleo de la definición de la guía de práctica clínica sobre la hipertensión de 2017 del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) de una PA $\geq 130/80$ mm Hg (10-12).

En esta revisión describimos en primer lugar el estado actual del conocimiento respecto a los factores fisiopatológicos determinantes de la PA elevada. A continuación describimos estrategias para la prevención y el control de la hipertensión, así como los posibles obstáculos, y sugerimos actuaciones de salud a múltiples niveles y de ámbito poblacional para mejorar el control de la PA.

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS DETERMINANTES DE LA PA ALTA

La hipertensión puede dividirse en formas primarias y secundarias. La hipertensión primaria (esencial) supone la inmensa mayoría de los casos ($\geq 90\%$), y la mala alimentación y la actividad física insuficiente parecen ser causas ambientales importantes y potencialmente reversibles. Puede identificarse una causa específica, y a veces remediable, de la hipertensión en aproximadamente un 10% de los adultos con hipertensión, y esto se denomina hipertensión secundaria (**tabla 1**) (11). Si la causa puede diagnosticarse con exactitud y tratarse, los pacientes con hipertensión secundaria pueden alcanzar una normalización de la PA o una notable mejora del control de la PA, con una reducción acompañante del riesgo de ECV (11). La mayoría de los pacientes con hipertensión secundaria presentan un aldosteronismo primario o una enfermedad renal parenquimatosa o vascular, y en el resto puede haber trastornos endocrinos menos frecuentes o una hipertensión inducida por fármacos/drogas o alcohol.

En la **figura 1** se muestran los principales factores fisiopatológicos determinantes de la PA en la hipertensión primaria. La hipertensión primaria tiene su origen en una combinación de factores genéticos y ambientales. La heredabilidad de la PA es de un 30% a 50% (13-18), y refleja el grado de semejanza fenotípica en una familia. Depende tanto de la base genética común que contribuye a producir la PA como de los factores ambientales y sus interacciones con el genoma.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y EPIGENÉTICA. La hipertensión es un trastorno poligénico complejo en el que hay muchos genes y/o combinaciones de genes que influyen en la PA (19, 20). Aunque se han identificado varias formas monogénicas de hipertensión, como el aldosteronismo remediable con glucocorticoides, los síndromes de Liddle y de Gordon, y otras, en las que hay mutaciones de un único gen que explican la fisiopatología de la hipertensión, estos trastornos son muy poco frecuentes (21). Se han identificado variantes genéticas frecuentes que influyen en la PA en más de 300 *loci* genéticos independientes. Sin embargo, estas variantes genéticas tienen habitualmente efectos del orden de tan solo 1,0 mm Hg de PAS y 0,5 mm Hg de PAD por cada alelo causante de elevación de la PA. Individualmente, cada una de estas variantes genéticas explica $<0,1\%$ del fenotipo de PA y en conjunto $\leq 3,5\%$ de la varianza total de la PA (20,22,23).

Dado que la hipertensión primaria es un trastorno con una alta heredabilidad, pero en el que las variantes genéticas explican tan solo una fracción minúscula de la variación del fenotipo y el riesgo de enfermedad, se ha introducido el término de *heredabilidad faltante*. La heredabilidad faltante es la diferencia entre la varianza fenotípica estimada y la observada (24). Estudios recientes han sugerido que la heredabilidad faltante de la hipertensión puede deberse, en parte, a eventos patológicos ocurridos durante la vida embrionaria, fetal e inicio de la posnatal (por ejemplo, privación nutricional del feto durante el embarazo que conduce a un bajo peso al nacer), con efectos persistentes en la homeostasis de la ECV y, por consiguiente, un aumento del riesgo de ECV, incluida la hipertensión, con el aumento de la edad. Estos eventos de la programación fetal pueden producirse a través de mecanismos epigenéticos (es decir, alteraciones de la expresión génica en ausencia de cambios en la secuencia del ADN, incluida la modificación de histonas postraduccionales, la metilación del ADN y los microARN no codificados) (25). Durante la fase inicial de la vida, los mecanismos epigenéticos parecen verse muy influidos por el entorno y la modificación epigenética inducida por el entorno es heredable a través de múltiples generaciones (26).

FACTORES AMBIENTALES (ESTILO DE VIDA). Aunque la predisposición genética a la hipertensión no es modificable y comporta un riesgo de ECV durante toda la vida,

TABLA 1 Causas de HT secundaria		
Trastorno	Hallazgos clínicos principales	Prevalencia*
Aldosteronismo primario	HR; HT con hipopotasemia; HT con calambres musculares o debilidad; HT y detección casual de una masa suprarrenal; HT y AF de HT de inicio temprano o ictus	8-20
Enfermedad vascularrenal	HR; HT con inicio súbito, agravamiento o dificultad de control creciente; edema pulmonar brusco (ECVA); HT de inicio temprano, especialmente en las mujeres (HFM)	5-34
Enfermedad parenquimatosa renal	IU; obstrucción; hematuria; polaquiuria/nocturia; abuso de analgésicos; AF de poliquistosis renal; aumento de creatinina sérica; análisis de orina anormal	1-2
Inducida por drogas/fármacos o alcohol	Antiácidos con contenido de sodio; nicotina (tabaquismo); alcohol; AINE; AO; ciclosporina o tacrólimus; simpaticomiméticos; cocaína, anfetaminas u otras drogas ilegales; fármacos neuropsiquiátricos; EPO; retirada de clonidina	2-4
Feocromocitoma/paraganglioma	HR; HT paroxística o crisis superpuestas a HT sostenida; "crisis bruscas", labilidad de la PA; cefalea, sudoración, palpitaciones, palidez; AF de feocromocitoma/paraganglioma; masa suprarrenal detectada de forma casual	0,1-0,6
Síndrome de Cushing	Aumento de peso rápido con distribución central; debilidad muscular proximal; depresión; hiperglucemia	<0,1
Hipotiroidismo	Sequedad de piel, intolerancia al frío, estreñimiento, ronquera, aumento de peso	<1
Hipertiroidismo	Piel caliente y húmeda; intolerancia al calor; nerviosismo; temblor; insomnio; pérdida de peso; diarrea; debilidad muscular proximal	<1
Hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario	Hipercalcemia	Raro
Hiperplasia suprarrenal congénita (exceso de DOC)	HT e hipopotasemia; virilización (déficit de 11-β-hidroxiolasa [11-β-OH]), masculinización incompleta en los varones y amenorrea primaria en las mujeres (déficit de 17-α-hidroxiolasa [17-α-OH])	Raro
Otros síndromes de exceso de mineralocorticoides a causa de DOC	HT de inicio temprano; hipopotasemia	Raro
Acromegalia	Manifestaciones en partes acras, aumento de la talla del calzado, los guantes o el sombrero; cefalea, alteraciones visuales; diabetes mellitus	Raro
Coartación de la aorta	Paciente joven con HT (<30 años de edad)	0,1

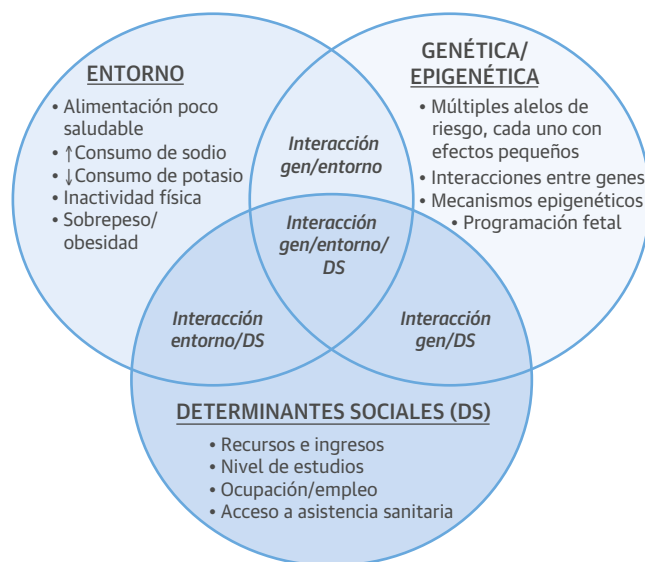
*Prevalencia porcentual estimada en adultos con hipertensión.

ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PA = presión arterial; DOC = desoxicorticosterona; AF = antecedentes familiares; EPO = agentes estimuladores de la eritropoyetina; HFM = hiperplasia fibromuscular; HT = hipertensión; MAO = monoaminooxidasa; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; AO = anticonceptivos orales; OH = hidroxiolasa; HR = hipertensión resistente; IU = infección urinaria.

el riesgo de hipertensión es modificable y en gran parte prevenible debido a la potente influencia que tienen factores ambientales y de estilo de vida clave. El más importante de estos factores, que con frecuencia se introducen de manera gradual en la infancia y al inicio de la edad adulta, es el aumento de peso que conduce a sobrepeso/obesidad, una alimentación poco saludable, el exceso de sodio en la dieta y el consumo insuficiente de potasio, la actividad física insuficiente y el consumo de alcohol (11). La máxima repercusión puede alcanzarse actuando sobre las áreas del estilo de vida que presentan una mayor deficiencia y combinando más de 1 de estas modificaciones del estilo de vida, ya que las diversas reducciones de la PA obtenidas son con frecuencia aditivas. No obstante, tan solo una minoría de los adultos modifican su estilo de vida tras un diagnóstico de hipertensión (27), y la sostenibilidad resulta difícil, lo cual plantea dificultades importantes para aplicar con éxito las modificaciones del estilo de vida (28). Se revisará brevemente la evidencia que respalda cada uno de los factores ambientales/de estilo de vida que fomentan la elevación de la PA y la hipertensión.

Dieta cardiosaludable. Una alimentación sana reduce la PA. El plan de alimentación *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) es especialmente eficaz para

FIGURA 1 Representación esquemática de los principales determinantes de la PA en la hipertensión primaria y sus interacciones en los adultos



Los determinantes genéticos/epigenéticos, ambientales y sociales interactúan y causan un aumento de la PA en prácticamente todos los individuos y poblaciones con hipertensión. ↑ = aumento; ↓ = disminución; PA = presión arterial; DS = determinantes sociales.

reducir la PA (29, 30). La dieta DASH es rica en frutas, verduras, cereales integrales, frutos secos, legumbres, proteínas magras y productos lácteos con poca grasa, y tiene un contenido especialmente reducido de azúcar refinado, grasas saturadas y colesterol (29). La combinación de un consumo bajo de sodio y una dieta DASH aporta una reducción de la PA considerablemente superior a la obtenida con la restricción de sodio o la dieta DASH solas (30, 31). Así pues, se recomienda tanto la dieta DASH como la reducción del sodio en los adultos con una PA elevada e hipertensión (11, 32).

Consumo excesivo de sodio. El sodio es un nutriente esencial y una necesidad en la alimentación de todos los seres humanos (33). Sin embargo, el consumo excesivo de sodio es un factor determinante importante de la hipertensión (33, 34). Hay una correlación positiva entre el consumo de sodio y la PA en los estudios de cohorte prospectivos y transversales, y ello explica en gran parte el aumento de la PA asociado a la edad (35-41).

En los Estados Unidos, la mayor parte ($\geq 70\%$) del consumo de sodio procede de la adición del mismo en los alimentos elaborados, como panes, carnes saladas, productos enlatados, cereales, pasteles y en la preparación de la comida (restaurantes de comida rápida y convencionales) (42-44). Existen estudios de simulación que sugieren que incluso una pequeña reducción del consumo de sodio de la población permitiría prevenir miles de muertes atribuibles a la hipertensión (por ejemplo, cardiopatía e ictus) y ahorrar miles de millones de dólares de costes de asistencia sanitaria cada año (45).

Consumo insuficiente de potasio. El aumento del consumo de potasio reduce la PA en los adultos hipertensos (46-50), en especial en los individuos de raza negra, ancianos o que consumen una cantidad elevada de sodio en la dieta (51). Dados sus efectos reductores de la PA, sería previsible que el aumento del consumo de potasio evitara episodios de ECV, y varios estudios han mostrado una relación inversa entre el consumo de potasio y el ictus, así como otras formas de ECV (52). El aumento del consumo de potasio puede alcanzarse aumentando su consumo en la dieta o con el empleo de suplementos. El primero de estos métodos es el preferible, y la dieta DASH proporciona la cantidad diaria recomendada de 4700 mg con una dieta de 2000 calorías (29).

Actividad física insuficiente. Estudios observacionales han mostrado de manera uniforme un efecto protector de la actividad física en la prevención de la hipertensión y el control de la PA en quienes ya la presentan (53). Incluso los niveles moderados de actividad física se han asociado a una reducción del riesgo de aparición de hipertensión (54). Los ensayos aleatorizados sugieren que la mejor forma de actividad física para obtener el beneficio de reducción de la PA es el ejercicio aerobio (reducción de 5 a 7 mm Hg), pero el ejercicio dinámico y el de

resistencia isométrica también son eficaces (reducción de 4 a 5 mm Hg) (55, 56). Los mecanismos por los que se produce la prevención de la hipertensión con la actividad física no están claros, pero pueden incluir una reducción del gasto cardíaco, un descenso de la actividad del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina, una disminución de la resistencia vascular periférica total y de la resistencia a la insulina y una mejora de la función endotelial (57).

Sobrepeso y obesidad. Los estudios realizados en diversas poblaciones muestran una asociación directa, casi lineal, del índice de masa corporal (IMC) con la PA (58). El riesgo de hipertensión aumenta de manera continua con el aumento de los valores de medidas antropométricas (perímetro de cintura, cociente cintura/cadera y cociente cintura/altura) en paralelo con el IMC (59). Alrededor del 40% de los adultos con hipertensión de Estados Unidos son obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), y más de una tercera parte de la población obesa presenta hipertensión ($\text{PAS/PAD} \geq 140/90 \text{ mm Hg}$ o tratamiento con medicación antihipertensiva), en comparación con menos de una quinta parte de los individuos de peso normal (60, 61). Los estudios clínicos han puesto de manifiesto repetidas veces que la pérdida de peso reduce el riesgo de hipertensión y de la PA en los adultos con hipertensión (62, 63).

Hay varios mecanismos fisiopatológicos que parecen contribuir a producir el desarrollo de la hipertensión en la obesidad, como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de baja intensidad, el estrés oxidativo, las anomalías de adipocinas (por ejemplo, leptina elevada, adiponectina reducida), el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la microbiota intestinal y el aumento de la reabsorción renal de sodio con expansión de volumen (64, 65).

FACTORES SOCIALES DETERMINANTES

Aunque la hipertensión es consecuencia de una combinación de factores de riesgo ambientales y genéticos, los factores sociales determinantes de la salud son también factores de riesgo para la hipertensión (66). Los factores sociales determinantes de la salud se definen en sentido amplio como “las circunstancias en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen y los sistemas que se aplican para abordar la enfermedad” (66). Se entiende por posición socioeconómica los factores económicos definidos socialmente que influyen en la posición que los individuos o los grupos ocupan en la estructura estratificada de una sociedad (66). La posición socioeconómica incluye los recursos y los ingresos, el nivel de estudios, el empleo/ocupación, el acceso a la asistencia sanitaria y otros factores. Aunque con mucha frecuencia

se mencionan los determinantes sociales al analizar las desigualdades y disparidades, los factores sociales afectan a la salud cardiovascular en prácticamente todas las personas (66).

En los Estados Unidos existe una intensa asociación entre los factores sociales determinantes de la salud y la hipertensión, en especial en las minorías (negros e hispanos) (67). La hipertensión tiene mayor prevalencia en los negros que en los blancos, y aumenta el riesgo de ictus y de enfermedad renal terminal de manera desproporcionada en los primeros (67, 68). Los individuos negros tienen una mayor probabilidad de presentar una hipertensión no controlada, debido en gran parte a las tasas más bajas de control de la PA cuando toman medicación antihipertensiva (69, 70).

Las características del vecindario pueden afectar a la prevalencia de la hipertensión. Las personas que residen en las comunidades con una mayor privación económica tienen una mayor probabilidad de presentar una PA alta (71). Existe también una asociación entre el hecho de residir en determinadas áreas geográficas, como el sudeste de Estados Unidos, y la prevalencia de la hipertensión (72). Considerados en conjunto, estos y otros factores determinantes sociales de la PA tienen una importancia crucial en la prevención y el control de la hipertensión en la población.

ESTRATEGIAS GENERALES PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN

La prevención y el control de la hipertensión pueden alcanzarse con la aplicación de estrategias dirigidas al individuo o estrategias de base poblacional. El enfoque dirigido es la estrategia tradicional utilizada en la práctica clínica sanitaria y pretende alcanzar una reducción clínicamente importante de la PA en las personas que se encuentran en el extremo superior de la distribución de la PA. Las estrategias dirigidas se utilizan en el manejo de los pacientes con hipertensión, pero este mismo enfoque tiene una eficacia demostrada en la prevención de la hipertensión en las personas con un riesgo elevado de desarrollarla (11). La estrategia de base poblacional se basa en la experiencia existente en el control ambiental masivo de salud pública (73). Su objetivo consiste en alcanzar una reducción de la PA menor que se aplique a toda la población, con lo que se producirá una desviación a la baja de la distribución de PA en toda ella (74).

Uno de los atractivos de un enfoque de base poblacional es que los estudios de modelos han sugerido de manera uniforme que proporciona un mejor potencial de prevención de la ECV que el que se obtiene con la estrategia dirigida (75, 76). Esta observación se basa en el principio de que un gran número de personas expuestas a un

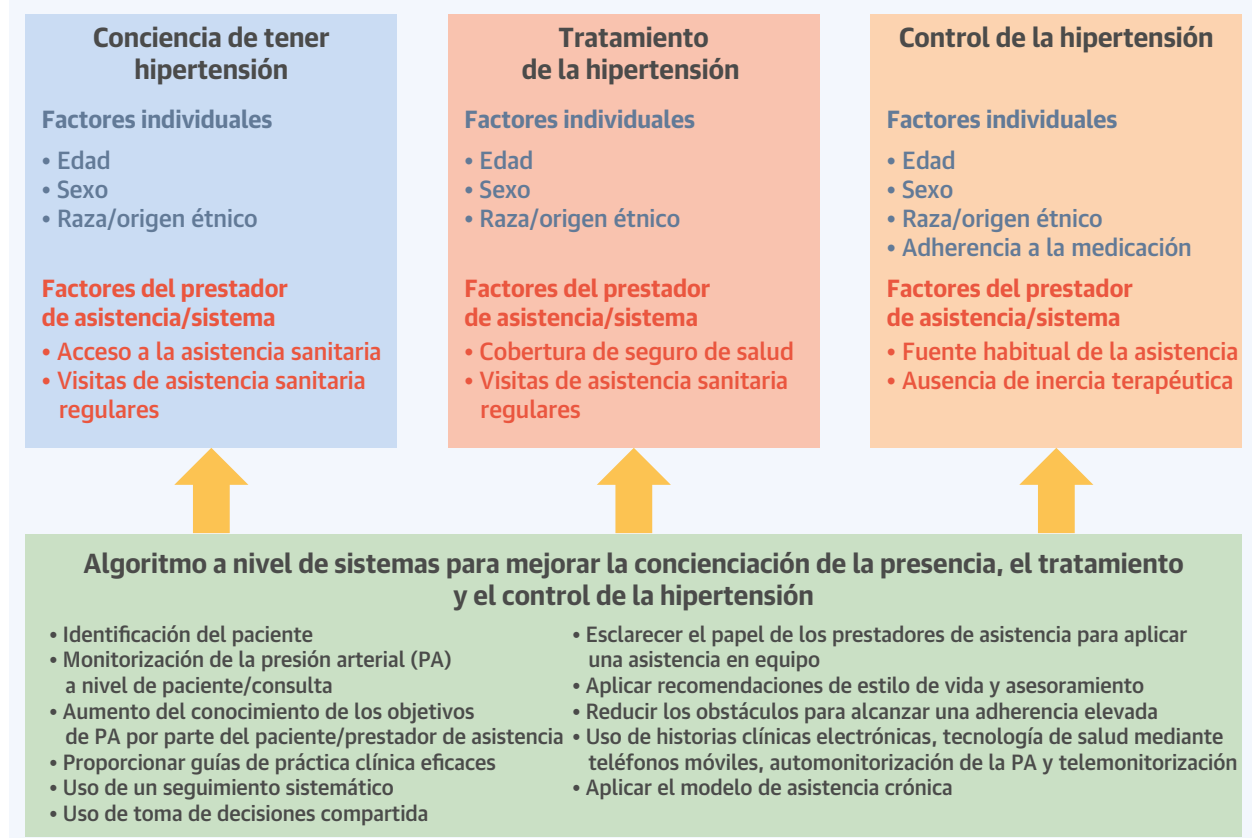
pequeño aumento del riesgo de ECV pueden generar muchos más casos que un pequeño número de personas expuestas a un riesgo muy elevado (75). Por ejemplo, con una reducción de la PAD en la población general de tan solo 2 mm Hg cabría esperar obtener una reducción del 17% en la incidencia de hipertensión, una reducción del 14% en el riesgo de ictus y una reducción del 6% en el riesgo de enfermedad coronaria (77). Dado que se usan las mismas intervenciones, la estrategia dirigida y la estrategia de base poblacional son complementarias y se refuerzan mutuamente.

FACTORES QUE IMPIDEN O DIFICULTAN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN

En los adultos con hipertensión, el control de la PA hasta niveles normales mediante un tratamiento no farmacológico y farmacológico reduce el riesgo de episodios de ECV y la mortalidad por cualquier causa en un 20% a 40% (7, 78). Se ha estimado que pueden evitarse aproximadamente 46.000 muertes cada año mediante una mejora del control de la PA en los adultos de Estados Unidos, lo cual es un número de muertes superior al que puede evitarse mediante la modificación de cualquier otro factor de riesgo importante (79). Sin embargo, el control de la PA tan solo puede alcanzarse en las personas en las que la hipertensión se identifica, se diagnostica y se trata. El primer paso en esta sucesión de procesos es el diagnóstico de la hipertensión. Una vez diagnosticada la hipertensión, es preciso aplicar los abordajes no farmacológicos y farmacológicos necesarios para reducir la PA. Por último, es preciso que el tratamiento se cumpla y ajustarlo de forma individualizada para optimizar la PA y reducir el riesgo de ECV. Los factores asociados al conocimiento de la presencia, el tratamiento y el control de la hipertensión, y los componentes de un algoritmo a nivel de sistemas diseñado para aumentar el control de la presión arterial (PA) se presentan de forma esquematizada en la **Ilustración central**.

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN: MEDICIÓN DE LA PA

DETERMINACIÓN EXACTA DE LA PA. La ciencia que subyace en la prevención y el tratamiento de la PA alta ha avanzado mucho, pero queda mucho por hacer para conseguir que este conocimiento se traslade a la práctica clínica. Una necesidad fundamental es la de mejorar la calidad de las determinaciones de la PA que se emplean para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión. La estimación de la PA es muy propensa al error sistemático y aleatorio, pero algunos métodos sencillos recomendados en las guías (11) reducen al mínimo estos errores. Lamentablemente, la calidad de la determinación de la

ILUSTRACIÓN CENTRAL Prevención y control de la hipertensión

Carey, R.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(11):1278-93.

Factores asociados a la conciencia de la presencia, el tratamiento y el control de la hipertensión, y componentes de un algoritmo a nivel de sistemas diseñado para aumentar el control de la presión arterial (PA).

PA en la práctica clínica es muy baja (80). La mejora de la calidad en las determinaciones realizadas en la consulta, a través de la capacitación de los clínicos o el personal designado para ello, es esencial para trasladar a la práctica clínica las recomendaciones para la detección y el manejo de la hipertensión. Un complemento o alternativa importante es la capacitación de los pacientes en la determinación exacta de la PA. Iniciativas como la de *Million Hearts* (81) y *Target BP* (82) constituyen pasos importantes para aproximarse a este objetivo.

AUTOMONITORIZACIÓN/TELEMONITORIZACIÓN DE LA PA. Varios ensayos controlados y aleatorizados, revisiones sistemáticas y metanálisis han mostrado que la automonitorización de la PA (en especial como parte de una intervención con múltiples facetas) puede conducir a una ligera mejora del control de la PA, posiblemente como resultado de una mejor adherencia al tratamiento (83-86). Los enfoques más eficaces son los que emplean la telemonitorización (que se comenta más adelante),

mientras que las lecturas realizadas en el domicilio son enviadas a un profesional de la salud que puede adoptar las medidas necesarias. Estos estudios indicaron que la telemonitorización domiciliaria para la hipertensión puede producir datos fiables y exactos y es bien aceptada por los pacientes (87, 88). La automonitorización con autoajuste de la medicación antihipertensiva en comparación con la asistencia habitual causaron una reducción de la PAS a los 12 meses en las personas con un riesgo de ECV elevado en el ensayo TASMIN-SR (*Targets and Self Management for the Control of Blood Pressure in Stroke and Other At-Risk Groups*) (89).

MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PA. El *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos y la guía de PA de 2017 de ACC/AHA recomiendan realizar determinaciones de la PA fuera de la consulta, preferiblemente con una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), para confirmar el diagnóstico de hipertensión en los pacientes que muestran una PA elevada en la

consulta y para identificar la hipertensión enmascarada (11, 90). Entre un 15% y un 30% de los adultos con una PAS ≥ 140 mm Hg o una PAD ≥ 90 mm Hg, según las determinaciones realizadas en la consulta, tienen una “hipertensión de bata blanca”, que se define por una media de PAS estando despierto < 135 mm Hg y una media de PAD < 85 mm Hg según las determinaciones de la MAPA (91). Aunque la “hipertensión de bata blanca” se ha asociado a un aumento tan solo modesto del riesgo de ECV en comparación con la normotensión sostenida (PA no hipertensa en la consulta y fuera de ella según la MAPA), en un amplio estudio observacional reciente se observó que la “hipertensión de bata blanca” puede no ser benigna (92, 93). Además, entre un 15% y un 30% de los adultos sin hipertensión, según las determinaciones de la PA realizadas en la consulta (PAS < 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg), tienen una hipertensión enmascarada, que se define como un valor medio estando despierto de la PAS ≥ 135 mm Hg de la PAD ≥ 85 mm Hg en la MAPA (94). En estudios observacionales, la hipertensión enmascarada se ha asociado de manera uniforme a un riesgo de ECV 2 veces superior (95). Los pacientes con una PA en la consulta que está 10 mm Hg por encima o por debajo del umbral de la hipertensión son los grupos en los que es más probable que haya una “hipertensión de bata blanca” o una hipertensión enmascarada, respectivamente. A pesar de la posible utilidad de la MAPA para el diagnóstico exacto de la hipertensión, en Estados Unidos no se emplea de manera frecuente en la práctica clínica. Los obstáculos que limitan el uso de la MAPA son la falta de conocimiento por parte de los clínicos respecto a cómo aplicar este método, el acceso limitado a especialistas para realizar la exploración y el bajo nivel de reembolso (96). Abordar estos obstáculos y aumentar el uso de la MAPA debe ser una prioridad importante para asegurar que la administración de la medicación antihipertensiva se inicia y se intensifica de la forma adecuada.

CONOCIMIENTO DE TENER HIPERTENSIÓN. El conocimiento de la presencia de hipertensión ha aumentado notablemente a lo largo de los últimos cincuenta años en Estados Unidos. Por ejemplo, según la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), el porcentaje de adultos de Estados Unidos con hipertensión (PAS ≥ 140 mm Hg, PAD ≥ 90 mm Hg o tratamiento con medicación antihipertensiva) que saben que sufren este trastorno aumentó del 70% en el período 1999 a 2000 al 84% en el período 2011 a 2014 (97).

Se han aplicado diversos programas para aumentar el conocimiento de la presencia de hipertensión (81). Muchos de estos programas se han dirigido a poblaciones con una prevalencia elevada de hipertensión, como los individuos de raza negra y los de baja posición socioeconómica. Estos programas parecen haber sido eficaces

para aumentar el conocimiento de la presencia de hipertensión y el posterior *screening* de esta. En la actualidad no hay patrones claros sobre las disparidades en el conocimiento de la presencia de hipertensión según el nivel de pobreza o de estudios, y ello representa un cambio notable respecto a lo que sucedía a finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990, en que el conocimiento de la presencia de hipertensión era menos frecuente en las personas de menores ingresos y con un menor nivel de estudios (98). Además, los datos del NHANES de 2011 a 2014 indican que hay una proporción similar de negros no hispanos y blancos que conocen que tienen hipertensión (86% y 85% de los negros no hispanos y los blancos, respectivamente) (97). En cambio, el conocimiento de la presencia de hipertensión es inferior en los hispanos (80%) y en los asiáticos no hispanos (75%).

La falta de acceso a la asistencia sanitaria es un obstáculo para mejorar el conocimiento de la presencia de hipertensión. En los adultos de Estados Unidos que no tienen una cobertura de seguro de salud es sustancialmente menos probable que sepan que tienen hipertensión, en comparación con lo que ocurre con las personas que sí tienen un seguro de salud (70% frente a 86%) (99). Sin embargo, el 82% de los adultos de Estados Unidos con hipertensión pero no conocedores de ese diagnóstico declaran disponer de un seguro de salud, un 83% declaran tener una fuente regular de asistencia sanitaria, y un 62% indican que han tenido dos o más visitas de asistencia sanitaria en el año anterior (97). Además, hay una asociación gradual, con un porcentaje progresivamente superior de adultos de Estados Unidos que no saben que tienen hipertensión entre las personas que tienen menos de una visita de asistencia sanitaria al año.

El conocimiento de tener hipertensión difiere en diferentes partes del mundo. Según lo indicado por una revisión sistemática de 90 estudios, en 2010, un 46,5% de los adultos con hipertensión de todo el mundo sabían que tenían ese trastorno (100). Entre los años 2000 y 2010, el conocimiento de la presencia de hipertensión aumentó en mayor medida en los países de renta alta que en los de renta baja o media. En 2010, el conocimiento de la presencia de hipertensión fue considerablemente más frecuente en los países de renta alta que en los de renta baja o media (67,0% frente a 37,9%) (100).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN. Tras el diagnóstico de la hipertensión, el siguiente paso es el inicio del tratamiento para controlar la PA y reducir el riesgo de ECV. La guía de 2017 de ACC/AHA recomienda el tratamiento no farmacológico para todos los adultos con hipertensión (11). Según la NHANES del período 1999 a 2004, el 84% de los adultos de Estados Unidos que conocen su diagnóstico de hipertensión declaran que un

profesional de la salud les ha aconsejado introducir modificaciones en su estilo de vida para reducir la PA (101). La mayor parte de los adultos de Estados Unidos con hipertensión declaran que les han recomendado reducir el consumo de sodio en la dieta (82%), aumentar la actividad física (79%) y perder peso (66%), mientras que tan solo a un 31% se les recomendó que redujeran el consumo de alcohol. De los individuos con hipertensión a los que se recomendó aplicar métodos no farmacológicos para reducir la PA, un 88% indicaron haber seguido estas recomendaciones.

La guía de PA de 2017 de ACC/AHA recomienda un tratamiento antihipertensivo farmacológico en los adultos con una PAS ≥ 140 mm Hg o una PAD ≥ 90 mm Hg (11). Además, a los adultos con una PAS de entre 130 y 139 mm Hg o una PAD de entre 80 y 89 mm Hg se les recomienda un tratamiento antihipertensivo farmacológico si tienen un riesgo alto de ECV, que se define por la presencia de antecedentes de ECV, diabetes, enfermedad renal crónica, un riesgo de ECV predicho a 10 años $\geq 10\%$ o una edad ≥ 65 años. En los adultos de Estados Unidos con hipertensión según la definición del *Seventh Joint National Committee* (JNC7) (PAS ≥ 140 mm Hg y/o PAD ≥ 90 mm Hg y/o uso de medicación antihipertensiva), un 75% estaban tomando una medicación antihipertensiva en el período 2013 a 2014 (102). En aquellos que sabían que tenían hipertensión, el 89% estaban tomando medicación antihipertensiva (102). En los Estados Unidos, el tratamiento farmacológico es más frecuente en las personas ancianas que en los adultos jóvenes, en las mujeres (80,6%) en comparación con los hombres (70,9%), y en los adultos negros no hispanos (77,4%) y los blancos (76,7%) en comparación con los asiáticos no hispanos y los hispanos (73,5% y 65,2%, respectivamente) (103).

De manera similar a lo que ocurre con el conocimiento de tener hipertensión, el uso de medicación antihipertensiva difiere en las distintas regiones del mundo (100). En términos generales, el 36,9% de los adultos con hipertensión de todo el mundo estaban tomando medicación antihipertensiva en 2010. El uso de medicación antihipertensiva fue más frecuente en los países de renta alta que en los de renta media o baja (55,6% frente a 29,0%).

CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN. En todos los adultos con hipertensión se recomienda el empleo de métodos no farmacológicos para reducir la PA, y el empleo de estas intervenciones se asocia a una mayor probabilidad de alcanzar un control de la PA (11). Según la NHANES del período 2011 a 2014, de los adultos que toman medicación antihipertensiva, un 39,0% de la población de Estados Unidos tiene una PA que está por encima del objetivo definido en la guía del JNC7 (PAS ≥ 140 mm Hg o PAD ≥ 90 mm Hg) y un 53,4% tiene valores de PAS o PAD superiores al objetivo definido en la guía de 2017 de

ACC/AHA (PAS ≥ 130 mm Hg o PAD ≥ 80 mm Hg) (12). El porcentaje de adultos de Estados Unidos que toman medicación antihipertensiva y tienen una PA por encima del objetivo, tanto si se aplica el del JNC7 como si se usa el de la guía de 2017 de ACC/AHA, es mayor a una edad más avanzada, en los varones en comparación con las mujeres, y en los negros no hispanos, los asiáticos no hispanos y los hispanos, en comparación con los blancos no hispanos. Las razones de la falta de control de la PA (tabla 2) son multifactoriales e incluyen factores del paciente, del prestador de la asistencia y del sistema sanitario (11) que a menudo están interrelacionados.

El hecho de disponer de un sistema de asistencia habitual muestra una intensa asociación con el control de la PA. En los adultos de Estados Unidos de la NHANES del período 2007 a 2012, un 55% de los que disponían de un sistema de asistencia habitual tenían una PAS/PAD $< 140/90$ mm Hg, en comparación con el 14% de los que no disponían de una fuente de asistencia sanitaria habitual (104). Conviene señalar que el 89% de los adultos de Estados Unidos sin una PA controlada declaran disponer de una fuente de asistencia habitual y un 82% indican disponer de un seguro de salud. Esto resalta las dificultades que comporta alcanzar los objetivos de PA más allá del simple acceso a la asistencia sanitaria.

La baja adherencia a la medicación antihipertensiva es frecuente y constituye un factor contribuyente importante en la PA no controlada (105). Por ejemplo, en 1 estudio, el 21,3% de 6627 adultos de Estados Unidos de edad avanzada que iniciaron una medicación antihipertensiva en 2012 habían abandonado ese tratamiento en

TABLA 2 Causas de la falta de normalización de la PA

Falta de cobertura de seguro de salud
Falta de acceso a la asistencia sanitaria
Falta de un servicio de asistencia habitual
No diagnosticar la HT
No detectar la PA alta
Medición inexacta de la PA
No identificar una HT enmascarada
Inercia terapéutica del clínico
No tratar una HT enmascarada
No iniciar el tratamiento cuando hay HT
No intensificar el tratamiento en un paciente tratado cuando la PA está por encima del objetivo establecido
Educación sanitaria del paciente insuficiente
Ausencia de toma de decisiones compartida
Recomendaciones de estilo de vida y asesoramiento insuficientes
Baja adherencia a las modificaciones del estilo de vida y/o a la medicación antihipertensiva prescrita
Ausencia de monitorización domiciliar o ambulatoria de la PA y de notificación
Poco conocimiento del objetivo de PA por parte del paciente y/o el prestador de la asistencia
Ausencia de seguimiento sistemático
Abreviaturas como en la tabla 1.

el plazo de 1 año (106). Además, un 31,7% de los pacientes que no habían abandonado la medicación antihipertensiva mostraron una baja adherencia al tratamiento, definida por el hecho de disponer de medicación para tomarla durante <80% de los días en el año siguiente al inicio del tratamiento. Los obstáculos para alcanzar una adherencia elevada a la medicación son multifactoriales e incluyen las pautas de medicación complejas (por ejemplo, pautas con múltiples pastillas), la incomodidad de la pauta (por ejemplo, la frecuencia de la administración), factores conductuales, y los problemas del tratamiento de las enfermedades asintomáticas (por ejemplo, efectos secundarios del tratamiento) (106). Otros factores que se asocian con frecuencia a una baja adherencia a la medicación antihipertensiva y a la PA no controlada son la menor edad, los síntomas depresivos, la falta de modificación del estilo de vida y el acceso limitado a la asistencia (107-110). Los métodos existentes para evaluar y mejorar la adherencia desde la perspectiva del paciente, el clínico y el sistema de salud se muestran en la **tabla 3**.

La inercia terapéutica del clínico es otro obstáculo que impide que los pacientes alcancen los objetivos de PA recomendados en las guías. Los datos de la *U.S. National Ambulatory Medical Care Survey* indican que hubo 41,7 millones de visitas de atención primaria al año en Estados Unidos entre 2005 y 2012, en los que un paciente tenía una PAS ≥ 140 mm Hg o una PAD ≥ 90 mm Hg (110). Sin embargo, se inició una nueva medicación antihipertensiva en tan solo 7 millones (16,8%) de estas visitas (111). Hay varias razones que subyacen en el hecho de que los clínicos no inicien o intensifiquen la medicación antihipertensiva, como son las limitaciones en el flujo de trabajo y la falta de tiempo para realizar una evaluación completa del paciente, la preocupación por los posibles efectos secundarios, la falta de conocimiento para la toma de decisiones sobre el tratamiento y la incertidumbre respecto a la PA del paciente fuera de la consulta (112-115).

Una opción de la que disponen los clínicos para facilitar la superación de la inercia terapéutica puede ser la de prescribir una combinación a dosis fijas al iniciar la medicación antihipertensiva (116). Iniciar el tratamiento con 2 clases de medicación simultáneamente puede reducir el número de visitas de seguimiento necesarias y se ha demostrado que alcanza una tasa de control de la PA superior (117-119).

En 2014, el ACC y la AHA, y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicaron un Asesoramiento Científico centrado en los métodos para el control de la PA (120). Entre las soluciones eficaces a nivel de sistema para orientar el manejo de la PA se encuentra el empleo de la mejor evidencia científica; el uso de algoritmos que continúen siendo sencillos y modificables cuando aparezcan nuevas evidencias; la creación de una

estrategia que pueda ser aplicable; la información aportada al paciente sobre la forma en la que puede controlarse la PA; la consideración de los costes del diagnóstico, el tratamiento y la monitorización; y la inclusión de una exención de responsabilidad para asegurar que el algoritmo no se emplea para contradecir el juicio clínico. Los algoritmos a nivel de sistemas para aumentar el porcentaje de personas con una PA controlada incluyen la identificación de los pacientes, la monitorización del control de la PA a nivel del paciente y de la consulta, el aumento de conocimiento de los objetivos de PA por parte del paciente y del prestador de la asistencia, el establecimiento de guías de diagnóstico y tratamiento eficaces, el seguimiento sistemático de los pacientes para asegurar que se inicia y se intensifica el tratamiento cuando ello es apropiado, el esclarecimiento del papel de los prestadores de asistencia sanitaria para aplicar un enfoque en equipo, la reducción de los obstáculos para alcanzar una adherencia elevada a la medicación, el fomento del tratamiento no farmacológico y el uso de historias clínicas electrónicas para respaldar estas medidas. Se han obtenido evidencias que indican que esos enfoques pueden ser eficaces en varios sistemas de salud que atienden a adultos con cobertura de seguro, incluidos los de la Kaiser Permanente (121) y los del sistema de asistencia de Veterans Affairs (122).

TABLA 3 Métodos para evaluar y mejorar la adherencia

Evaluación de la adherencia
Indirectos
Notificación del propio paciente; carece de exactitud
Escalas de adherencia (por ejemplo, <i>Hill-Bone Compliance Scale</i>); ligera mejora de la exactitud
Datos de renovación de dispensación, ligera mejora de la exactitud
Directos
Sistema de monitorización de los eventos de medicación*; aumento de la exactitud respecto a los métodos indirectos
Toma de medicación presenciada; aumento de la exactitud respecto a los métodos indirectos
Monitorización de fármacos en sangre u orina†; el método más exacto actualmente disponible
Monitorización del fármaco mediante fluorometría del fármaco; exacto pero experimental
Sensor de fármaco; exacto pero experimental
Mejora de la adherencia
Proporcionar educación sanitaria a los pacientes, sus familias y sus cuidadores, acerca de la hipertensión, sus consecuencias y los posibles efectos adversos de las medicaciones antihipertensivas.
Abordar la competencia en cuestiones de salud del paciente
Colaborar con los pacientes para establecer objetivos del tratamiento y planificar la asistencia
Utilizar fármacos antihipertensivos administrados una vez al día y combinaciones a dosis fijas.
Utilizar medicamentos de bajo coste y genéricos siempre que sea posible
Unificar la pauta de renovación de las prescripciones para obtener todos los medicamentos prescritos de una sola vez en la farmacia
Utilizar escalas de adherencia y motivación para identificar los obstáculos
Evaluar de manera regular y sistemática la falta de adherencia a la regulación
Usar una asistencia en equipo
Mantener el contacto con el paciente mediante tecnologías de telemedicina
*Utiliza un frasco de pastillas o una caja de pastillas electrónica que registra cada vez que se abre la tapa. † Utiliza cromatografía de líquidos de alta presión con espectrometría de masas en tándem.

Entre 2000 y 2010, el porcentaje de los pacientes con hipertensión en los que hubo un control de la PA aumentó en los países de renta alta pero se redujo en los de renta baja o media (100). En 2010, el 28,4% de los adultos con hipertensión de los países de renta alta tenían una PA controlada, en comparación con tan solo el 7,7% de los de países de renta baja o media. Estos datos resaltan la necesidad de realizar nuevos esfuerzos por aumentar el control de la PA en todas las regiones del mundo, centrándose especialmente en los países de ingreso bajos y medios.

INTERVENCIONES DE SALUD A MÚLTIPLES NIVELES Y A NIVEL POBLACIONAL PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA PA

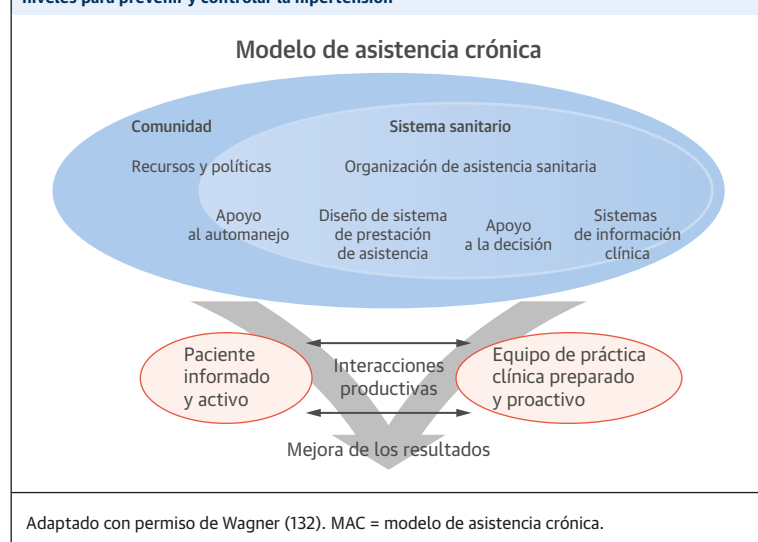
Los esfuerzos realizados para la detección y mejora del control de la PA han puesto al descubierto obstáculos multifactoriales, como las costumbres culturales; la atención insuficiente a la educación sanitaria por parte de los profesionales de la salud; la falta de reembolso de los servicios de educación sanitaria; la falta de acceso a lugares donde realizar actividad física; las raciones de comida grandes en los restaurantes; la falta de accesibilidad a elecciones alimentarias saludables en muchas escuelas, centros de trabajo y restaurantes; la falta de programas de ejercicio en las escuelas; la adición de cantidades elevadas de sodio a los alimentos durante el procesamiento y la preparación en restaurantes de comida rápida y convencionales; y el mayor coste de los productos alimentarios que contienen cantidades bajas de sodio y de calorías (74). Estas dificultades para la prevención, detección, conocimiento de la presencia y tratamiento de la hiper-

tensión requerirán acciones a múltiples niveles dirigidas no solo a las poblaciones de alto riesgo, sino también a comunidades, escuelas, centros de trabajo e industria de la alimentación.

Hasta la fecha, la mayor parte de las intervenciones se han centrado en la mejora de las conductas de automanejo de la hipertensión, como la automonitorización de la PA, los cambios del estilo de vida (por ejemplo, conducta alimentaria, hábitos de ejercicio y abstinencia o moderación en el consumo de alcohol), la mejora de la adherencia a las medicaciones (tabla 3) y la toma de decisiones médicas compartidas (es decir, que los pacientes desempeñen un papel activo en las decisiones sobre el control de la hipertensión, junto con los clínicos). Estas conductas son la piedra angular de la asistencia recomendada para la hipertensión y se han asociado a mejoras sustanciales del control de la hipertensión en los pacientes tratados (11, 84, 86, 123-127). Sin embargo, hay pocas intervenciones que tengan efectos a múltiples niveles en el sistema: pacientes, clínicos, organizaciones de asistencia sanitaria y comunidades. Así pues, cuando se aplican en un contexto de práctica clínica real, las intervenciones pueden fracasar en última instancia si: no están bien adaptadas a la organización en la que deben usarse, los clínicos no avalan la intervención, los pacientes y sus familias no participan activamente, o las comunidades en las que viven los pacientes plantean tantas dificultades para la aplicación satisfactoria de las intervenciones que los pacientes no son capaces de mantener una adherencia a ellas uniforme a lo largo del tiempo.

EL MODELO DE ASISTENCIA CRÓNICA. Las estrategias para superar las barreras existentes a nivel del sistema de salud, el médico, el paciente y la comunidad (128, 129) pueden contemplarse en el contexto del modelo de asistencia crónica (MAC). El MAC se desarrolló como un marco de referencia para rediseñar la asistencia sanitaria y abordar las deficiencias existentes en la asistencia de trastornos crónicos como la hipertensión. Sus 6 dominios son el apoyo a la decisión, el apoyo al automanejo, el diseño de la aplicación, los sistemas de información, los recursos de la comunidad y los sistemas de asistencia sanitaria (figura 2). Se ha demostrado que la optimización e integración de esos dominios conduce a unos pacientes activos, unos equipos de asistencia sanitaria sensibles, una mejora de los servicios y los resultados de los tratamientos y una relación coste-efectividad favorable (130-136). El MAC realza el papel de los pacientes con hipertensión como principales cuidadores de sí mismos, y subraya la importancia de los prestadores de asistencia sanitaria, la familia y la comunidad por lo que respecta a su apoyo al automanejo (130, 137). En efecto, los pacientes se encuentran en el centro del modelo de asistencia, y los prestadores de asistencia, la familia y la

FIGURA 2 Representación esquemática del MAC, incluidas las intervenciones a múltiples niveles para prevenir y controlar la hipertensión



comunidad interaccionan de diferentes formas para influir en las decisiones de salud y respaldarlas. La asistencia colaborativa puede clasificarse como: 1) definición colaborativa de los problemas; 2) fijación de objetivos, planificación y planes de actuación; 3) un espectro continuo de capacitación para el automanejo y servicios de apoyo; y 4) un seguimiento activo y sostenido (130-138). Este modelo de asistencia reconoce una colaboración entre el paciente, el prestador de la asistencia y el equipo de asistencia, cada uno de los cuales con su propio conocimiento experto del manejo de la salud de la persona y poniendo en común su participación en el proceso de toma de decisiones. Esta colaboración entre pacientes y profesional de la salud es importante para respaldar el manejo del paciente de su propia hipertensión en múltiples visitas y ajustes del plan de tratamiento, con el objetivo de alcanzar una asistencia óptima.

ASISTENCIA EN EQUIPO. La asistencia en equipo incorpora un equipo multidisciplinario, centrado en el paciente, para optimizar la calidad de la asistencia de la hipertensión e incluye al paciente, el clínico de atención primaria y otros profesionales, como enfermeras, farmacéuticos, ayudantes médicos, dietistas, asistentes sociales y trabajadores de salud de la comunidad, cada uno con unas responsabilidades previamente definidas en la asistencia (11). Estos profesionales complementan la acción del clínico de atención primaria al prestar apoyo al proceso y compartir las responsabilidades de la asistencia de la hipertensión. Cuando el prestador de atención primaria puede delegar cuestiones rutinarias en el equipo, dispone de más tiempo para abordar problemas de la asistencia complejos y cruciales. En una reciente revisión sistemática y metanálisis de 100 ensayos aleatorizados, se determinó que la asistencia en equipo, que comporta un ajuste de la medicación por médicos o profesionales no médicos, es muy eficaz en comparación con otras estrategias de aplicación para el control de la PA en pacientes hipertensos (84).

COMUNIDAD INVOLUCRADA. Más allá de los límites del individuo y del sistema de salud, la comunidad es un colaborador importante y un elemento crucial de la intervención para alcanzar los objetivos y resultados de salud. La colaboración con grupos de la comunidad, como las organizaciones cívicas, filantrópicas, religiosas y de jubilados, proporciona una orientación enfocada localmente a las necesidades de salud de poblaciones diversas. La probabilidad de éxito aumenta a medida que las estrategias de intervención van siendo más capaces de abordar la diversidad de factores raciales, étnicos, culturales, lingüísticos, religiosos y sociales que intervienen en la prestación de los servicios médicos. Las organizaciones de servicios a la comunidad pueden promover la prevención de la hipertensión al aportar mensajes de

educación sanitaria que sean sensibles a las características culturales y servicios de apoyo al estilo de vida, y al establecer programas de *screening* y de derivación para los factores de riesgo de ECV (139).

POLÍTICA ASISTENCIAL. Las decisiones políticas desempeñan un papel importante al considerar los posibles niveles a los que pueden aplicarse intervenciones para la hipertensión. El conocimiento de las políticas en vigor respecto al reembolso es esencial para asegurar la aplicación de cualquier programa eficaz. Por ejemplo, los *Centers for Medicare & Medicaid Services* tienen un objetivo de vincular en 2018 el 50% del pago por servicio al pago alternativo y modelos de asistencia de base poblacional como las organizaciones de asistencia y las evidencias médicas centradas en los pacientes. Estos cambios afectarán al manejo de la hipertensión. Existen evidencias claras que sugieren que la asistencia coordinada y en equipo, con una toma de decisiones compartida, mejora los resultados y reduce los costes, en especial en cuanto a la hipertensión (140, 141).

EJEMPLOS DE INTERVENCIONES A MÚLTIPLES NIVELES PARA LA HIPERTENSIÓN. El estudio *Heart Health Lenoir Study* fue una intervención de mejora de la calidad a múltiples niveles, destinada a mejorar el control de la PA en pacientes atendidos en consultas rurales de atención primaria del este de Carolina del Norte. Los resultados sugieren que la intervención a múltiples niveles basada en la práctica clínica, que se diseñó con el empleo de los principios de competencia en salud, puede ser útil para reducir la PAS hasta 2 años en pacientes con una competencia en salud baja o más alta (142).

En otro estudio reciente se examinó una intervención de control de la PA no tradicional, a múltiples niveles, en la que la promoción de la salud realizada por barberos se vinculó con el tratamiento farmacológico por parte de farmacéuticos, y se evaluó la eficacia resultante mediante un ensayo de aleatorización por grupos (143). A los 6 meses, la media de reducción de la PAS fue 21,6 mm Hg mayor en el grupo de intervención que en el grupo control (intervalo de confianza del 95%: 14,7 a 28,4 mm Hg; $p < 0,001$).

Además, cada vez hay más trabajos que muestran las repercusiones de las intervenciones lideradas por trabajadores de la salud de la comunidad, y ello constituye un enfoque que puede ser más accesible y sostenible en los entornos de bajos ingresos (144). En 1 estudio, los pacientes con bajos ingresos de Argentina que tenían una hipertensión no controlada y participaron en una intervención de múltiples componentes liderada por un trabajador de la salud de la comunidad, presentaron una reducción de la PAS/PAD superior, a lo largo de 18 meses, a la de los pacientes en los que se utilizó la asistencia habitual (145).

SALUD CONECTADA PARA EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN

La mejora de las conductas de manejo de la hipertensión de los pacientes y la adherencia a la medicación, aunque tienen una importancia crucial, pueden ser complejas y laboriosas. En el contexto habitual de atención primaria, las limitaciones de tiempo, las diversas demandas simultáneas y la carga que suponen las comorbilidades, junto con los mecanismos de seguimiento insuficiente, constituyen obstáculos para un control eficaz de los factores de riesgo como la hipertensión. Sin embargo, hay muchos aspectos de la hipertensión que no requieren una exploración física, y la PA puede determinarse en el domicilio, por lo que gran parte de la asistencia de la hipertensión podría realizarse fuera de los límites tradicionales del consultorio clínico.

Los avances en las tecnologías de la información de la salud, incluidas las historias clínicas electrónicas y las comunicaciones de alta velocidad, brindan nuevas oportunidades para mejorar la asistencia de los trastornos crónicos, incluida la hipertensión. Además, los objetivos *Crossing the Quality Chasm* del *Institute of Medicine* (146) para la aplicación de una asistencia sanitaria moderna, sugieren que los pacientes deben “recibir asistencia cuando la necesitan y en múltiples formas, deben tener un acceso sin restricciones a su propia información médica, y debe existir una colaboración activa y un intercambio de información entre los clínicos”.

TELEMEDICINA. Entendemos por telemedicina las comunicaciones interactivas que pueden ser tan sencillas como una asistencia telefónica o las tecnologías digitales y de vídeos interactivos, que permiten la comunicación directa entre los pacientes y su equipo de asistencia desde un lugar remoto. Los sistemas de respuesta de voz interactivos automáticos emplean tecnología informática para telefonar a los pacientes, obtener datos y aplicar intervenciones individualizadas en función de las respuestas de los pacientes. La telemedicina o la monitorización remota en el domicilio del paciente han aportado una solución plausible para la mejora de la asistencia médica ambulatoria. Sin embargo, los modelos actuales de reembolso no fomentan estas intervenciones de atención primaria en persona y a distancia.

INTERVENCIONES TELEFÓNICAS. Las visitas en la consulta del médico suelen centrarse en el manejo de los síntomas, y dejan poco tiempo para un manejo detallado de los factores de riesgo. Una intervención aplicada en el domicilio del paciente puede ser más eficaz por lo que respecta a los enfoques de asistencia de salud no centrados en los síntomas. Se ha demostrado que el contacto telefónico es eficaz para modificar múltiples conductas de los pacientes (147-150). Además, las intervenciones

telefónicas permiten aumentar el número de pacientes contactados y esas intervenciones pueden resultar más cómodas y adecuadas que las intervenciones aplicadas personalmente en la consulta (151). Las intervenciones telefónicas pueden mejorar la relación coste-efectividad ya que se asocian a costes de intervención y frecuencias de visitas inferiores. Los clínicos pueden realizar un seguimiento de un grupo mucho mayor de pacientes entre los que distribuir los costes de intervención en comparación con lo que puede hacerse en una intervención en la consulta (152). Así pues, el uso del teléfono para aplicar la intervención permite una interacción personal individualizada a un coste mínimo y sin los obstáculos de tiempo y traslado que se asocian a los programas aplicados en persona. Esta interacción personal permite adaptarla y ajustarla a las inquietudes, objetivos de salud y los obstáculos específicos para alcanzarlos que se dan en ese momento en los participantes.

INTERVENCIONES DE SALUD MEDIANTE TELÉFONOS MÓVILES. Se han recomendado las intervenciones de salud mediante teléfonos móviles, como las aplicaciones para teléfonos inteligentes (*apps*) como estrategias prometedoras para facilitar el automanejo de la hipertensión (153, 154). Estos instrumentos tienen la posibilidad de abordar la falta de adherencia mediante recordatorios para la toma de medicación y la renovación de las prescripciones, así como de realizar el seguimiento de resultados biomédicos, proporcionar educación sanitaria y facilitar las interacciones sociales que proporcionan apoyo y motivación (155). Entre 2012 y 2015, hubo un aumento del 515% en las aplicaciones para la adherencia que podían descargarse (156), y se calcula que hay 107 aplicaciones distintas que han sido evaluadas para la

TABLA 4 Cuestiones pendientes y necesidades de investigación

¿Cuáles son los métodos óptimos de medición de la PA que alcanzan un equilibrio entre exactitud y aceptabilidad?
¿Cuáles son los métodos más eficaces para involucrar a los pacientes y al público en la modificación beneficiosa del estilo de vida para reducir la PA?
¿Cuáles son los umbrales óptimos para el tratamiento de la PA y los objetivos que maximizan el beneficio en cuanto a las ECV al tiempo que reducen al mínimo los efectos nocivos?
¿Cuál es el abordaje óptimo del manejo de la “HT de bata blanca” y la HT enmascarada?
¿Cuál es la mejor forma de detectar y revertir una falta de adherencia a la medicación antihipertensiva?
¿De qué forma podemos incorporar de modo satisfactorio las tecnologías de información de la salud en la asistencia ordinaria para la HT?
¿Cuál es la forma en la que podemos utilizar con mayor efectividad, como comunidad médica, el MAC en la asistencia de la HT?
¿De qué forma podemos alentar, promover y respaldar, como sociedad, la involucración de la comunidad en el control de la HT con una colaboración de los sistemas sanitarios, los clínicos, los pacientes y el público?

MAC = modelo de asistencia crónica; ECV = enfermedad cardiovascular; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

hipertensión (157). Sin embargo, es necesaria una evaluación rigurosa de estas tecnologías, como indica un reciente estudio en pacientes con una hipertensión mal controlada en el que los pacientes a los que se asignó aleatoriamente el uso aislado de una aplicación de teléfono móvil presentaron una pequeña mejora de la adherencia a la medicación autonotificada, pero no se observaron cambios de la PAS a las 12 semanas de seguimiento en comparación con los sujetos de control (158).

ASESORAMIENTO/MONITORIZACIÓN DEL ESTILO DE VIDA. A los clínicos les sería útil también una ayuda en otros ámbitos, como las recomendaciones de asesoramiento y monitorización del cambio del estilo de vida. Esto puede conseguirse mediante la designación de un líder en la práctica clínica respecto al cambio del estilo de vida que conozca suficientemente las técnicas de cambio de conducta para que resulte eficaz en el asesoramiento de los pacientes. Los cambios de políticas para proporcionar apoyo económico a estas iniciativas permitirían mejorar en gran manera la posibilidad de que los pacientes mejoren su estilo de vida y reducir la carga de los médicos con mucho trabajo.

RESUMEN

Se han realizado progresos notables en el conocimiento de la PA como factor de riesgo para las ECV y en el desarrollo de enfoques óptimos para la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Faltan por responder im-

portantes preguntas clínicas, sociales y de investigación (tabla 4), que requerirán más y mejor evidencia obtenida en la investigación. Además de la importancia de la exactitud en la determinación de la PA, la asistencia en equipo con una toma de decisión compartida, la optimización de la adherencia con el empleo de medicaciones de posología una vez al día y combinaciones a dosis fijas cuando sea posible, el fomento de estrategias de estilo de vida que se ha demostrado que son eficaces para reducir la PA, el uso activo de historias clínicas electrónicas y estrategias de telemedicina, y el empleo de medidas del rendimiento como componente de las iniciativas de mejora de la calidad y los incentivos económicos pueden mejorar el manejo de la hipertensión y el control de su frecuencia. Puede alcanzarse una optimización de la prevención, identificación y asistencia para la PA alta, pero para ello se parte del supuesto de que puede medirse la PA con mayor exactitud, de que se produce un desplazamiento progresivo hacia la asistencia en equipo y el uso de otras estrategias que se sabe que mejoran el control de la PA, y de que se aplique considerablemente la capacidad de ayudar a los pacientes a adoptar un estilo de vida más saludable.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert M. Carey, P.O. Box 801414, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia 22908-1414. Correo electrónico: rmc4c@virginia.edu. Twitter: @uvahealthnews, @UABNews, @HaydenBosworth.

BIBLIOGRAFÍA

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017;317:165–82.
- GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2016;390:1345–422.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844–50.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–8.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923–8.
- Hwang S, Jayadevappa R, Zee J, et al. Concordance between clinical diagnosis and Medicare claims of depression among older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:726–34.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [Published correction appears in *Lancet* 2003;361: 1060]. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899–911.
- Lawes CMM, Rodgers A, Bennett DA, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–16.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441–50.
- 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:e127–248.
- Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation* 2018; 137:109–18.
- Bochud M, Bovet P, Elston RC, et al. High heritability of ambulatory blood pressure in families of East African descent. *Hypertension* 2005; 45:445–50.
- Havlik RJ, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. Blood pressure aggregation in families. *Am J Epidemiol* 1979;110: 304–12.
- Hottenga JJ, Boomsma DI, Kupper N, et al. Heritability and stability of resting blood pressure. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:499–508.
- Kupper N, Willemsen G, Riese H, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension* 2005;45:80–5.
- Snieder H, Harshfield GA, Treiber FA. Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European-American youth. *Hypertension* 2003;41:1196–201.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10: 241–51.

19. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015;116:937-59.
20. Dominiczak AF, Kuo D. Hypertension: update 2017. *Hypertension* 2017;69:3-4.
21. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-56.
22. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet* 2016;48:1171-84.
23. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Transancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2016;48:1151-61.
24. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:1193-8.
25. Kato N, Loh M, Takeuchi F, et al. Transancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet* 2015;47:1282-93.
26. Lane M, Robker RL, Robertson SA. Parenting from before conception. *Science* 2014;345:756-60.
27. Ineke Neutel C, Campbell NRC. Changes in life-style after hypertension diagnosis in Canada. *Can J Cardiol* 2008;24:199-204.
28. Hinderliter AL, Sherwood A, Craighead LW, et al. The long-term effects of lifestyle change on blood pressure: one-year follow-up of the ENCORE study. *Am J Hypertens* 2014;27:734-41.
29. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al., for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
30. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al., for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
31. Juraschek SP, Miller ER III, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2841-8.
32. Van Horn L, Carson JAS, Appel LJ, et al., for the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: a scientific statement from the American Heart Association [Published correction appears in: *Circulation* 2016;134:e534]. *Circulation* 2016;134:e505-29.
33. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Sodium intake and cardiovascular health. *Circ Res* 2015;116:1046-57.
34. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation* 2012;126:2880-9.
35. Klag MJ, He J, Coresh J, et al. The contribution of urinary cations to the blood pressure differences associated with migration. *Am J Epidemiol* 1995;142:295-303.
36. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-28.
37. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al., for the PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014;371:601-11.
38. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al., for the Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996;312:1249-53.
39. Takase H, Sugiura T, Kimura G, Ohte N, Dohi Y. Dietary sodium consumption predicts future blood pressure and incident hypertension in the Japanese normotensive general population. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001959.
40. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications [Published correction appears in: *Am J Clin Nutr* 1997;66:1297]. *Am J Clin Nutr* 1997;65:626S-42S.
41. Jackson SL, Cogswell ME, Zhao L, et al. Association between urinary sodium and potassium excretion and blood pressure among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Circulation* 2018;137:237-46.
42. Institute of Medicine (US) Committee on Strategies to Reduce Sodium Intake. In: Henney JETC, Boon CS, editors. *Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States*. Washington, DC: National Academies Press, 2010.
43. Draft Guidance for Industry: Voluntary Sodium Reduction Goals: Target Mean and Upper Bound Concentrations for Sodium in Commercially Processed, Packaged, and Prepared Foods. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, June 2016. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocuments/RegulatoryInformation/UCM503798.pdf>. Accessed July 9, 2018.
44. Harnack LJ, Cogswell ME, Shikany JM, et al. Sources of sodium in US adults from 3 geographic regions. *Circulation* 2017;135:1775-83.
45. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-9.
46. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32.
47. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471-80.
48. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccino FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and metaanalyses. *BMJ* 2013;346:f1326.
49. Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;230:127-35.
50. Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2017;12:e0174967.
51. Brancati FL, Appel LJ, Seidler AJ, Whelton PK. Effect of potassium supplementation on blood pressure in African Americans on a low-potassium diet. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;156:61-7.
52. Vinceti M, Filippini T, Crippa A, de Sesmaisons A, Wise LA, Orsini N. Meta-analysis of potassium intake and the risk of stroke. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004210.
53. Huai P, Xun H, Reilly KH, Wang Y, Ma W, Xi B. Physical activity and risk of hypertension: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2013;62:1021-6.
54. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med* 1999;131:21-6.
55. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:653-8.
56. Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *JAMA* 1991;266:2098-104.
57. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993;11:223-9.
58. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
59. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Khorshidi M, Shab-Bidar S. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. *Obes Rev* 2018;19:654-67.
60. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation* 2014;130:1692-9.
61. Saydah S, Bullard KM, Cheng Y, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:1888-95.
62. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens* 1999;12:1175-80.
63. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al., for the Trials of Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in

blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.

64. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116:991-1006.

65. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364-76.

66. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, et al., for the American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, and Stroke Council. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:873-98.

67. Rodriguez F, Ferdinand KC. Hypertension in minority populations: new guidelines and emerging concepts. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:145-53.

68. Howard G, Lackland DT, Kleindorfer DO, et al. Racial differences in the impact of elevated systolic blood pressure on stroke risk. *JAMA Intern Med* 2013;173:46-51.

69. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.

70. Howard G, Prineas R, Moy C, et al. Racial and geographic differences in awareness, treatment, and control of hypertension: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Stroke* 2006;37:1171-8.

71. Keita AD, Judd SE, Howard VJ, Carson AP, Ard JD, Fernandez JR. Associations of neighborhood area level deprivation with the metabolic syndrome and inflammation among middle- and older-age adults. *BMC Public Health* 2014;14:1319.

72. Kershaw KN, Diez Roux AV, Carnethon M, et al. Geographic variation in hypertension prevalence among blacks and whites: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2010;23:46-53.

73. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.

74. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al., for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.

75. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford, UK: Oxford University Press, 1992.

76. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:484-91.

77. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701-9.

78. Tajue GS, Booth JN III, Colantonio LD, et al. Incident cardiovascular disease among adults with

blood pressure <140/90 mm Hg. *Circulation* 2017;136:798-812.

79. Farley TA, Dalal MA, Mostashari F, Frieden TR. Deaths preventable in the U.S. by improvements in use of clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2010;38:600-9.

80. Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012;30:1894-8.

81. Frieden TR, Berwick DM. The "Million Hearts" initiative—preventing heart attacks and strokes. *N Engl J Med* 2011;365:e27.

82. American Heart Association, American Medical Association. Target: BP. BP guideline. Top 5 takeaways for your practice. 2016. Available at: <https://targetbp.org/guidelines17/>. Accessed July 9, 2018.

83. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 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;71:2176-98.

84. Mills KT, Obst KM, Shen W, et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;168:110-20.

85. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Metaanalysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010;42:371-86.

86. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:174-80.

87. Paré G, Jaana M, Sicotte C. Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: the evidence base. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:269-77.

88. Bosworth HB, Powers BJ, Olsen MK, et al. Home blood pressure management and improved blood pressure control: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1173-80.

89. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312: 799-808.

90. Siu AL, for the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;163: 778-86.

91. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192-204.

92. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-20.

93. Muntner P, Booth JN III, Shimbo D, Schwartz JE. Is white-coat hypertension associated with increased cardiovascular and mortality risk? *J Hypertens* 2016;34:1655-8.

94. Booth JN III, Diaz KM, Seals SR, et al. Masked hypertension and cardiovascular disease events in a prospective cohort of blacks: the Jackson Heart Study. *Hypertension* 2016;68:501-10.

95. Palla M, Saber H, Konda S, Briassoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and metaanalysis. *Integr Blood Press Control* 2018;11:11-24.

96. Kronish IM, Kent S, Moise N, et al. Barriers to conducting ambulatory and home blood pressure monitoring during hypertension screening in the United States. *J Am Soc Hypertens* 2017;11: 573-80.

97. Paulose-Ram R, Gu Q, Kit B. Characteristics of U.S. adults with hypertension who are unaware of their hypertension, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2017;278:1-8.

98. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60-9.

99. Egan BM, Li J, Small J, Nietert PJ, Sinopoli A. The growing gap in hypertension control between insured and uninsured adults: National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2010. *Hypertension* 2014;64:997-1004.

100. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441-50.

101. Lopez L, Cook EF, Horng MS, Hicks LS. Lifestyle modification counseling for hypertensive patients: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens* 2009;22:325-31.

102. Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension* 2017;70:736-42.

103. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief* 2013;133:1-8.

104. Dinkler JM, Sugar CA, Escarce JJ, Ong MK, Mangione CM. Does age matter? Association between usual source of care and hypertension control in the US population: data from NHANES 2007-2012. *Am J Hypertens* 2016;29:934-40.

105. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am* 2017;101:229-45.

106. Tajue GS, Kent ST, Kronish IM, et al. Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among Medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012. *Hypertension* 2016;68:565-75.

107. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:296-300.

108. Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, Morisky DE, Webber LS. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults. *Med Clin North Am* 2009;93:753-69.
109. Krousel-Wood M, Islam T, Muntner P, et al. Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO. *Ann Behav Med* 2010;40:248-57.
110. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011;58: 804-10.
111. Mu L, Mukamal KJ. Treatment intensification for hypertension in US ambulatory medical care. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004188.
112. Josiah Willock R, Miller JB, Mohyi M, Abuzaanona A, Muminovic M, Levy PD. Therapeutic inertia and treatment intensification. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:4.
113. Levy PD, Willock RJ, Burla M, et al. Total anti-hypertensive therapeutic intensity score and its relationship to blood pressure reduction. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:906-16.
114. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:267-76.
115. Holland N, Segraves D, Nnadi VO, Belletti DA, Wogen J, Arcona S. Identifying barriers to hypertension care: implications for quality improvement initiatives. *Dis Manag* 2008;11:71-7.
116. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
117. Mancia G, Parati G, Bilo G, Choi J, Kilama MO, Ruilope LM. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens* 2011;29:600-9.
118. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59: 1124-31.
119. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, MacDonald TM. Amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312-20.
120. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1230-8.
121. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013; 310:699-705.
122. Fletcher RD, Amdur RL, Kolodner R, et al. Blood pressure control among US veterans: a large multiyear analysis of blood pressure data from the Veterans Administration health data repository. *Circulation* 2012;125:2462-8.
123. Wright JT Jr., Probstfield JL, Cushman WC, et al., for the ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009;169:832-42.
124. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164: 289-98.
125. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al., for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
126. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52: 1-9.
127. Schoenthaler A, Chaplin WF, Allegrante JP, et al. Provider communication effects medication adherence in hypertensive African Americans. *Patient Educ Couns* 2009;75:185-91.
128. He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH, Whelton PK. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002;162: 1051-8.
129. Ogedosu T, Schoenthaler A, Vieira DL, Agyemang C, Ogedegbe G. Overcoming barriers to hypertension control in African Americans. *Cleve Clin J Med* 2012;79:46-56.
130. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002;288:1775-9.
131. McCulloch DK, Price MJ, Hindmarsh M, Wagner EH. A population-based approach to diabetes management in a primary care setting: early results and lessons learned. *Eff Clin Pract* 1998;1: 12-22.
132. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998;1:2-4.
133. Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. *BMJ* 2000;320: 569-72.
134. Wagner EH, Glasgow RE, Davis C, et al. Quality improvement in chronic illness care: a collaborative approach. *Jt Comm J Qual Improv* 2001;27:63-80.
135. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511-44.
136. Coleman EA, Grothaus LC, Sandhu N, Wagner EH. Chronic care clinics: a randomized controlled trial of a new model of primary care for frail older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 775-83.
137. Scisney-Matlock M, Bosworth HB, Giger JN, et al. Strategies for implementing and sustaining therapeutic lifestyle changes as part of hypertension management in African Americans. *Postgrad Med* 2009;121:147-59.
138. Grumbach K, Bodenheimer T. Can health care teams improve primary care practice? *JAMA* 2004; 291:1246-51.
139. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Heart Lung, and Blood Institute, 2004.
140. David G, Gunnarsson C, Saynisch PA, Chawla R, Nigam S. Do patient-centered medical homes reduce emergency department visits? *Health Serv Res* 2015;50:418-39.
141. Jacob V, Chattopadhyay SK, Thota AB, et al. Economics of team-based care in controlling blood pressure: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2015;49:772-83.
142. Halladay JR, Donahue KE, Cené CW, et al. The association of health literacy and blood pressure reduction in a cohort of patients with hypertension: the Heart Healthy Lenoir trial. *Patient Educ Couns* 2017;100:542-9.
143. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med* 2018;378: 1291-301.
144. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3: e000718.
145. He J, Irazola V, Mills KT, et al., for the HCPIA Investigators. Effect of a community health worker-led multicomponent intervention on blood pressure control in low-income patients in Argentina: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1016-25.
146. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academies Press, 2001.
147. Bosworth HB, Olsen MK, Gentry P, et al. Nurse administered telephone intervention for blood pressure control: a patient-tailored multifactorial intervention. *Patient Educ Couns* 2005; 57:5-14.
148. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996;9:285-92.
149. Pinto BM, Friedman R, Marcus BH, Kelley H, Tennstedt S, Gillman MW. Effects of a computer-based, telephone-counseling system on physical activity. *Am J Prev Med* 2002;23:113-20.
150. Resnicow K, Jackson A, Wang T, et al. A motivational interviewing intervention to increase fruit and vegetable intake through Black churches: results of the Eat for Life trial. *Am J Public Health* 2001;91:1686-93.
151. Friedman RH. Automated telephone conversations to assess health behavior and deliver behavioral interventions. *J Med Syst* 1998;22: 95-102.

- 152.** Melnyk SD, Zullig LL, McCant F, et al. Telemedicine cardiovascular risk reduction in Veterans. *Am Heart J* 2013;165:501-8.
- 153.** Rehman H, Kamal AK, Morris PB, Sayani S, Merchant AT, Virani SS. Mobile health (mHealth) technology for the management of hypertension and hyperlipidemia: slow start but loads of potential. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:12.
- 154.** Buis LR, Artinian NT, Schwiebert L, Yarandi H, Levy PD. Text messaging to improve hypertension medication adherence in African Americans: BPMED Intervention Development and Study Protocol. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e1.
- 155.** Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, Gubbins PO, Martin BC. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2013;53:172-81.
- 156.** Dayer LE, Shilling R, Van Valkenburg M, et al. Assessing the medication adherence app marketplace from the health professional and consumer vantage points. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5:e45.
- 157.** Kumar N, Khunger M, Gupta A, Garg N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:130-6.
- 158.** Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedISAFE-BP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:802-9.

PALABRAS CLAVE fármacos antihipertensivos, sodio de la dieta, ejercicio, estilo de vida, adherencia a la medicación, telemedicina

COMENTARIO EDITORIAL

Prevención y control de la hipertensión

Xavier García-Moll, MD

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes, identificado hace décadas con tratamiento razonablemente eficaz también desde entonces. Todos los médicos han recibido formación sobre su diagnóstico, identificación y tratamiento. Se han realizado sucesivas guías de práctica clínica, en las que se han ido incorporando todas las novedades en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento. Y en este punto es donde se empiezan a detectar deficiencias, ya que no todos nos podemos poner al día sobre todas las patologías, hay diversidad de guías, con diferentes definiciones, diferentes formas de medir, y diferentes recomendaciones de tratamientos. Todo ello hace que en la actualidad la prevención, diagnóstico, tratamiento y mantenimiento del tratamiento de la hipertensión arterial todavía sean susceptibles de amplias mejorías. A pesar de su relevancia, existen discrepancias importantes en cuanto a las políticas socio-sanitarias para su prevención, a las políticas de detección, a la metodología para su diagnóstico, e incluso a su definición, lo que condiciona su diagnóstico y su prevalencia. Además un factor que se suele pasar por alto es la adherencia a dicho tratamiento. El artículo de Carey et al pone de manifiesto todas estas limitaciones, pero también propone soluciones (1).

Un concepto que se está repitiendo cada vez más es el de la multidisciplinariedad, fundamental para poder abordar los diferentes aspectos de la patología, y naturalmente la implicación del paciente en todo el proceso. Sin embargo, precisamente las unidades de Hipertensión arterial en los centros hospitalarios o de Atención Primaria de nuestro país siempre han tendido a ser multidisciplinarias, con al menos una especialidad médica junto con enfermería. Y los resultados siguen siendo mejorables. Por tanto, además de la multidisciplinariedad se necesitan otros ámbitos de actuación para mejorar el control de este factor de riesgo. Las recomendaciones del artículo son básicamente dirigidas a los Estados Unidos y su sistema de salud, como se puede ver en la figura central. Sin embargo se proponen una serie de temas muy relevantes a lo largo del artículo. Se sugieren una serie de puntos para mejorar la identificación, medición y tratamiento de la hipertensión arterial.

A nivel de sistemas sanitarios se puede actuar de diferentes formas: activando/incentivando la detección de la HTA; en países como Gran Bretaña se ha observado que cuando se remunera a los médicos en función al buen grado de detección y control de los factores de riesgo más que al número de consultas realizadas mejora el grado de control. Por otro lado, realizar políticas de restricción de contenido en sal en los alimentos (en la elaboración de alimentos procesados, en lugares de trabajo o en restaurantes), también ha mejorado las cifras (2), como se ha apreciado en ciudades como Nueva York y se ha calculado en modelos informáticos (3). De hecho éste es un ámbito en que se debe investigar para elucidar el grado de reducción de la cantidad de sal en la dieta para conseguir efectos sobre mortalidad cardiovascular.

Respecto los objetivos de presión arterial, todavía se dispone de relativamente pocos datos en pacientes con edades en los dos extremos (jóvenes y adultos de edades muy avanzadas, especialmente en aquellos con fragilidad), y tampoco se conoce con profundidad los niveles de presión óptimos en pacientes con diabetes, insuficiencia renal, post-ictus) o por grupos étnicos. Además, las últimas guías americanas para el manejo de la hipertensión arterial han modificado de forma relevante el umbral para clasificar a alguien como hipertenso y por tanto tributario de tratamiento (4), en las que prácticamente se debería "medicalizar" más de un 40% de la población americana, cifras de las que se han desmarcado las guías de la Sociedad Europea de Cardiología conjuntas con la Sociedad Europea de Hipertensión arterial (5).

Otra cuestión muy relevante que está adquiriendo protagonismo progresivamente es la adherencia y persistencia al tratamiento. Se empezó a tener en cuenta la adherencia hace ya más de una década (6).

El primer problema es pensar en que la adherencia al tratamiento es un problema prevalente y muy relevante. Se calcula que hasta un 11% de las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo en Europa son consecuencia de una mala adherencia al tratamiento (7). El segundo problema, medirla; y el tercero, mejorarla. Es fundamental conseguir una buena adherencia para el tratamiento de una patología crónica, que suele ser poco sintomática, porque requiere una larga duración de una terapia que

puede ocasionar efectos secundarios. Cuestiones tan sencillas como indicar fármacos con una posología cada 24 horas, en combinación si fuera necesario, facilitaría la adherencia al tratamiento, aunque no existan datos fehacientes como para poder afirmar este extremo (faltan estudios sobre el impacto de una estrategia basada en una pastilla comparada con otra estrategia con varias pastillas sobre la adherencia al tratamiento y sus consecuencias con el control de la presión arterial y la eventual modificación pronóstica). Sin embargo, esta cuestión a veces colisiona con políticas generales de tratamiento de entidades gubernamentales, que penalizan las combinaciones.

Una de las opciones que se proponen es la telemedicina, ya sea para facilitar el contacto con los proveedores

de salud, o para poder monitorizar las cifras de presión, o el desarrollo de *apps* (con todas sus limitaciones: falta de validación, falta de adherencia a la propia aplicación, etc.). Es todavía un ámbito atractivo pero controvertido, porque no se tienen demasiados resultados sobre el beneficio real de su uso ni de su coste-efectividad. Y además, cuando tengamos las técnicas adecuadas de telemedicina deberemos elaborar estrategias para implementarlas en la práctica clínica habitual (8).

Como conclusión del artículo se puede desprender que a pesar de la enorme abundancia de datos existen numerosas zonas grises en el manejo de la hipertensión arterial, a nivel poblacional, metodológico y de tratamiento. Se lleva mucho camino hecho, pero afortunadamente todavía queda un largo trecho por mejorar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension. JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol 2018; 72:1278-93
2. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al., for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002;288:1882-8
3. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N Engl J Med 2010;362:590-9
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, 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:e127-248
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Eur Heart J 2018;39:3021-3104
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. New Engl J Med 2005;353:487-97
7. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. Eur Heart J 2015;35:3267-76
8. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. JAMA 2014;312:799-808

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Eventos clínicos en pacientes con fibrilación auricular y un control de anticoagulación apropiado



Anders Nissen Bonde, MD,^a Laila Staerk, MD,^a Christina J-Y. Lee, MD,^{a,b} Naja Emborg Vinding, MB,^c Casper N. Bang, MD, PhD,^{d,e} Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc,^{a,b} Gunnar Gislason, MD, PhD,^{a,e} Gregory Y.H. Lip, MD,^{f,g,*} Jonas Bjerring Olesen, MD, PhD^{a,*}

RESUMEN

ANTECEDENTES En los pacientes con fibrilación auricular (FA) que están en tratamiento con un antagonista de vitamina K (AVK) y muestran un tiempo de permanencia en el rango terapéutico (TRT) $\geq 70\%$ no se recomienda según las guías el cambio a un anticoagulante oral directo.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar el TRT futuro y el riesgo de ictus/tromboembolismo y de hemorragia mayor en los pacientes con FA tratados con AVK que tienen un TRT $\geq 70\%$.

MÉTODOS Los autores utilizaron los datos de registros nacionales de Dinamarca para identificar a los pacientes con FA tratados con AVK en el periodo de 1997 a 2011 en los que se dispuso de valores de la ratio normalizada internacional. Los pacientes fueron incluidos en el estudio 6 meses después del inicio del tratamiento con AVK, se dividieron según el TRT y fueron objeto de un seguimiento durante 12 meses tras la inclusión. Se estimaron los valores de *hazard ratio* (HR) con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox. El TRT se examinó como variable determinada en la situación inicial y como covariable dependiente del tiempo en los modelos de Cox.

RESULTADOS De los 4772 pacientes con FA incluidos que continuaban con el tratamiento de AVK a los 6 meses del inicio, 1691 (35,4%) presentaron un TRT $\geq 70\%$ y 3081 (65,6%) un TRT $< 70\%$. De los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ que continuaban en tratamiento a los 12 meses de la inclusión, tan solo 513 (55,7%) continuaban presentando un TRT $\geq 70\%$. En comparación con el TRT previo $\geq 70\%$, el TRT previo $< 70\%$ no se asoció a un mayor riesgo de ictus/tromboembolismo (HR: 1,14, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,77 a 1,70) ni con la hemorragia mayor (HR: 1,12; IC del 95%: 0,84 a 1,49). Al estimar el TRT en función del tiempo durante el seguimiento, los autores observaron que un TRT $< 70\%$ se asociaba a un aumento del riesgo de ictus/tromboembolismo (HR: 1,91; IC del 95%: 1,30 a 2,82) y de hemorragia mayor (HR: 1,34; IC del 95%: 1,02 a 1,76).

CONCLUSIONES De los pacientes con FA tratados con AVK, casi la mitad con un TRT previo $\geq 70\%$ presentaron un TRT $< 70\%$ durante el seguimiento de un año. Un TRT previo $\geq 70\%$ tuvo de por sí un valor pronóstico a largo plazo limitado. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1357-65) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



^aCopenhagen University Hospital Herlev and Gentofte, Hellerup, Dinamarca; ^bDepartment of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg University Hospital, Aalborg, Dinamarca; ^cCopenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca; ^dDepartment of Cardiology, Zealand University Hospital Roskilde, Roskilde, Dinamarca; ^eDepartment of Cardiovascular Epidemiology and Research, The Danish Heart Foundation, Copenhagen, Dinamarca; ^fInstitute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido; and the ^gAalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca. *Los Drs. Lip y Olesen contribuyeron por igual en este trabajo y ambos son autores sénior. Este estudio fue financiado por una subvención no condicionada de la Región Capital de Dinamarca, Fundación para la Investigación Cardíaca. El Dr. Staerk ha recibido financiación para investigación de Boehringer Ingelheim. El Dr. Bang ha

La fibrilación auricular (FA) se asocia a un aumento de 5 veces en el riesgo de ictus/tromboembolismo (TE), y en la inmensa mayoría de los pacientes con FA se recomienda la anticoagulación para la prevención del ictus (1, 2). Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el tratamiento de elección para la prevención del ictus en la FA durante décadas; sin embargo, se ha demostrado que los anticoagulantes orales directos (ACOD) son como mínimo igual de seguros y eficaces que los AVK (3).

Los AVK requieren una supervisión frecuente de la ratio normalizada internacional (INR), y la eficacia y seguridad de esos fármacos están estrechamente relacionadas con el tiempo de permanencia en el rango terapéutico (TRT) con valores de INR de entre 2,00 y 3,00 (4-7). Las guías de práctica clínica recomiendan un TRT elevado (por ejemplo, $\geq 70\%$) con los AVK, y aconsejan cambiar del AVK a un ACOD en los pacientes con un mal control de INR (8, 9). No obstante, el TRT es difícil de predecir y es probable que varíe a lo largo del tiempo en el paciente individual.

Con el empleo de los datos de los registros de Dinamarca, evaluamos las siguientes hipótesis: en primer lugar, un porcentaje elevado de pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ presentarán un TRT subóptimo a lo largo del año siguiente, y en segundo lugar, por esta razón, el TRT previo $\geq 70\%$ no se asocia a un menor riesgo de ictus/TE o de hemorragia mayor. Nuestro objetivo fue evaluar el TRT futuro y los eventos clínicos adversos en los pacientes con FA tratados con AVK que tenían un TRT $\geq 70\%$.

MÉTODOS

A todos los ciudadanos de Dinamarca se les asignó un número de registro civil específico que permite vincular varios registros de ámbito nacional. Obtuvimos los datos de las siguientes fuentes: el Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca que incluye información sobre todas las hospitalizaciones del país durante el período de nuestro estudio (10, 11); el Registro de Prescripciones de Dinamarca, en el que se registran todas las prescripciones para las que se solicita el reembolso en las farmacias del

país (12, 13); el Sistema de Registro Civil de Dinamarca, que contiene información sobre el estado vital y la causa de muerte de todos los ciudadanos del país (14); y las bases de datos electrónicas de laboratorios de múltiples hospitales y de médicos generales, que incluyen información sobre los análisis de sangre realizados a aproximadamente 1,5 millones de personas.

POBLACIÓN EN ESTUDIO. Se incluyó a los pacientes en el estudio entre el 1 de enero de 1997 y el 22 de agosto de 2011 (el día en el que se empezó a comercializar el dabigatrán en Dinamarca). Incluimos a los pacientes con FA 6 meses después de que iniciaran el tratamiento con AVK. Se excluyeron los pacientes que habían fallecido o abandonado el tratamiento con AVK en los 6 primeros meses de tratamiento, los que presentaban una valvulopatía, los de edad superior a 100 años o inferior a 30, aquellos en los que habían transcurrido más de 50 días entre 2 valores sucesivos de INR y los que disponían de menos de 3 valores de INR antes de la inclusión. La situación inicial se definió como la existente 6 meses después del inicio de la administración de AVK.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS CONCOMITANTES, COMORBILIDAD Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Los tratamientos farmacológicos concomitantes se definieron con el empleo de las solicitudes de reembolso de las prescripciones a lo largo de los 180 días previos a la situación inicial. La medicación en la situación inicial se clasificó en función de su posible interacción con los AVK, según la base de datos de interacciones farmacológicas de Dinamarca (15). Las comorbilidades se definieron igual que se ha hecho en estudios previos (16-18). Utilizamos 3 parámetros de valoración: 1) ictus/TE, definido con el empleo de los códigos de diagnóstico de ictus, accidente isquémico transitorio y TE sistémico; 2) hemorragia mayor, definida con el empleo de los códigos de diagnóstico de hemorragia intracraneal, gastrointestinal, urogenital o de vías respiratorias; y 3) un TRT $< 70\%$ al final del seguimiento. Los códigos de la

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación auricular
IC = intervalo de confianza
ACOD = anticoagulante oral directo
HR = hazard ratio
INR = ratio normalizada internacional
RIC = rango intercuartílico
OR = odds ratio
PINRR = proporciones de valores de la ratio normalizada internacional situados dentro del rango
TE = tromboembolismo
TRT = tiempo de permanencia en rango terapéutico
AVK = antagonista de vitamina K

recibido financiación para investigación de la Fundación Danesa del Corazón, Maersk y Spies. El Dr. Torp-Pedersen ha recibido subvenciones de investigación de Bayer y Biotronic; y pagos por conferencias de Bayer. El Prof. Gislason ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer y AstraZeneca. El Dr. Lip ha sido consultor de Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Biotronik, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, Verseen y Daiichi-Sankyo; y ha recibido pagos por conferencias de Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. El Dr. Olesen ha recibido pagos por conferencias de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Bayer y AstraZeneca; ha recibido financiación para investigación de Lundbeck Foundation, Bristol-Myers Squibb y la Región Capital de Dinamarca, Fundación para la Investigación Cardíaca; ha sido consultor de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim y Novo Nordisk; y ha formado parte de un consejo asesor de Novo Nordisk. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 22 de febrero de 2018; original revisado recibido el 24 de junio de 2018, aceptado el 25 de junio de 2018.

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y de la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) que se utilizaron para definir la serie de datos de nuestro estudio se indican en la [tabla 1 online](#).

TRT Y VARIABILIDAD DE INR. Se registraron todos los valores de INR obtenidos durante la anticoagulación en un único registro para cada paciente. Se excluyeron los valores de INR obtenidos durante la hospitalización ya que los pacientes podían haber recibido un tratamiento puente para una intervención o podían haberse interrumpido transitoriamente los AVK. Evaluamos el TRT con el empleo del método de Rosendaal en el que se realiza una interpolación lineal entre 2 análisis de INR consecutivos y se asigna a cada día un valor de INR (19). El TRT se definió como el porcentaje de días con un INR de entre 2,00 y 3,00. El TRT se definió como el TRT durante los primeros 6 meses de tratamiento con AVK, es decir, los 6 meses comprendidos entre el inicio del AVK y la situación inicial. Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión (6 meses después del inicio del AVK) y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento. El TRT durante el seguimiento se actualizó con cada nuevo valor de INR, y cada paciente tuvo un TRT en cada momento de valoración a lo largo del seguimiento. El cálculo del TRT se censuró durante el seguimiento si habían transcurrido más de 90 días sin disponer de un valor de INR, o si el paciente había abandonado el tratamiento con AVK o había fallecido. El abandono del AVK se definió como un período sin tratamiento de más de 30 días. Se calculó un TRT durante el seguimiento en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK con el TRT disponible 1 año después del inicial.

Se realizó un análisis de sensibilidad calculando diversas medidas diferentes del control previo de INR. Recalculamos el TRT inicial excluyendo los 3 primeros meses de AVK ya que los pacientes se encuentran con más frecuencia fuera del rango terapéutico durante la fase de inicio del tratamiento con AVK. Calculamos las proporciones de valores de INR situados dentro del rango (PINRR), con el número de valores de INR dentro del margen terapéutico dividido por el número total de valores de INR. Por último, calculamos la variabilidad de INR con el empleo del método de Fihn, que mide en qué medida se aparta el INR de un paciente del valor previo (20).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico (RIC) o de media $\pm$ DE. Las covariables iniciales se compararon con el empleo de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y con la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables continuas. Se utilizó el estimador de Aalen Johansen para calcular la incidencia acumulada sin

ajustar de ictus/TE y de hemorragia mayor en los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT $< 70\%$, respectivamente. La muerte se consideró un riesgo competitivo. Calculamos los valores de *odds ratio* (OR) ajustados de alcanzar un TRT $< 70\%$ durante el seguimiento con el empleo de modelos de regresión logística en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK en los que se dispuso del TRT 1 año después de la inclusión. Calculamos los valores de *hazard ratio* (HR) ajustados del ictus/TE y de la hemorragia mayor asociados a un TRT $< 70\%$ con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Se realizó un seguimiento de los pacientes a partir de la situación inicial y hasta lo que sucediera primero de lo siguiente: abandono del tratamiento con AVK, emigración o fecha de 1 año después de la situación inicial del evento de interés. El TRT $< 70\%$ se examinó en los modelos como variable inicial y también como variable dependiente del tiempo. Se elaboraron modelos dependientes del tiempo con un ajuste respecto a los cambios del TRT durante el seguimiento, permitiendo el cambio de grupo de TRT de los pacientes después de la situación inicial según lo descrito por Powell *et al.* (21). Para los análisis de sensibilidad, repetimos los análisis de regresión de Cox, con el empleo de medidas diferentes del control previo de INR: 1) variabilidad de INR previa $\geq 0,62$; 2) PINRR previo $< 70\%$; 3) TRT previo $< 65\%$; 4) TRT previo $< 70\%$ con la exclusión de los valores de INR obtenidos durante los 6 primeros meses de tratamiento con AVK; y 5) clasificando a los pacientes con valores insuficientes de INR como pacientes con un TRT $< 70\%$. Realizamos también análisis de sensibilidad examinando el riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT previo cuando no se aplicaba una censura para el análisis en el momento de abandono del AVK durante el seguimiento en los modelos de Cox, y estimamos la estabilidad de INR y el riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT previo, al incluir a los pacientes en el mes 12 y en el mes 24 después del inicio del AVK, respectivamente. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) y el programa R versión 3.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

ÉTICA. En Dinamarca no es necesaria la revisión por parte de un comité de ética para los estudios retrospectivos basados en registros. El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos de Dinamarca (número de referencia: 2007-58-0015/GEH-2014-012 I-Suite número: 02720).

RESULTADOS

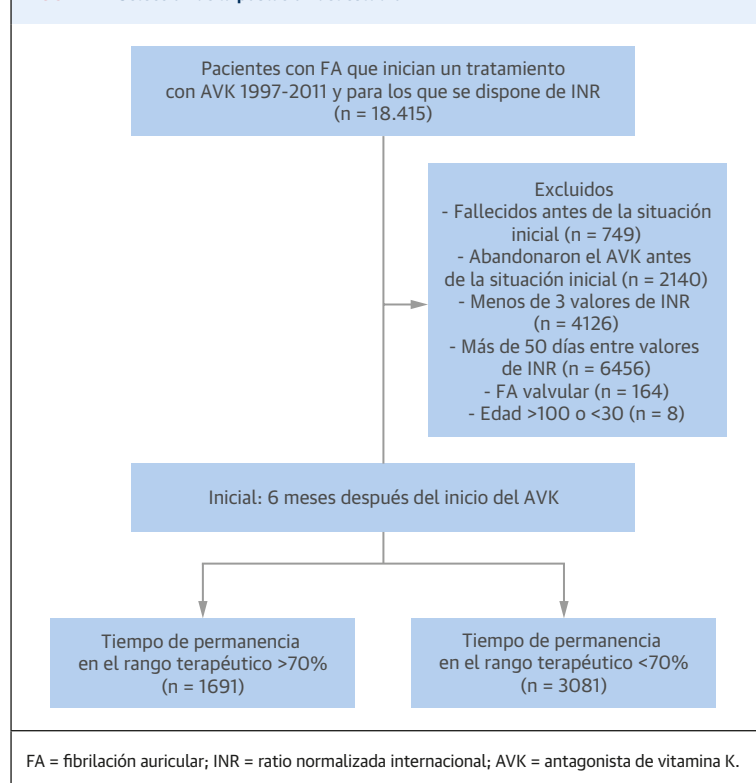
Identificamos a 18.415 pacientes con FA que iniciaron un tratamiento con AVK durante el período de estudio y

para los que se dispuso de valores de INR (**figura 1**). Durante los 6 primeros meses de tratamiento con AVK, fallecieron 749 (4,1%) y 2140 (11,6%) abandonaron el tratamiento con AVK. De los pacientes restantes, 4126 (22,4%) fueron excluidos porque disponían de <3 valores de INR, y 6456 (35,1%) fueron excluidos porque habían transcurrido más de 50 días entre 2 valores sucesivos de INR. En la situación inicial, 8 pacientes (0,04%) tenían más de 100 años o menos de 30, y 164 pacientes (0,9%) presentaban una FA valvular. De los 4772 pacientes incluidos en nuestros análisis, 1691 (35,4%) tenían un TRT previo $\geq 70\%$, y 3081 (64,6%) tenían un TRT previo <70%.

En la **tabla 1** se muestran las características iniciales de la población del estudio. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ tenían menos enfermedades vasculares, menos abuso de alcohol, menos enfermedad renal crónica, menos cáncer y recibían menos medicación que pudiera causar interacciones. La distribución de edad y sexo, y los antecedentes previos de ictus y de hemorragia fueron comparables en los 2 grupos. En el 35% de los pacientes incluidos, el control del INR estaba a cargo de un médico de atención primaria. Los pacientes con un TRT $\geq 70\%$ tenían una mediana de 10 (RIC: 7 a 14) valores de INR durante los primeros 6 meses de tratamiento con AVK, en comparación con 12 (RIC: 9 a 16) valores de INR en los pacientes con un TRT <70%. En los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT <70%, la mediana del TRT previo fue de 82% (RIC: 76% a 90%) y 49% (RIC: 36% a 60%), respectivamente, y la media de TRT previo fue del 83,6% ($\pm 9,3\%$) y del 46,9% ($\pm 17,3\%$), respectivamente. En general, el TRT fue inferior durante los 3 primeros meses de tratamiento (mediana 51,3%, RIC: 31,2% a 72,3%) en comparación con los 3 meses siguientes (mediana 67,5%, RIC: 44,9% a 88,5%).

En la **figura 2** se muestra la distribución del TRT, la censura de valores para el análisis y la incidencia acumulada de ictus/TE y de hemorragia durante el primer año tras la situación inicial, según el TRT previo. De los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ que continuaban con el tratamiento y para los que se disponía del TRT 12 meses después de la inclusión, 513 (55,7%), 168 (18,2%) y 242 (26,2%) presentaron un TRT $\geq 70\%$, un TRT del 60% al 70% y un TRT <60%, respectivamente. De los pacientes con un TRT previo <70%, 702 (45,7%), 257 (16,7%) y 576 (37,5%) presentaron un TRT $\geq 70\%$, del 60% al 70% y <60%, respectivamente. Durante el primer año de seguimiento, fallecieron 50 pacientes (3,0%) en el grupo de TRT previo $\geq 70\%$ y 144 pacientes (4,7%) en el grupo de TRT previo <70%. En un total de 213 (12,6%) y 355 (11,5%) pacientes de los grupos de TRT $\geq 70\%$ y TRT <70%, respectivamente, hubo períodos de tiempo más prolongados de falta de determinaciones del INR durante el seguimiento y, por esta razón, se censuró su cálculo de TRT para el análisis. Además, abandonaron el tratamiento con AVK 505 (29,9%) y 1047 (34,0%) pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT previo <70%, respectivamente. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ no presentaron una incidencia acumulada de ictus/TE ni de hemorragia mayor inferior a la de los pacientes con un TRT previo <70%.

FIGURA 1 Selección de la población del estudio



culo de TRT para el análisis. Además, abandonaron el tratamiento con AVK 505 (29,9%) y 1047 (34,0%) pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT previo <70%, respectivamente. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ no presentaron una incidencia acumulada de ictus/TE ni de hemorragia mayor inferior a la de los pacientes con un TRT previo <70%.

En la **tabla 2** se muestra el control de la anticoagulación durante el primer año posterior a la situación inicial, en función del TRT previo. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ presentaron una mediana de TRT del 71,3% (RIC: 41,7% a 89,5%), y una media de TRT de 62,5% ($\pm 32,9\%$), en comparación con una mediana de TRT de 63,9% (RIC: 30,2% a 85,5%) y una media de TRT de 56,6% ($\pm 33,8\%$) en los pacientes con un TRT previo <70%. Globalmente, la mediana de TRT fue de 66,6% (RIC: 35,0% a 86,9%) y la media TRT fue de 58,7% ($\pm 33,6\%$) durante el primer año posterior a la situación inicial. En la **tabla 3** se muestra la OR de alcanzar un TRT $\geq 70\%$. La enfermedad arterial periférica (OR: 1,97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,11 a 3,50), el sexo femenino (OR: 1,20; IC del 95%: 1,02 a 1,42), la edad inferior a 60 años (OR: 1,41; IC del 95%: 1,09 a 1,82), la insuficiencia cardíaca (OR: 1,30; IC del 95%: 1,05 a 1,61) y el abuso de alcohol (OR: 2,61; IC del 95%: 1,12 a 6,12), tras aplicar un ajuste, mostraron una asociación significativa con un aumento de la probabilidad de que el

TABLA 1 Características en la situación inicial en relación con el TRT previo

	TRT previo <70% (n = 3081)	TRT previo ≥70% (n = 1691)	Valor de p
Varones	1850 (60,0)	1027 (60,7)	0,665
Edad, años	72,6 (64,8-79,2)	72,7 (65,0-78,8)	0,86
Mediana de TRT durante los 6 primeros meses, %	49,2 (35,2-60,8)	82,7 (76,2-90,5)	<0,001
Media de TRT durante los 6 primeros meses, %	46,9 ± 17,3	83,6 ± 9,3	<0,001
Valores de INR, n	12 (9-16)	10 (7-14)	<0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3 (2-4)	3 (2-4)	0,006
HAS-BLED	2 (1-3)	2 (1-2)	0,024
Hipertensión	1704 (55,3)	944 (55,8)	0,753
Diabetes	306 (9,9)	132 (7,8)	0,015
Ictus/TE previo	492 (16,0)	248 (14,7)	0,251
Enfermedad vascular	727 (23,6)	321 (19,0)	<0,001
Enfermedad renal crónica	89 (2,9)	19 (1,1)	<0,001
Abuso de alcohol	61 (2,0)	12 (0,7)	0,001
Hepatopatía crónica	17 (0,6)	14 (0,8)	0,343
Hemorragia mayor previa	191 (6,2)	94 (5,6)	0,223
Cáncer	239 (7,8)	103 (6,1)	0,038
Medicamentos causantes de interacciones	1727 (56,1)	838 (49,6)	<0,001
Ácido acetilsalicílico	732 (23,8)	379 (22,4)	0,309
Betabloqueador	1922 (62,4)	1056 (62,4)	0,989
Calcioantagonista	990 (32,1)	564 (33,4)	0,407
Digoxina	1635 (53,1)	844 (49,9)	0,040
IECA/ARA II	1353 (43,9)	723 (42,8)	0,458
Diuréticos del asa	1245 (40,4)	546 (32,3)	<0,001
Estatina	727 (23,6)	388 (22,9)	0,636
AINE	330 (10,7)	142 (8,4)	0,012

Los valores corresponden a n (%), mediana (rango intercuartílico) o media ± DE. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK).

INR = ratio normalizada internacional; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; TE = tromboembolismo; TRT = tiempo de permanencia en el rango terapéutico; AVK = antagonista de vitamina K.

TRT fuera <70% durante el seguimiento en nuestro estudio. El TRT previo ≥70% se asoció a una reducción de la probabilidad de que el TRT fuera <70% (OR: 0,71; IC del 95%: 0,60 a 0,84).

En la **figura 3** se muestran los valores ajustados de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT previo y según el TRT dependiente del tiempo. El TRT previo <70% no mostró una asociación significativa con el ictus/TE (HR: 1,14; IC del 95%: 0,77 a 1,70) ni con la hemorragia mayor (HR: 1,12; IC del 95%: 0,84 a 1,49). Al calcular el TRT dependiente del tiempo a lo largo de todo el periodo de seguimiento, un TRT <70% se asoció a un aumento del riesgo de ictus/TE (HR: 1,91; IC del 95%: 1,30 a 2,82) y de hemorragia mayor (HR: 1,34; IC del 95%: 1,02 a 1,76).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En la **tabla 2 online** se muestran los valores de *hazard ratio* de ictus/TE y de hemorragia mayor asociados a diferentes medidas del TRT previo. El TRT previo <65%, la variabilidad previa del INR ≥0,62, el TRT previo <70% en el mes 3 a 6 de anticoagulación y el TRT previo <70%/valores de INR insu-

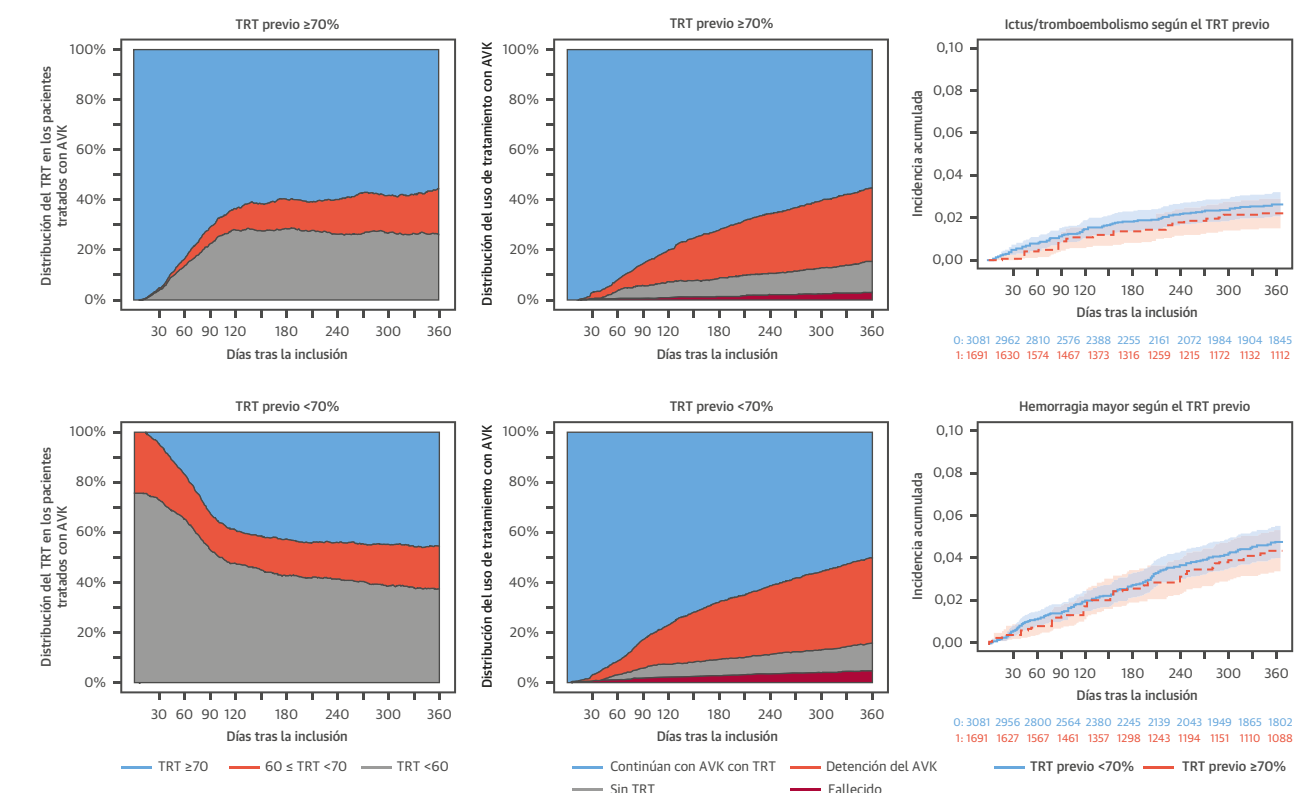
ficientes no se asociaron a un aumento del riesgo de ictus/TE ni de hemorragia mayor. El TRT previo <70% no se asoció a un aumento del riesgo de ictus/TE ni de hemorragia mayor cuando no se aplicó la censura para el análisis al abandonar el AVK durante el seguimiento. En la **tabla 3 online** se muestra el control del INR y el riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor durante el primer año siguiente a la inclusión, al incluir a los pacientes en el mes 12 y el mes 24 tras el inicio del AVK, respectivamente. Los resultados principales no se vieron afectados por el cambio en el día de inclusión. En la **tabla 4 online** se muestran las características iniciales clasificadas en función de que los pacientes hubieran tenido un período sin determinaciones de >50 días o faltara el INR en la situación inicial. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes incluidos y los pacientes con valores de INR insuficientes.

DISCUSIÓN

Los principales resultados obtenidos en este amplio análisis de registros fueron los siguientes (**ilustración central**): 1) una minoría de los pacientes con FA tratados con AVK (35,4%) alcanzaron el TRT ≥70% que recomiendan las guías; 2) tan solo poco más de la mitad (56,6%) de los pacientes con FA y un TRT previo ≥70% continuaron presentando un TRT ≥70% a lo largo del año siguiente; y 3) los pacientes con un TRT ≥70% mostraron una reducción del riesgo de ictus/TE y de hemorragia tan solo al tener en cuenta los cambios del TRT durante el seguimiento (**figura 3**).

Los niveles de INR de 2,00 a 3,00 se asocian a una reducción del riesgo de ictus/TE en los pacientes tratados con AVK, y el TRT determinado mediante interpolación lineal ha pasado a ser la medida estándar de la calidad del control de anticoagulación, a pesar de que su uso ha sido discutido (22, 23). Registramos la calidad previa del control de anticoagulación con el empleo de varias medidas diferentes (TRT, variabilidad del INR y PINRR), pero ninguna de las medidas del control de anticoagulación previo fue superior al TRT en la predicción del ictus/TE y de la hemorragia mayor en nuestro estudio. Algunos estudios previos se han centrado en las características iniciales de los pacientes individuales que se asocian al TRT (24, 25). La enfermedad arterial periférica, el sexo femenino, la edad <60 años, la insuficiencia cardíaca y el abuso de alcohol mostraron una asociación significativa con un aumento de la probabilidad de un TRT <70% durante el seguimiento en nuestro estudio, mientras que un TRT previo ≥70% se asoció a una reducción de la probabilidad de un TRT <70%. Sin embargo, anteriormente se ha observado que las características individuales explican tan solo una pequeña parte de la variación del TRT (26).

FIGURA 2 Distribución del TRT, censura de valores para el análisis e incidencia acumulada de ictus/TE y de hemorragia, según el TRT previo.



Los **recuadros de la izquierda** muestran la distribución del TRT previo en 3 categorías en cada momento de valoración durante el seguimiento, según el TRT previo en los pacientes que continuaban en tratamiento con AVK. El TRT se actualizó con cada nuevo valor de INR. En los **recuadros centrales** se muestra la distribución del tratamiento con AVK en cada momento de valoración durante el seguimiento, según el TRT previo. Los **recuadros de la derecha** muestran la incidencia acumulada de ictus/ tromboembolismo y de hemorragia mayor según el TRT previo. La incidencia acumulada se calculó con el empleo del estimador de Nelson-Aalen. La muerte se consideró un riesgo competitivo. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se utilizaron los valores de INR entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular los valores de TRT durante el seguimiento que se muestran en los **recuadros de la izquierda**. TE = tromboembolismo; TRT = tiempo de permanencia en el rango terapéutico; AVK = antagonista de vitamina K.

Tal como se ha observado en otros estudios del uso de AVK en la FA en la práctica clínica real (27, 28), un porcentaje elevado de los pacientes abandonaron el tratamiento durante el seguimiento, tanto en los pacientes con un TRT previo ≥70% como en los que tenían un TRT previo <70%. El porcentaje de pacientes que fallecieron durante el seguimiento fue menor en los pacientes con un TRT previo ≥70% que en los que tenían un TRT previo <70%, pero dado que la incidencia acumulada de ictus/TE y de hemorragia fue similar en los dos grupos, y puesto que los pacientes con un TRT previo ≥70% tuvieron menos cánceres, menos enfermedad renal crónica y menos abuso de alcohol, es probable que esta observación no estuviera relacionada con el control de la anticoagulación.

Igual que en otros estudios de la práctica clínica real (25, 29, 30), en nuestro estudio observamos un control subóptimo de la anticoagulación, con una mediana de

TABLA 2 Control de INR durante el primer año tras la inclusión, según el TRT previo

	TRT previo <70% (n = 3081)	TRT previo ≥70% (n = 1691)
Fallecidos durante el primer año de seguimiento	144 (4,7)	50 (3,0)
Abandono del AVK, %	1047 (34,0)	505 (29,9)
Censura del TRT para el análisis a causa de períodos de tiempo excesivos entre los valores de INR	355 (11,5)	213 (12,6)
Pacientes vivos en tratamiento con AVK para los que se dispone del TRT 1 año después de la situación inicial	1535	923
Valores de INR disponibles, n	9 (4-14)	9 (5-13)
Mediana de TRT, %	63,9 (30,2-85,5)	71,3 (41,7-89,5)
Media de TRT, %	56,6 ± 33,8	62,5 ± 32,9
TRT ≥70%	702 (45,7)	513 (55,7)
TRT 60%-69%	257 (16,7)	168 (18,2)
TRT <60%	576 (37,5)	242 (26,2)

Los valores corresponden a n (%), n, mediana (rango intercuartílico) o media ± DE. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se calculó un TRT durante el seguimiento en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK con el TRT disponible 1 año después del inicial. Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento.

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 3 Asociación entre las características iniciales individuales y el control subóptimo de la anticoagulación (TRT <70%)

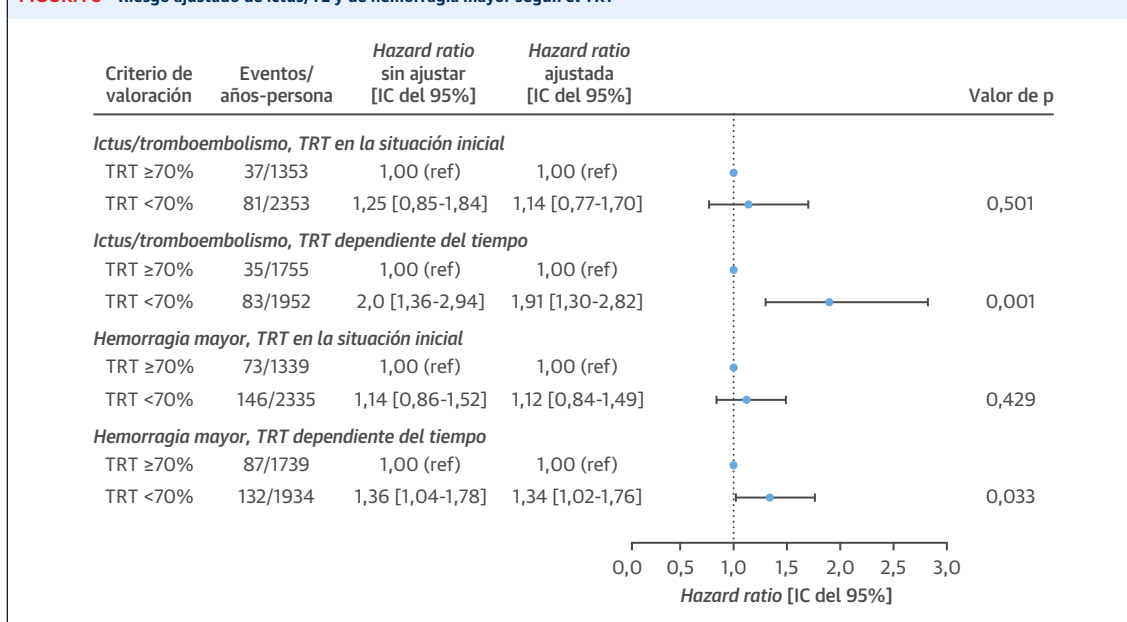
	Pacientes con ausencia de la característica inicial	Pacientes con presencia de la característica inicial	Odds ratio sin ajustar (IC del 95%)	Odds ratio ajustada (IC del 95%)
TRT previo ≥70%	54,3 (833/1535)	44,4 (410/923)	0,67 (0,57-0,79)	0,71 (0,60-0,84)
Edad <60 años	49,7 (1083/2181)	57,8 (160/277)	1,39 (1,08-1,78)	1,41 (1,09-1,82)
Mujeres	49,1 (721/1467)	52,7 (522/991)	1,15 (0,98-1,35)	1,20 (1,02-1,42)
Abuso de alcohol	50,2 (1219/2426)	75,0 (24/32)	2,97 (1,33-6,64)	2,61 (1,12-6,12)
Hipertensión	51,3 (575/1121)	50,0 (668/1337)	0,95 (0,81-1,11)	0,89 (0,75-1,05)
Diabetes	49,9 (1122/2247)	57,4 (121/211)	1,35 (1,01-1,79)	1,24 (0,92-1,66)
Ictus	50,2 (1023/2038)	52,4 (220/420)	1,09 (0,88-1,35)	1,08 (0,87-1,34)
IAM	50,5 (1161/2298)	51,3 (82/160)	1,03 (0,75-1,42)	0,91 (0,65-1,26)
ERC diagnosticada	50,4 (1213/2409)	61,2 (30/49)	1,56 (0,87-2,78)	1,25 (0,69-2,27)
Hepatopatía	50,5 (1232/2441)	65,7 (11/17)	1,80 (0,66-4,88)	1,18 (0,49-3,53)
EAP	50,2 (1204/2401)	68,4 (39/57)	2,15 (1,23-3,79)	1,97 (1,11-3,50)
Insuficiencia cardíaca	49,0 (971/1982)	57,1 (272/476)	1,39 (1,34-1,70)	1,30 (1,05-1,61)
EPOC	49,9 (1129/2263)	58,5 (114/195)	1,41 (1,04-1,90)	1,33 (0,98-1,80)
Medicamentos causantes de interacciones	48,4 (583/1205)	52,7 (660/125)	1,19 (1,01-1,39)	1,11 (0,94-1,31)

Los valores corresponden a % (n/N) salvo que se indique lo contrario. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se calculó un TRT durante el seguimiento en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK con el TRT disponible 1 año después del inicial (n = 2458). Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento. Los modelos se ajustaron respecto a todas las características iniciales de la tabla.

IAM = infarto agudo de miocardio; IC = intervalo de confianza; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EAP = enfermedad arterial periférica; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

TRT del 66,6% y una media de TRT del 58,7% en los pacientes tratados con AVK. Hay pocos estudios en los que se haya evaluado anteriormente la estabilidad del control de la anticoagulación en pacientes con FA tratados con

AVK. En un estudio de Pokorney *et al.* (31), el 58% de los pacientes con un TRT estable continuaron teniendo un TRT estable, y en un estudio de Lianne *et al.* (32), el 57% de los pacientes continuaron con un TRT estable. Sin em-

FIGURA 3 Riesgo ajustado de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT

El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento. Se elaboraron modelos dependientes del tiempo con un ajuste para los cambios del TRT durante el seguimiento, permitiendo que los pacientes cambiaran de grupo de TRT después de la inclusión. Modelo con el ictus/TE como criterio de valoración ajustado respecto a edad, sexo, diabetes, enfermedad vascular, ictus previo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, medicamento con interacción (véase la definición en la **tabla 1 online**) y abuso de alcohol. Modelo con la hemorragia como criterio de valoración ajustado respecto a edad, sexo, hepatopatía, enfermedad renal crónica, ictus previo, hemorragia previa, abuso de alcohol, hipertensión, uso de bloqueadores de receptores de ADP, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la **figura 2**.

bargo, ninguno de estos dos estudios evaluó el riesgo de ictus/TE o de hemorragia mayor asociado al TRT previo.

Desde la introducción de los ACOD para la prevención del ictus en la FA, los médicos han tenido la posibilidad de cambiar el tratamiento de los pacientes de los AVK a los ACOD. Nuestros resultados tienen importancia clínica respecto a esta decisión. Teniendo en cuenta las diversas interacciones existentes entre el TRT del centro y beneficio de los ACOD en comparación con los AVK en los ensayos clínicos aleatorizados (33, 34), en las guías se recomienda continuar con los AVK en los pacientes con FA que están siendo tratados con estos fármacos y presentan un TRT $\geq 70\%$ (9). El TRT del centro se registra retrospectivamente, y es difícil interpretar su valor pronóstico para el paciente individual. Dado que casi la mitad de los pacientes con FA que tenían un TRT $\geq 70\%$ de nuestro estudio presentaron un TRT subóptimo durante el año siguiente, un TRT previo $\geq 70\%$ tuvo un valor pronóstico a largo plazo limitado en los pacientes con FA tratados con AVK. En consecuencia, nuestros resultados indican que los médicos no deben abstenerse de cambiar a un ACOD basándose tan solo en la presencia de un TRT $\geq 70\%$.

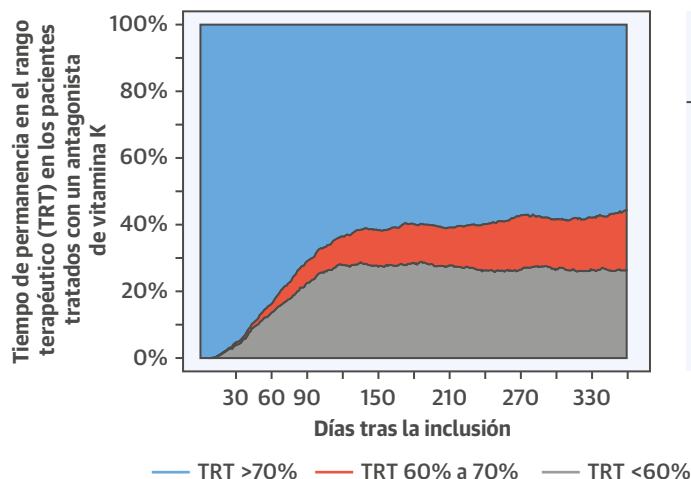
PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El principal punto fuerte de nuestro estudio es que se trata de una cohorte de la práctica clínica real, sin criterios de

exclusión y sin pérdidas del seguimiento. Es probable que el control del INR en nuestra cohorte esté más próximo a lo que sucede en la práctica clínica real de lo que lo están los datos de los ensayos clínicos y de los registros financiados. Los diagnósticos de FA y de ictus en los registros daneses están bien validados, puesto que son una proporción importante de los diagnósticos de comorbilidades (35-37). Tuvimos acceso a valores analíticos de aproximadamente un 20% de la población danesa, y no pudimos presentar estimaciones de ámbito nacional del TRT; sin embargo, dado que las estimaciones en la situación inicial en los pacientes incluidos y los pacientes excluidos a causa de falta de valores de INR fueron comparables, no tenemos ningún motivo para pensar que hayamos introducido un sesgo de selección grave. Nuestros resultados reflejan el control de la anticoagulación en la práctica clínica real, y en 213 (12,6%) y 355 (11,5%) pacientes de los grupos de TRT $\geq 70\%$ y de TRT $< 70\%$, respectivamente, se censuraron los datos de TRT para el análisis durante el seguimiento a causa de la falta de valores de INR. Aunque es posible que en un cierto porcentaje de estos pacientes se determinara el INR y no hubiera sido incluido en nuestras bases de datos, no creemos que esto afectara a nuestras conclusiones principales, ya que el número de pacientes con falta de datos de INR durante

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estabilidad del control de la anticoagulación de alta calidad y relación con los resultados adversos

Un 45% de los pacientes con fibrilación auricular y un ratio normalizado internacional (INR) estable durante el tratamiento con warfarina presentaron un control subóptimo de la anticoagulación durante el año siguiente

La estabilidad previa del INR en la situación inicial no se asoció a una reducción del riesgo de ictus/tromboembolismo ni de hemorragia mayor



Criterio de valoración	Hazard ratio [IC del 95%]	Valor de p
Ictus/tromboembolismo		
TRT >70%	ref	
TRT <70%	1,14 [0,77-1,70]	0,5
Hemorragia mayor		
TRT >70%	ref	
TRT <70%	1,12 [0,84-1,49]	0,43

Bonde, A.N. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1357-65.

De los pacientes con fibrilación auricular y un INR estable con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, casi la mitad tuvieron un mal control de la anticoagulación durante el año siguiente (izquierda) y la estabilidad previa del INR no mostró una asociación significativa con el riesgo de ictus/tromboembolismo y de hemorragia (derecha). Nuestros resultados sugieren que la estabilidad previa del INR no debiera disuadir de por sí a los médicos de cambiar el tratamiento de los pacientes de un antagonista de la vitamina K a un anticoagulante oral directo. IC = intervalo de confianza.

el seguimiento fue similar en los 2 grupos. Además, los pacientes con falta de datos de INR durante el seguimiento tuvieron un seguimiento completo por lo que respecta a los parámetros de valoración de ictus/TE y de hemorragia mayor. No tuvimos acceso a los valores de INR medidos con dispositivos de vigilancia domiciliar; sin embargo, en los pacientes incluidos en nuestro estudio hubo una mediana de 11 determinaciones de INR durante los 6 primeros meses previos a la inclusión, y no transcurrieron más de 50 días entre 2 determinaciones sucesivas.

CONCLUSIONES

En los pacientes con FA tratados con AVK y con un TRT previo $\geq 70\%$, casi la mitad presentaron luego un TRT subóptimo a lo largo del año siguiente. Los pacientes con FA y un TRT $\geq 70\%$ mostraron una reducción del riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor en comparación con los que tenían un TRT subóptimo $< 70\%$ tan solo al tener en cuenta los cambios del TRT durante el seguimiento. Un TRT previo $\geq 70\%$ durante el tratamiento con AVK tuvo un valor pronóstico a largo plazo limitado.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Anders Nissen Bonde, Department of Cardiology, Copenhagen

University Hospital Herlev and Gentofte, Post 635, Kildegaardsvej 28, 2900 Hellerup, Dinamarca. Correo electrónico: Andersnissenbonde@gmail.com. Twitter: @uni_copenhagen, @unibirmingham.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE

LOS PACIENTES: La inestabilidad de la intensidad de la anticoagulación es frecuente en los pacientes con FA tratados con AVK, a pesar de que el control de la anticoagulación haya sido satisfactorio en el pasado. Dado que el buen control previo de la anticoagulación no predice de manera fiable la evolución futura, la presencia de un TRT $\geq 70\%$ no debe disuadir a los médicos de recomendar el reemplazo por un anticoagulante de diana específica (ACOD).

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para orientar la toma de decisiones clínicas en los pacientes con FA que han sido controlados satisfactoriamente con anticoagulantes AVK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
2. Lip GYH, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost* 2017;60:1230-9.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
4. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.
5. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
6. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:172-80.
7. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
9. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12:1037-40.
10. Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, Mellemkjoer L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999;46: 263-8.
11. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011;39 Suppl:30-3.
12. Kildemoes HW, Sorensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health* 2011;39 Suppl:38-41.
13. Gaist D, Sorensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44: 445-8.
14. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39 Suppl:22-5.
15. The Danish Health Authority. Available at: <http://pro.medicin.dk/>. Accessed November 21, 2017.
16. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367: 625-35.
17. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38: 907-15.
18. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Effect of reduced renal function on time in therapeutic range among anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:752-3.
19. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
20. Fihn SD, Gadisseur AAP, Pasterkamp E, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003;90: 260-6.
21. Powell TM, Bagnell ME. Your "survival" guide to using time-dependent covariates. In: SAS Institute. Proceedings of the SAS® Global Forum 2012 Conference. Cary, NC: SAS Institute, 2012: 168-2012.
22. Reiffel JA. Time in the therapeutic range for patients taking warfarin in clinical trials: useful, but also misleading, misused, and overinterpreted. *Circulation* 2017;135:1475-7.
23. Razouki Z, Burgess JF, Ozonoff A, Zhao S, Berlowitz D, Rose AJ. Improving anticoagulation measurement: novel warfarin composite measure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:600-7.

24. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555-63.
25. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost* 2010;8:2182-91.
26. Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation the. *Circulation* 2012;126:2309-16.
27. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624-31.
28. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: Contemporary findings in real-life Danish patients. *J. Am. Heart Assoc* 2017;6:e004517.
29. Dlott JS, George RA, Huang X, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:1407-14.
30. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One* 2016;11:1-15.
31. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Stability of international normalized ratios in patients taking long-term warfarin therapy. *JAMA* 2016;316:8-10.
32. Dallaladeh LO, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Singer DE. Stability of high quality warfarin anticoagulation in a community based atrial fibrillation cohort: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003482.
33. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
34. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000521.
35. Frost L, Andersen LV, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS. Trend in mortality after stroke with atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:47-53.
36. Krarup LH, Boysen G, Janjua H, Prescott E, Truelsen T. Validity of stroke diagnoses in a National Register of Patients. *Neuroepidemiology* 2007;28:150-4.
37. Sundbøll J, Adelborg K, Munch T, et al. Positive predictive value of cardiovascular diagnoses in the Danish National Patient Registry: a validation study. *BMJ Open* 2016;6:e012832.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, hemorragia, ratio normalizada internacional, ictus, tiempo de permanencia en el rango terapéutico, antagonista de vitamina K

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

COMENTARIO EDITORIAL

¿Debemos continuar con la anticoagulación oral con antivitamina K en pacientes con calidad óptima de la anticoagulación?: una duda razonable

Inmaculada Roldán Rabadán^a, Vanessa Roldán^b y Francisco Marín^c

La Fibrilación Auricular (FA) aumenta el riesgo de ictus 5 veces en comparación con la no existencia de la misma. El infarto cerebral cardioembólico comprende el 40% de todos los infartos cerebrales y se acompaña de peor pronóstico, siendo mayor su extensión y gravedad, la discapacidad producida, la probabilidad de recurrencia, conlleva un mayor coste sociosanitario y se asocia al doble de mortalidad (1). El ictus cardioembólico es prevenible y las guías europeas de práctica clínica actuales (2) establecen claramente cuándo se debe iniciar, cómo y cuál debe ser el tratamiento anticoagulante adecuado para cada paciente; en concreto teniendo en cuenta el riesgo trombótico y la debida precaución de uso en relación al riesgo hemorrágico. Existen dos tipos de anticoagulantes que han demostrado disminuir el riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con FA, los antivitamina K (AVK), y los anticoagulantes directos (ACOD). Los primeros han sido durante más de 50 años los únicos disponibles habiendo demostrado claramente su eficacia. El metanálisis de Hart y colaboradores (3) demostró que la dosis ajustada de warfarina disminuía el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad por todas las causas en un notable 26% en comparación con placebo. Sin embargo, sus bien reconocidos inconvenientes, entre los que destacan su estrecho margen terapéutico y la necesidad de monitorización periódica y ajuste de dosis, conllevan dificultades en el manejo terapéutico en práctica clínica real y alto porcentaje de abandonos, baja adhesión y pobre calidad de la anticoagulación.

Por otro lado, desde 2009 disponemos de 4 nuevos anticoagulantes de acción directa que han demostrado

en los correspondientes ensayos principales, ser igual o incluso más eficaces algunos de ellos y sobre todo más seguros con una disminución de la temida hemorragia cerebral del 50% en comparación con warfarina. El metanálisis de Ruff y colaboradores (4) indica que los ACOD disminuyen de forma significativa la incidencia de ictus y el embolismo sistémico en un 19% y la mortalidad global en un 10% en comparación con warfarina. Además, los ACOD son más predecibles, tienen un rápido comienzo de acción, vida media corta, mínimas interacciones con la los alimentos u otros medicamentos y no precisan de monitorización periódica. A ello se añade que los estudios de vida real en cientos de miles de pacientes confirman los hallazgos de los estudios principales y que los metanálisis de vida real demuestran claramente que son más seguros que los AVK (5). Estos datos objetivos han hecho que las guías de práctica clínica recomienden los ACOD como la primera línea de tratamiento en prevención del ictus con una clase de indicación y evidencia IA en pacientes que inician anticoagulación por FA (2). Sin embargo, la utilización de los ACOD de acuerdo a las guías no es homogénea, y el registro EORP (6) mostró que el Norte y Oeste de Europa ha invertido la relación AVK/ACOD mientras que el Este y Sur de Europa sigue utilizando en mayor proporción los AVK que los ACOD, lo que probablemente conllevará efectos en la morbimortalidad.

La calidad de la anticoagulación con AVK se estima por el tiempo en rango terapéutico (TRT) considerando un INR entre 2 y 3, generalmente mediante el método de Rosendaal. Las guías clínicas establecen una correcta calidad de la anticoagulación cuando el TRT es $\geq 70\%$. Los estudios realizados en este sentido han demostrado que

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, CIBER-CV, Madrid. ^bServicio de Hematología Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia. ^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBER-CV, Universidad de Murcia.

por debajo de estas cifras existe un aumento de la incidencia de ictus, hemorragia y mortalidad y las guías indican en este caso el cambio a ACOD. Por otra parte, los subanálisis de la mayoría de los ensayos con ACOD no demuestran que el beneficio de estos frente a warfarina dependa de la calidad del TRT. Sin embargo, al no haber estudios con objetivo primario claro en este sentido, las guías actuales no recomiendan el cambio en este supuesto. Tenemos además, datos de vida real que sugieren que el TRT no permanece estable en el tiempo y que por cada punto de caída aumenta un 2% la mortalidad por cualquier causa (7). De ahí que surja una duda razonable en cuanto al cambio de AVK a ACOD cuando la calidad de la anticoagulación es correcta, entendida como un TRT $\geq 70\%$.

En este número de la revista *Bonde* y colaboradores (8) publican un trabajo en vida real evaluando la estabilidad del TRT en 4.772 pacientes con FA de registros daneses anticoagulados con warfarina durante un largo periodo de tiempo. Es un estudio necesario puesto que los ensayos clínicos no incluyen todos los pacientes atendidos habitualmente en la práctica clínica. Los autores estudian la correlación de los eventos clínicos ocurridos durante el seguimiento con la calidad del control de la anticoagulación durante los 6 primeros meses de tratamiento. Solo 1.691 pacientes (35.4%) tenían un buen control inicial de la anticoagulación con TRT $\geq 70\%$ y 3.081 (64.6%), casi el doble, no tenían una buena calidad de la anticoagulación con un TRT $< 70\%$. Este hecho está en concordancia con la mayoría de la evidencia científica publicada (9). Durante el primer año de seguimiento, solo el 57% de los pacientes con buen control inicial seguían manteniendo un TRT $\geq 70\%$. Los factores predictivos de un mal control en el seguimiento fueron: género femenino, edad < 60 años, abuso de alcohol, insuficiencia cardiaca y enfermedad vascular periférica. Sin embargo, el riesgo de ictus, embolismo sistémico y hemorragia mayor era similar en ambos grupos de pacientes con buen o mal control inicial de la anticoagulación. El hallazgo más interesante del estudio fue demostrar que los pacientes con TRT $\geq 70\%$ tenían mejor pronóstico en términos de menor incidencia de ictus, embolismo sistémico y hemorragia mayor, sólo si los cambios evolutivos del TRT se tenían en cuenta durante el seguimiento y en consecuencia se sustituía el AVK por ACOD después de los 6 primeros meses de tratamiento. Los autores concluyen por todo ello que un TRT $\geq 70\%$ inicial tiene un limitado valor pronóstico a largo plazo.

Los resultados de este estudio son de gran interés por varias razones de índole clínica, aún teniendo en cuenta las consiguientes limitaciones de un registro de estas características basado en el análisis de bases de datos y considerando además que el intervalo de tiempo entre determinaciones del INR era muy prolongado y pudo influir en obtener un TRT falsamente bajo. En primer lugar, suscita la duda razonable de si es correcto mantener el tratamiento con AVK en pacientes con un TRT $\geq 70\%$ durante los 6 primeros meses de tratamiento, dado el hallazgo del limitado valor pronóstico a largo plazo de este dato. Además, trabajos previos han estimado un mejor comportamiento de los ACOD en vida real en pacientes con buen control de la anticoagulación con AVK con disminución de todos los eventos clínicos críticos, ictus, hemorragia y mortalidad (10). En segundo lugar se comprueba un claro beneficio del cambio de AVK a ACOD cuando se tienen en cuenta los cambios evolutivos del TRT. Por último, el estudio reitera el dato ya conocido de la dificultad del buen control de la anticoagulación con AVK y la inestabilidad del INR a largo plazo pese a un buen control inicial.

Resulta pues imprescindible la incorporación a la práctica clínica diaria de las recomendaciones de las guías de iniciar tratamiento en pacientes con FA preferentemente con ACOD. En los pacientes ya tratados con AVK realizar controles de INR más frecuentes, evaluar periódicamente el TRT y efectuar el cambio a ACOD cuando los controles evolutivos del TRT no sean adecuados. Todas estas medidas son necesarias porque la prevención del ictus conlleva la exigencia de una anticoagulación correcta en cada paciente concreto.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Inmaculada Roldán Rabadán. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, CIBER CV, Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamassa M, Pracucci A, Basile GM, Trefoloni A, Vanni G, Spolveri P, Baruffi SC, Landini M, Ghetti G, Wolfe A, Domenico CI. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe. Data From a Multicenter Multinational Hospital Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392-8. 10.1161/01.STR.32.2.392.
2. 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;37:2893-962.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have on valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857-67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.
5. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep; 48(9): 2494-2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549.

6. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marín F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators; Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018 May 1; 20(5):747-757. doi: 10.1093/europace/eux301.
7. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GYH. Reduced Time in Therapeutic Range and Higher Mortality in Atrial Fibrillation Patients Taking Acenocoumarol. *Clin Ther*. 2018 Jan; 40(1): 114-122.
8. Bonde AN, Staerk L, Lee CJ-Y, et al. Outcomes among patients with atrial fibrillation and appropriate anticoagulation control. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1357-65.
9. RoldánRabadán I, Esteve-PastorMA, Anguita-Sánchez M, Muñiz J, Camacho Siles J, Quesada MA, RuizOrtiz M, Marín F, MartínezSellés M, Bertomeu V, Lip GYH, CequierFillat A, Badimón L on behalf of the FANTASIIA Study Investigators. Relation of quality of anticoagulation control with different management systems among patients with atrial fibrillation: Data from FANTASIIA Registry. *Eur J Clin Invest*. 2018; e12910.<https://doi.org/10.1111/eci.12910>.
10. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Orenes-Piñero E, Romiti GF, Romanazzi I, Bai Y, Carmo J, Proietti M, Marín F, Lip GYH. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1; 122(5):785-792. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.012. Epub 2018 Jun 2.

SEMINARIO DE JACC: PROMOCIÓN DE LA SALUD CV

SEMINARIO DE JACC

Bienestar psicológico positivo y enfermedad cardiovascular

Serie de Promoción de la Salud de JACC



Laura D. Kubzansky, PhD,^{a,*} Jeff C. Huffman, MD,^{b,c,*} Julia K. Boehm, PhD,^d Rosalba Hernandez, PhD,^e Eric S. Kim, PhD,^a Hayami K. Koga, MD, MPH,^a Emily H. Feig, PhD,^{b,c} Donald M. Lloyd-Jones, MD, MSc,^f Martin E.P. Seligman, PhD,^g Darwin R. Labarthe, MD, MPH, PhD^f

RESUMEN

Determinados aspectos del bienestar psicológico positivo, como el optimismo, se han identificado como activos de salud positivos, ya que se han asociado prospectivamente a los 7 parámetros de salud cardiovascular (SCV) y a una mejora de los resultados relacionados con la enfermedad cardiovascular. Las relaciones entre el bienestar psicológico y los trastornos cardiovasculares pueden producirse a través de vías biológicas, conductuales y psicosociales. Las intervenciones a nivel individual, como los programas basados en el *mindfulness* o conciencia plena (también llamada atención plena o atención consciente) y las intervenciones psicológicas positivas han resultado prometedoras para modificar el bienestar psicológico. Además, en los lugares de trabajo se están utilizando intervenciones centradas en el bienestar para fomentar la SCV de los empleados, y dichas intervenciones constituyen un posible modelo para ampliar los programas de bienestar psicológico a comunidades y sociedades. Dada la importancia del bienestar psicológico para el fomento de la SCV, en esta revisión se presentan recomendaciones clínicas para evaluar y fomentar el bienestar en los encuentros con los pacientes. Por último, se propone una agenda para la investigación. Son necesarios más estudios prospectivos observacionales para comprender los mecanismos que subyacen en la conexión entre el bienestar psicológico y los resultados cardiovasculares. Además, son necesarios ensayos de intervención rigurosos para determinar si los programas de fomento del bienestar psicológico permiten mejorar los resultados cardiovasculares. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1382–96) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

Las asociaciones entre factores psicológicos adversos, como la depresión, y la enfermedad cardiovascular (ECV) están claramente establecidas. Sin embargo, se están acumulando evidencias que sugieren que el bienestar psicológico positivo (denominado en

adelante bienestar psicológico) — que incluye pensamientos y sentimientos positivos como un objetivo para la vida, optimismo y alegría — tiene sus propias asociaciones independientes con un mejor riesgo de ECV y puede fomentar la salud cardiovascular (SCV) (1).



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



^aHarvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bDepartment of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^cDepartment of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ^dDepartment of Psychology, Chapman University, Orange, California; ^eSchool of Social Work, University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, Illinois; ^fDepartment of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; y el ^gDepartment of Psychology, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pennsylvania. *Los Drs. Kubzansky y Huffman contribuyeron por igual en este trabajo y ambos son autores sénior. El Dr. Hernandez cuenta con financiación del National Heart, Lung, and Blood Institute (subvención 1K01HL130712-01). El Dr. Huffman cuenta con financiación del National Institute of Diabetes y Digestive y Kidney Diseases (subvención R21DK109313), la American Diabetes Association (subvención 1-17-ICTS-099) y el National Heart, Lung, and Blood Institute (R01HL133149 y R01HL113272). El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los National Institutes of Health o la American Diabetes Association. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AHA** = American Heart Association**IMC** = índice de masa corporal**ECV** = enfermedad cardiovascular**SCV** = salud cardiovascular**TEPT** = trastorno por estrés
postraumático

Dentro de la presente serie de promoción de la salud cardiovascular de JACC, nos centramos en el bienestar psicológico y en su papel en el fomento de la SCV y la prevención de la ECV.

En los últimos años, los campos de la cardiología preventiva y de la psicología positiva han establecido objetivos ambiciosos que van más allá de la simple reducción del riesgo de enfermedad para incluir el aumento de la longevidad con salud, la mejora de la calidad de vida, la preservación de una buena salud mental y de la función cognitiva, y la consecución de un ahorro en los costes del cuidado de la salud (2). Se han desarrollado parámetros de valoración pertinentes junto con estos objetivos. Por ejemplo, la *American Heart Association* (AHA) ha propuesto recientemente una definición de SCV que ha sido ampliamente aceptada (3) y que incluye 7 componentes: 4 conductas saludables (dieta saludable, actividad física, abstinencia de tabaco e índice de masa corporal [IMC] normal) y 3 factores de salud (valores favorables de presión arterial, colesterol total y glucosa). Se ha relacionado prospectivamente la SCV con la reducción del riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa, así como con una menor incidencia y menor carga de muchas enfermedades crónicas propias de la edad (4).

Por su parte, el bienestar psicológico se ha definido de diversas formas y engloba los pensamientos y sentimientos positivos que utilizan las personas para evaluar favorablemente su vida (1). La caracterización del bienestar psicológico se ha basado en dos perspectivas teóricas diferentes: el enfoque eudaimónico define el bienestar en función de la capacidad del individuo de identificar propósitos de la vida que le den sentido y luchar por alcanzar lo mejor de sí mismo; y el enfoque hedonista define el bienestar en función de la búsqueda y consecución del placer y la felicidad (5, 6). Se han identificado también otros aspectos no tan bien clasificados del bienestar psicológico (por ejemplo, el optimismo, la vitalidad emocional), varios de los cuales predicen de manera uniforme los resultados cardiovasculares (1). Además, cada vez está más claro que los efectos del bienestar psicológico y del desasosiego no son simplemente 2 caras de la misma moneda. De hecho, la investigación ha demostrado que la ausencia de desasosiego psicológico no denota necesariamente la presencia de un bienestar psicológico (7). Así pues, el bienestar psicológico debe investigarse como factor predictivo de la SCV independiente.

**EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS
Y BENEFICIOSOS**

SALUD PSICOLÓGICA Y SALUD CARDIOVASCULAR. Las investigaciones sobre los factores psicológicos en rela-

ción con la SCV han considerado de diversas maneras los 7 componentes de la SCV, de forma individual o en distintas combinaciones que forman una puntuación combinada de los que es una SCV “favorable” o “ideal”. En estos estudios, el desasosiego psicológico se asoció a una mala SCV (8), pero ninguno de ellos utilizó un diseño prospectivo, lo cual hace que no esté clara la direccionalidad de las asociaciones. En cambio, aunque su número es todavía limitado, algunos estudios iniciales realizados en Estados Unidos y Europa, en los que se han utilizado diseños transversales y prospectivos, han sugerido que el bienestar psicológico fomenta la SCV (9, 10).

SALUD PSICOLÓGICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. Numerosas revisiones y metanálisis han evaluado el papel de la depresión (11, 12), la ansiedad (13), la ira (14), el trastorno por estrés postraumático (TEPT) (15) y el estrés crónico en relación con la aparición de ECV (16). Por ejemplo, un metanálisis de 2014 de 30 estudios prospectivos (incluidos 40 informes independientes), con 893.850 participantes que fueron seguidos durante períodos de entre 2 y 37 años, observó que la depresión predecía de manera uniforme un mayor riesgo de aparición de enfermedad coronaria (12). Esta observación es coherente con la de otros metanálisis por lo que respecta a la magnitud del riesgo y la presencia de una relación entre dosis y respuesta. Los resultados en cuanto a la ansiedad, el TEPT, la ira y la hostilidad son similares. La ansiedad y el TEPT parecen ser factores de riesgo, como mínimo, igual de potentes que la depresión para la enfermedad coronaria (17, 18), y parece que la combinación de estos factores negativos produce un riesgo acumulado (19).

Hay un conjunto de investigaciones cada vez más amplio que ha examinado si el bienestar psicológico puede conducir a una reducción del riesgo de ECV. En 2012, una revisión exhaustiva centrada en la evidencia más rigurosa existente (es decir, diseños prospectivos, ajuste respecto al desasosiego psicológico, medidas objetivas de la ECV) observó que varios aspectos del bienestar psicológico mostraban una asociación uniforme con una reducción del riesgo de aparición de la ECV (1). En términos generales, la evidencia más sólida fue la relativa al optimismo (20), aunque esto puede haberse debido en parte a que los estudios de cohorte de mayor duración han medido el optimismo, mientras que hay menos cohortes epidemiológicas en las que se hayan medido otros aspectos del bienestar psicológico. La evidencia prospectiva aparecida después de 2012 es muy coherente con estos resultados. Cinco estudios prospectivos en los que se evaluó la relación entre el optimismo y la ECV observaron, en general resultados que iban en el sentido esperado. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 70.021 mujeres ancianas que fueron objeto de un seguimiento durante 8 años, las

que se encontraban en el cuartil más alto del optimismo presentaron una reducción del riesgo del 38% respecto a las que se encontraban en el cuartil más bajo (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,50 a 0,76) por lo que respecta a la mortalidad por cardiopatía y una reducción del 39% (IC del 95%: 0,43 a 0,85) por lo que respecta al riesgo de mortalidad por ictus tras un ajuste para los factores socio-demográficos (21). En otras cohortes se han descrito resultados similares en cuanto a la mortalidad por ECV, así como para la incidencia de insuficiencia cardíaca (20, 22).

Después de 2012, otros estudios han evaluado el parámetro de propósito de vida (23-25), y 5 de ellos han sido incluidos en un reciente metanálisis (10 estudios, n total = 124.948; media de edad, 57 a 72 años; media de duración del seguimiento, 7,3 años). En los diversos estudios, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares fue de 0,83 (IC del 95%: 0,75 a 0,92) en los modelos en los que se utilizó un ajuste para una amplia variedad de posibles factores de confusión (24). En otro estudio realizado en este período, se llevó a cabo un seguimiento de 453 adultos ancianos (media de edad de 84 años) durante 6 años, y tras su muerte, se realizó una autopsia y un neurólogo estableció el diagnóstico. La mayor presencia de un propósito en la vida se asoció a una menor probabilidad de infartos macroscópicos (*odds ratio*: 0,54; IC del 95%: 0,35 a 0,83), pero no de microinfartos (26). Ha habido observaciones evidentes, aunque no totalmente uniformes, por lo que respecta a otros aspectos del bienestar psicológico (por ejemplo, la afectividad positiva) (23). En estudios anteriores se identificó un efecto protector de la afectividad positiva en el riesgo de ECV pero un amplio estudio reciente ha mostrado resultados nulos (25). Sin embargo, como se ha señalado en otra publicación una medida algo débil de la exposición y un posible sobreajuste estadístico pueden hacer que este estudio sea algo menos convincente (27). Dicho esto, también resulta plausible que no todos los aspectos del bienestar psicológico predigan con la misma fuerza los resultados relativos a la ECV.

CUESTIONES CLAVE

Aunque esta breve revisión sugiere que el bienestar psicológico se asocia a la SCV y a la ECV, continúa habiendo cuestiones importantes pendientes de resolver. En el resto del artículo abordaremos algunas cuestiones clave relativas a los mecanismos que subyacen en esas asociaciones, las influencias sociales y ambientales en el bienestar psicológico y la efectividad de las intervenciones destinadas a fortalecer el bienestar psicológico. Además, presentamos una orientación para los profesionales de la salud por lo que respecta a la aplicación de intervenciones de bienestar psicológico en la promoción de la SCV y, por último, comentamos las perspectivas de la investigación futura.

MECANISMOS E INFLUENCIAS AMBIENTALES Y SOCIALES

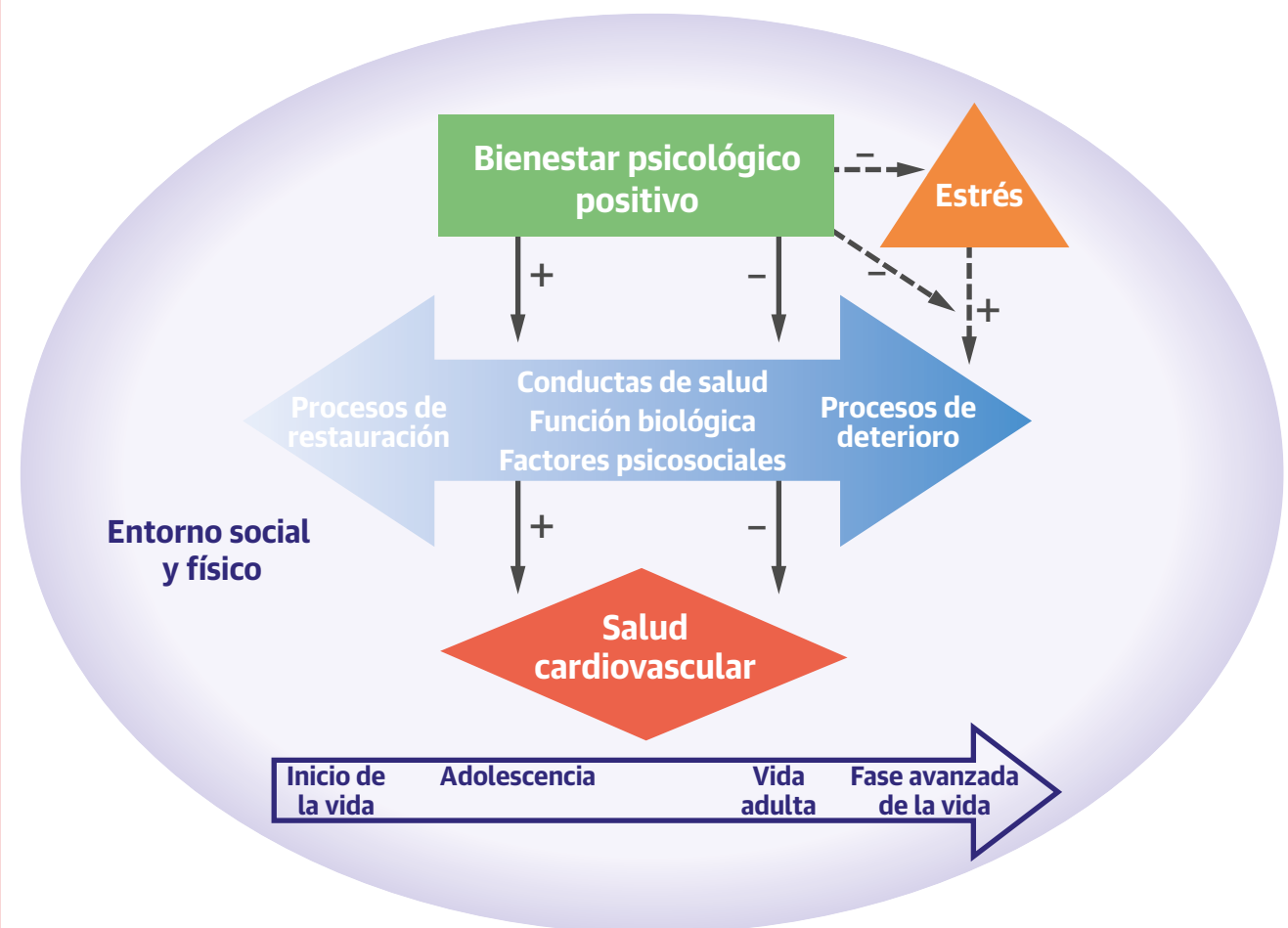
EFFECTOS DEL BIENESTAR PSICOLÓGICO: VÍA BIOLÓGICA, CONDUCTUAL Y PSICOSOCIAL. El bienestar psicológico puede influir en la SCV a lo largo de toda la vida a través de 3 vías que parecen plausibles: 1) efectos directos sobre procesos neurobiológicos; 2) efectos indirectos a través de conductas de salud; y 3) fomento de otros recursos psicosociales que se sabe que protegen la salud o amortiguan los efectos cardiotóxicos de las experiencias estresantes. En cada una de estas vías, los efectos del bienestar psicológico pueden reducir la probabilidad de que se produzcan procesos de deterioro (por ejemplo, fumar cigarrillos, inflamación) y/o aumentar la probabilidad de procesos de restauración (por ejemplo, un sueño óptimo). En la **ilustración central** se presenta un modelo que ilustra estas relaciones entre el bienestar psicológico y la SCV, adaptado de un trabajo anterior (1).

En los apartados que siguen resumimos brevemente las observaciones realizadas sobre la relación entre el bienestar psicológico y cada una de estas vías, y resaltamos los factores de salud y de conducta de interés para la SCV, con especial atención a los estudios realizados en poblaciones sanas. Aunque la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha han sido transversales, se han llevado a cabo algunos estudios con el empleo de métodos más rigurosos (es decir, diseños de estudio experimentales o longitudinales, ajuste para las covariables pertinentes incluido el desasosiego psicológico, uso de parámetros de medición validados de la exposición y de los resultados) y resaltaremos lo observado en esos estudios.

VÍAS BIOLÓGICAS

La investigación ha relacionado diversos componentes del bienestar psicológico con procesos biológicos que se ha propuesto que subyacen en las asociaciones observadas con parámetros de medición de la SCV (presión arterial, lípidos y glucosa) y otros trastornos cardiovasculares (por ejemplo, la aterosclerosis). La hipótesis principal es la de si el bienestar psicológico puede conducir a cambios biológicos específicos que den lugar a efectos sobre la SCV. Aunque muchos de los estudios son transversales, una de las ventajas de estos estudios es la de que los parámetros biológicos se miden generalmente de manera objetiva, con lo que se reduce el posible problema de sesgo de auto notificación.

En revisiones anteriores de los estudios publicados en los que se han examinado las asociaciones entre el bienestar psicológico y la presión arterial, se han observado resultados diversos, si bien los estudios longitudinales sugieren generalmente que el bienestar psicológico muestra una asociación prospectiva con una menor pre-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Relación entre el bienestar psicológico positivo y la salud cardiovascularKubzansky, L.D. *et al.* *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1382-96.

Este modelo muestra las complejas relaciones directas e indirectas que vinculan el bienestar psicológico positivo con una mejor salud cardiovascular a través de las conductas de salud, la función biológica y los factores psicosociales. El bienestar psicológico puede reducir también la probabilidad de experimentar estrés o amortiguar las repercusiones del estrés en la salud. Estas relaciones están condicionadas al entorno social y físico y pueden diferir en su naturaleza y repercusiones a lo largo de la vida. + = relaciones positivas; - = relaciones inversas/negativas.

sión arterial en los diversos grupos de edad, sexo, raza u origen étnico (28). Por ejemplo, en un amplio estudio prospectivo de 6384 adultos sanos de Gran Bretaña, una mayor vitalidad emocional se asoció a un riesgo un 11% inferior de presentar hipertensión a lo largo de un promedio de 11,8 años de seguimiento, tras aplicar un ajuste para numerosos posibles factores de confusión, incluido el desasosiego psicológico (29). Se ha propuesto también que la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un posible mecanismo. En varios estudios se ha observado que un mayor desasosiego psicológico se asocia a una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo cual indica generalmente una mayor activación simpática y un menor tono parasimpático (30). En cambio, en los estudios en los que se ha analizado el bienestar psicológico en relación con la

variabilidad de la frecuencia cardíaca se han observado asociaciones menos uniformes (31, 32). Sin embargo, dado que las observaciones realizadas en relación con el desasosiego son sugestivas, son necesarias nuevas investigaciones en las que se analice si el bienestar psicológico puede inducir un tono parasimpático más saludable y una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Una revisión de las observaciones realizadas respecto a los lípidos indicó resultados diversos (1), pero en estudios rigurosos se ha observado que un mayor bienestar psicológico se asocia a unos niveles de lípidos más favorables (33). Parece que estas asociaciones pueden variar en función del sexo y la raza, así como según las diferencias culturales (34, 35). Aunque en los estudios transversales se han descrito en general asociaciones nulas del

bienestar psicológico con la glucemia o la hemoglobina glicosilada (hemoglobina A_{1c}) (1, 34), como mínimo 1 estudio de cohortes observó que la afectividad positiva se asociaba a niveles inferiores de hemoglobina glicosilada a lo largo de 2 años de seguimiento (36). Los investigadores identificaron también asociaciones inversas uniformes entre el mayor bienestar psicológico y la prevalencia del síndrome metabólico (37). En términos generales, esta investigación sugiere que un mayor bienestar psicológico se asocia a un riesgo inferior de disfunción metabólica. Se ha prestado una atención tan solo limitada a los procesos inmunitarios e inflamatorios, con resultados poco uniformes pero a veces sugestivos (33-37).

VÍAS CONDUCTUALES

Se ha estudiado el bienestar psicológico en relación con cada uno de los 4 factores de conducta siguientes relacionados con la SCV definidos por la AHA: tabaquismo, actividad física, alimentación e IMC. La mayor parte de los estudios son transversales y se basan en la auto notificación tanto del bienestar psicológico como de las conductas (excepto en el caso del IMC), lo cual plantea la posibilidad de un sesgo de auto notificación en las estimaciones de la asociación.

Numerosos estudios han documentado una asociación transversal entre el mayor bienestar psicológico y una menor probabilidad de tabaquismo (38, 39). Algunos de los estudios longitudinales, aunque no todos ellos, han documentado la existencia de asociaciones en el sentido esperado (40). Por ejemplo, en los adolescentes jóvenes con un nivel inferior de optimismo y esperanza en la situación inicial fue más probable el tabaquismo actual al cabo de 7 a 10 meses, tras aplicar un ajuste respecto a los factores sociodemográficos y el tabaquismo en la situación inicial (41); en pacientes que sufrieron un síndrome coronario agudo, los más optimistas, en comparación con los menos optimistas, mostraron una menor probabilidad de fumar cigarrillos al cabo de 12 meses (42).

Numerosos estudios han observado que los niveles elevados de bienestar psicológico se asocian a una mayor probabilidad de realizar ejercicio de manera regular (38). Aunque es probable que la asociación sea bidireccional, se están acumulando evidencias basadas en estudios prospectivos longitudinales que indican que el bienestar psicológico predice una mayor probabilidad de realizar los niveles recomendados de actividad (43). Por ejemplo, en una muestra de casi 10.000 adultos ancianos de Inglaterra, los que mostraban los niveles más altos de bienestar en la situación inicial fueron los que presentaron una mayor actividad física a lo largo de 11 años de seguimiento, tras aplicar un ajuste respecto al estado de salud inicial y la depresión (44). También se han descrito algunos resultados nulos (40).

Los estudios transversales y prospectivos indican que las personas con un nivel superior de bienestar psicológico tienden a consumir más frutas y verduras y menos dulces y alimentos procesados (38, 39). Por ejemplo, en análisis con un ajuste respecto a edad, sexo y estado de salud inicial, los adultos finlandeses que inicialmente eran más optimistas, en comparación con los que lo eran menos, tuvieron una alimentación más saludable en un seguimiento de 6 años (40). Al igual que ocurre con la actividad física, es posible que haya una relación bidireccional de tal manera que los patrones de alimentación más saludables fomenten también el bienestar psicológico. Los resultados son más equívocos por lo que respecta al IMC saludable, de tal manera que en estudios transversales se han sugerido asociaciones positivas, pero en estudios prospectivos los resultados han sido poco uniformes (39, 40).

VÍAS PSICOSOCIALES Y AMORTIGUAMIENTO DEL ESTRÉS

Se han propuesto diversos mecanismos psicosociales para la asociación entre el bienestar psicológico y la SCV. Por ejemplo, el apoyo social puede relacionar el optimismo con la SCV, ya que los individuos optimistas tienen una mayor probabilidad de buscar un apoyo social al afrontar situaciones difíciles, pueden ser más queridos, tienen redes de amigos más amplias y tienen amigos que les proporcionan un mayor apoyo durante los períodos de estrés (45, 46). Además, el optimismo proporciona confianza en el futuro, lo cual fomenta otros mecanismos psicológicos y cognitivos que potencian la SCV, como la mayor facilidad para seguir las recomendaciones médicas, involucrarse en la solución efectiva de los problemas y adoptar medidas para evitar los eventos desfavorables (47). Algunos investigadores han propuesto que un "optimismo poco realista" puede tener efectos nocivos, pero la mayor parte de la investigación sugiere que las personas con un optimismo elevado pero no extremo son capaces de diferenciar los factores de estrés controlables de los no controlables. Los optimistas tienden a perseverar y afrontar las situaciones con estrategias de solución de problemas y de planificación para abordar los factores de estrés controlables, pero cuando se enfrentan con factores de estrés no controlables, pasan a otros objetivos y usan otros mecanismos de afrontamiento (48). Es probable que existan mecanismos similares para otros aspectos del bienestar psicológico.

La capacidad de autorregulación puede ser también un mecanismo a través del cual el bienestar psicológico influya en los resultados de salud (49). La autorregulación comporta respuestas cognitivas, afectivas y/o conductuales apropiadas en la vida cotidiana y en el contexto de los objetivos más amplio de una persona; estas capaci-

dades proporcionan medios para afrontar y adaptarse eficazmente a los retos de la vida (50). El uso de estrategias más adaptativas para la regulación de la emoción (por ejemplo la revaloración cognitiva) en vez de estrategias mal adaptadas (por ejemplo la supresión de la expresión de la emoción) se asocia a una menor inflamación y una SCV más favorable (49).

El hecho de tener niveles elevados de bienestar psicológico puede ser útil también para amortiguar los efectos nocivos del estrés. Por ejemplo, el optimismo puede modificar el procesamiento y la interpretación de los factores estresantes cotidianos de manera que estos se experimenten de manera menos amenazante (47). La evidencia obtenida en estudios experimentales y observacionales respalda esta hipótesis. Por ejemplo, un mayor bienestar psicológico parece mitigar formas de estrés como el recuerdo de experiencias de tristeza e ira (51) y los factores de estrés derivados de un menor nivel socioeconómico (52).

INFLUENCIAS AMBIENTALES Y SOCIALES. En los Estados Unidos puede haber oportunidades importantes de mejora de los resultados cardiovasculares abordando los factores determinantes sociales (53), definidos por la Organización Mundial de la Salud como aquellas circunstancias en las que las personas se encuentran durante la vida y los sistemas de que disponen para abordar la enfermedad (54). Una reciente declaración científica de la AHA describe los factores sociales (por ejemplo, posición socioeconómica, relaciones sociales, adversidad en la infancia) que se sabe que influyen en la ECV, así como los posibles mecanismos psicológicos como el desasosiego emocional y los trastornos psiquiátricos (53, 55). Sin embargo, en esta declaración no se comentan los posibles beneficios del bienestar psicológico relacionados con los factores sociales y los resultados cardiovasculares. Aunque hay muchos aspectos del bienestar psicológico que se consideran parcialmente heredables — y así, el optimismo de disposición, la satisfacción con la vida y el propósito en la vida muestran una capacidad heredable (tanto familiar como genética) del 25% al 47% (56) — el entorno social puede influir de forma sustancial en la aparición y la distribución del bienestar psicológico (57). Es necesario un abordaje epidemiológico social sistemático del bienestar psicológico, con la identificación de su distribución en la población y sus factores determinantes claves. Es preciso considerar tanto los factores estructurales sociales como los del desarrollo.

El entorno en la fase inicial de la vida es importante para el desarrollo del funcionamiento psicológico. La adversidad en la fase inicial de la vida, incluida la exposición a características adversas de los progenitores (por ejemplo, mala salud mental), una posición socioeconómica baja y una estructura familiar adversa (por ejemplo,

monoparental, alcoholismo de los progenitores) predice una mala salud psicológica en la infancia, la adolescencia y la edad adulta (58, 59). La carencia de una relación segura o de apoyo y cuidado en la infancia puede afectar al desarrollo estructural y funcional del cerebro de una forma que aumenta la probabilidad de desarrollar hábitos mal adaptados y relaciones de menor apoyo (60). Hay menos estudios que hayan analizado la forma en la que el entorno social inicial puede determinar las trayectorias del bienestar psicológico, si bien se han identificado algunos factores importantes, como las prácticas de cuidado parental (calidez, apoyo y cuidado) y la facilidad de comunicación con los progenitores, así como el hecho de que al niño le guste la escuela y la existencia de otras relaciones de apoyo (61-63). Otros factores externos que fomentan el bienestar psicológico en la infancia y la juventud son las relaciones positivas y de alta calidad con los compañeros y las redes sociales fuertes (64), la percepción de la escuela como un entorno de apoyo y la vida en barrios con un alto capital social (65-67).

Por lo que respecta a los factores estructurales, el *World Happiness Report* ha documentado observaciones ecológicas que relacionan un mayor bienestar psicológico con numerosos factores de nivel macro, incluido el mayor producto interior bruto per cápita específico del país, la libertad en la toma de decisiones sobre opciones de vida, la ausencia de corrupción y la menor desigualdad de rentas (68). Los estudios realizados han puesto también de manifiesto que la satisfacción con la vida se asocia a la mayor renta, el mayor nivel de estudios y la posición profesional más alta (69, 70), aunque son pocos los estudios que han examinado las asociaciones entre los factores estructurales sociales y otros aspectos del bienestar psicológico más allá de la satisfacción con la vida y la afectividad positiva. En los Estados Unidos, la raza y el origen étnico pueden desempeñar también un papel, dada la mayor satisfacción con la vida notificada por los individuos blancos en comparación con los negros y los hispanos. Sin embargo, algunos estudios han señalado también que las asociaciones de los factores estructurales con el bienestar psicológico no son siempre independientes y es posible que tengan efectos sinérgicos (69). La evidencia existente apunta a otros indicadores sociales que es posible que influyan en el bienestar psicológico, como el mayor apoyo social, un mayor tamaño de la red social (71-73), las crisis económicas (74), el capital social de la comunidad (75), la movilidad social (76) y las alteraciones del barrio (77).

MEDIDAS PREVENTIVAS A NIVEL DEL INDIVIDUO, DE LA COMUNIDAD Y DE LA SOCIEDAD

Dada la existencia de datos que relacionan el bienestar psicológico con los parámetros de medida de la SCV y los

resultados clínicos, el siguiente paso clave es el de evaluar si determinadas intervenciones específicas a nivel del individuo, de la comunidad y de la sociedad, pueden modificar con éxito el bienestar psicológico y si el hecho de fomentar el bienestar conduce, a su vez, a una mejor SCV. Aunque es posible que algunos aspectos del bienestar psicológico sean heredables y/o relativamente fijos, se han identificado también otros aspectos de dicho bienestar que constituyen habilidades para la vida y forman parte de unas características y capacidades personales maleables que aumentan las posibilidades de éxito y de bienestar en la vida (78). Las intervenciones basadas en el bienestar psicológico destinadas a la creación de estas habilidades y al fomento de la salud podrían aplicarse en 4 fases a lo largo de la vida: 1) fomento de una gestación, desarrollo y envejecimiento saludables; 2) obtención de cambios favorables en componentes de la SCV; 3) potenciación de un manejo eficaz a corto y largo plazo tras los eventos cardiovasculares clínicos; y 4) apoyo a los cuidados paliativos o de final de la vida (2).

INTERVENCIONES A NIVEL INDIVIDUAL Y DE GRUPOS PEQUEÑOS. En primer lugar, es posible que pueda fortalecerse el bienestar psicológico mediante intervenciones diseñadas para individuos o grupos pequeños. Estos programas incluyen los basados en la conciencia plena y las intervenciones psicológicas positivas que abordan directamente la consecución del optimismo, la afectividad positiva y los constructos relacionados con ello. Hasta el momento, la mayor parte de los estudios han examinado intervenciones basadas en la conciencia plena o *mindfulness*. La conciencia plena es un método que se basa en prestar atención a las experiencias del momento presente con una mentalidad abierta, de un modo no valorativo y con curiosidad. La conciencia plena se entiende aquí como una herramienta para aumentar el bienestar psicológico, más que como un componente del bienestar psicológico en sí mismo. Se han desarrollado diversas intervenciones basadas en la conciencia plena, como la reducción del estrés basada en la conciencia plena (79) y la terapia cognitiva basada en la conciencia plena (80). También se han usado otras técnicas mente-cuerpo relacionadas, como la relajación muscular progresiva, los ejercicios de respiración profunda, las imágenes afectivas guiadas (también denominadas meditación guiada o visualización), el yoga y el tai chi, para fomentar el bienestar psicológico.

En las personas que están en general sanas y no tienen una enfermedad cardíaca ya existente, las intervenciones basadas en la conciencia plena se asocian a una mejora de diversos resultados de salud física y mental, como la mejora de los síntomas depresivos, la ansiedad, el estrés, la calidad de vida, la función física, el abandono

del tabaco, la alimentación saludable y la actividad física (81-83). En las personas con factores de riesgo cardíacos, el entrenamiento de conciencia plena se ha asociado a la reducción de peso (84), el automanejo de la enfermedad y el control de la glucosa (85, 86), y ha producido una mejora del afrontamiento centrado en los problemas y de la presión arterial (87).

Las intervenciones relacionadas con la conciencia plena en pacientes con una cardiopatía ya existente han producido efectos beneficiosos en la calidad de vida relacionada con la salud física y mental, la depresión, la ansiedad, la actividad física y la presión arterial (88, 89). Globalmente, un metanálisis de la reducción del estrés basada en la conciencia plena y de la terapia cognitiva basada en la conciencia plena, en 578 pacientes con enfermedad vascular (incluida la cardiopatía) de 8 ensayos controlados y aleatorizados observó que, en comparación con las condiciones de control, las intervenciones se asociaron a unos efectos entre pequeños y medios sobre el estrés (diferencia media estandarizada [DME]: -0,36; IC del 95%: -0,67 a -0,09; $p = 0,01$), los síntomas depresivos (DME: -0,35; IC del 95%: -0,53 a -0,16; $p = 0,003$), y la ansiedad (DME: -0,50; IC del 95%: -0,70 a -0,29; $p < 0,001$) (90), principalmente a las 8 semanas de seguimiento. El tai chi y el yoga han producido resultados favorables en pacientes con insuficiencia cardíaca (91-93), así como mejoras en la presión arterial y la capacidad de ejercicio en otros grupos con ECV (94). La meditación forma parte de muchas intervenciones de conciencia plena y se ha asociado a una reducción de la mortalidad en las personas con hipertensión (95). Una reciente declaración científica de la AHA (96) ha recomendado la meditación como técnica adyuvante para otros métodos de reducción del riesgo cardiovascular, dada la evidencia prometedora existente respecto a un efecto beneficioso y a su bajo coste y riesgo. En términos generales, las intervenciones basadas en la conciencia plena parecen fomentar el bienestar psicológico y respaldar la SCV, aunque no todos los estudios han observado un efecto beneficioso y la calidad de los estudios continúa siendo poco uniforme (81, 90).

A diferencia de lo que ocurre con las intervenciones de conciencia plena, las intervenciones de psicología positiva tienen como objetivo fomentar el optimismo, la gratitud y la afectividad positiva de manera directa a través de actividades como imaginar y escribir acerca de un futuro mejor, recordar eventos de vida positivos, identificar y utilizar los puntos fuertes personales y planificar y realizar actos de bondad (97, 98). Las intervenciones de psicología positiva pueden ser fáciles de aplicar, a menudo son factibles y bien aceptadas por los pacientes, y pueden no requerir una capacitación amplia por parte del proveedor de la asistencia. Muchos programas hacen que los participantes lleven a cabo las actividades de bien-

tar por sí mismos, y tras ello el clínico o formador del programa proporciona una retroalimentación y apoyo (figura 1). En las personas sanas se ha observado que estas actividades mejoran los indicadores del bienestar psicológico como el optimismo (99, 100) a corto plazo, y algunos estudios han sugerido un efecto sostenido. Globalmente, un metanálisis de 6139 participantes en 39 ensayos aleatorizados observó que las intervenciones de psicología positiva se asociaron a unos efectos pequeños significativos sobre el bienestar (DME: 0,34; $p < 0,001$) y depresión (DME: 0,23; $p < 0,001$), con efectos sostenidos a los 3 y 6 meses de seguimiento (100).

Hay menos investigación sobre las intervenciones de psicología positiva en pacientes con ECV o factores de riesgo cardíaco. Las intervenciones de psicología positiva en poblaciones de riesgo (por ejemplo, pacientes con hipertensión o diabetes) han conducido a una mejora del bienestar psicológico (101-103) y a menudo, aunque no siempre, a mejoras en la adherencia a la medicación

(101-104) u otras conductas de autocuidado (105). Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con diabetes tipo 2, una intervención de afectividad positiva condujo a una mejoría de la depresión superior ($\beta = -0,21$; $p = 0,05$) a la observada en las condiciones de control (102). En los pacientes con ECV ya existentes, las intervenciones de psicología positiva, incluidos los programas orientados específicamente al optimismo (106), han conducido de manera uniforme a una mejora del bienestar psicológico y del rendimiento funcional superior a la observada con las condiciones comparativas (106-108), y en 1 ensayo grande se observó también una mejora de la actividad física (108). Por ejemplo, una intervención de psicología positiva se asoció a diferencias de una magnitud del efecto media en la depresión, la ansiedad y la mejora de la afectividad positiva (DME: 0,47 a 0,71) en comparación con el tratamiento habitual en pacientes con síndrome coronario agudo reciente (107). Serán necesarios más estudios grandes para examinar

FIGURA 1 Estudios de casos de intervenciones de bienestar psicológico positivo

Estudio de caso número 1: una intervención telefónica de psicología positiva para pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo reciente

El optimismo y otros constructos asociados a un BPP se asocian de manera prospectiva a mejores resultados cardíacos y a una mayor participación en conductas de salud, como la actividad física. Los pacientes hospitalizados por un episodio cardiovascular agudo pueden no tener un trastorno psiquiátrico activo (por ejemplo, una depresión clínica) que requiera tratamiento, pero la hospitalización por un evento cardíaco puede constituir un período crucial durante el cual los pacientes pueden recibir bien un planteamiento centrado en el fomento del BPP cuando están abordando el manejo de su salud y el cambio en el estilo de vida.

Se elaboró una intervención telefónica manual, destinada a fomentar el BPP en pacientes que habían sido hospitalizados recientemente por un síndrome coronario agudo (SCA). Los participantes recibieron un manual escrito de tratamiento que describía actividades orientadas a uno o varios constructos clave relacionados con el BPP. Estas actividades incluían el recuerdo de eventos de vida positivos, la identificación y uso de los puntos fuertes personales, imaginar un posible futuro mejor y el recuerdo de éxitos previos.

Los participantes en el programa realizaron una actividad orientada al BPP diferente cada semana. A continuación describieron por escrito la actividad y sus efectos. Un formador del programa habló con el participante cada semana para examinar la actividad de la semana anterior, comentar la adaptación de la capacidad de BPP a las situaciones de la vida cotidiana, y luego comentó el fundamento y las instrucciones para la actividad de la semana siguiente.

En los estudios de intervención pequeños realizados hasta ahora en pacientes que han sufrido un SCA y poblaciones afines, se ha observado que son muy viables, de manera que se completaron más de tres cuartas partes de las sesiones posibles, las valoraciones de los participantes respecto a la facilidad y utilidad de la actividad fueron altas y hubo una mejora de los resultados psicológicos superior a la obtenida en los pacientes que recibieron la asistencia habitual (107). Se están realizando actualmente proyectos más amplios para examinar su repercusión en las conductas de salud y en los resultados funcionales.

Estudio de caso número 2: una intervención de psicología positiva, adaptada culturalmente para personas hispanas/latinas con un riesgo elevado de ECV

La población hispana/latina constituye la minoría racial/étnica más amplia de Estados Unidos y la carga de salud pública debida a las ECV es desproporcionadamente alta en esa población. Sin embargo, la AHA señala que las medidas de prevención de las ECV disponibles para las minorías han sido hasta ahora relativamente escasas y poco efectivas.

Las intervenciones de psicología positiva adaptadas a los valores y perspectivas culturales de la comunidad hispana/latina pueden ser herramientas útiles para esta población con un riesgo elevado de ECV, que muestra una menor utilización de los servicios en los contextos médicos. En consecuencia, en un ensayo piloto se examinó la viabilidad de una intervención de psicología positiva realizada en la iglesia y adaptada culturalmente, en adultos hispanos/latinos que referían dos o más factores de riesgo principales para la ECV. A lo largo del período de intervención de 2 meses, cada semana contó con una sesión de 90 minutos, proporcionada por un asistente social bilingüe, en un contexto de grupo, con ejercicios prácticos prescritos para realizar en el domicilio, que tenía como objetivo incorporar las habilidades aprendidas a las actividades de la vida cotidiana. Las habilidades enseñadas consistieron en identificar y apreciar los eventos positivos, identificar los puntos fuertes personales y practicar la conciencia plena.

Once de 19 adultos completaron el programa, y los abandonos se debieron a menudo a factores logísticos. Casi todos (97%) los participantes se mostraron satisfechos con las sesiones, y hubo aumentos notables de la felicidad, la vitalidad emocional y las conductas de fomento del BPP (por ejemplo, la meditación) en las evaluaciones realizadas con parámetros de medición del cambio y la magnitud del efecto. Este estudio de un caso resalta algunas cuestiones importantes respecto a la prestación de servicios en comunidades con pocos recursos: 1) la derivación a programas a nivel de comunidad que fomentan el bienestar puede ser una opción saludable y poco costosa, 2) deben determinarse los valores culturales y las preferencias de la comunidad antes de definir las mejores prácticas a aplicar y 3) son necesarias estrategias para aumentar la permanencia en el tratamiento, incluido el abordaje de cuestiones como el traslado, el cambio en el turno de trabajo y los deberes de cuidado de los hijos.

Estos 2 estudios de casos ilustran la aplicación de intervenciones de bienestar psicológico en contextos clínicos y de comunidad u organización, respectivamente. Aunque son de una escala de aplicación pequeña, son ejemplos característicos de los enfoques que se están explorando en este campo. SCA = síndrome coronario agudo; AHA = American Heart Association; ECV = enfermedad cardiovascular; BPP = bienestar psicológico positivo.

los efectos sobre los resultados de conducta y de salud. Se han descrito también efectos beneficiosos de las intervenciones de psicología positiva en el grupo de pacientes con ECV por lo que respecta a los marcadores biológicos, incluida la inflamación y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (109, 110), si bien estos efectos biológicos se han observado de manera menos uniforme que los efectos sobre las conductas de salud.

Por último, se han desarrollado y evaluado también programas centrados específicamente en potenciar el sentido y el propósito de la vida. En ensayos aleatorizados grandes realizados en pacientes con cáncer avanzado o en cuidados paliativos se ha observado que las intervenciones relacionadas con el sentido o el propósito de la vida han conducido a mejoras del bienestar, la calidad de vida, la depresión y el desasosiego causado por los síntomas físicos, y se ha observado que estos efectos se producen a través de un mayor sentido de la vida (111, 112). En un estudio de una intervención centrada en el sentido de la vida en cuidados paliativos se observaron efectos potentes sobre el propósito de vida ($r = 0,56$; $p < 0,001$) y sobre los síntomas depresivos ($p < 0,05$) (112). Hasta donde nosotros sabemos, estas intervenciones no se han ensayado en individuos con ECV o con factores de riesgo para la ECV.

Junto con su utilidad como intervenciones empleadas solas, los programas que fomentan el bienestar psicológico podrían combinarse también con programas existentes que tienen como objetivo un cambio de las conductas de salud (113). Se han integrado con éxito intervenciones basadas en la conciencia plena en programas de rehabilitación cardíaca (114). Además, las actividades de psicología positiva han conducido a un aumento de la autoeficacia, la confianza y las conexiones interpersonales (113), lo cual está relacionado, a su vez, con un mayor involucramiento en las intervenciones de conductas de salud tradicionales (115, 116). Esta observación sugiere que la combinación de intervenciones de bienestar psicológico y de conductas de salud podría aportar un beneficio cardíaco tanto directamente, a través de la mejora de factores psicológicos asociados a los resultados cardíacos (por ejemplo, la depresión), como mediante el fomento del involucramiento en una intervención conductual vinculada, como la entrevista motivacional (113). De hecho, en un ensayo reciente, de diseño factorial, se observó que la adición de la entrevista motivacional a una intervención de psicología positiva condujo a una adherencia a las conductas de salud mayor que la observada en los sujetos a los que se aplicó solamente la intervención de psicología positiva (117).

INTERVENCIONES A NIVEL DE LA COMUNIDAD Y DE LA POBLACIÓN. El fomento del bienestar psicológico en contextos de base comunitaria (ya sea a través de los

centros de trabajo, las iglesias, los barrios o en un ámbito poblacional) podría aportar un beneficio aún mayor. En ensayos anteriores se han puesto a prueba programas destinados a potenciar el bienestar psicológico de los adolescentes en el contexto escolar (118, 119) y de los adultos de edad avanzada a través de organismos de la comunidad (120). Estas intervenciones han dado lugar a una menor cantidad de síntomas depresivos y padecimientos físicos, con una mejora de la calidad de vida y del bienestar emocional y el crecimiento personal (119, 120). En una intervención de grupo, de psicología positiva aplicada en la iglesia (**figura 1**) en individuos hispanos y latinos de Estados Unidos con riesgo de ECV, se observó que el programa era viable y se asociaba a un aumento pre-post en el bienestar emocional y un mayor involucramiento en las conductas inductoras de felicidad (por ejemplo, la meditación) (121).

El lugar en el que ha habido un desarrollo más amplio de estos programas institucionales han sido, tal vez, los centros de trabajo. Estos programas tienen un interés especial ya que la mayor parte de los adultos de Estados Unidos son empleados que trabajan en un centro de trabajo y para muchos de ellos el trabajo constituye una causa importante de estrés (121). Además, el estrés asociado al trabajo rutinario, incluida la tensión laboral y el horario laboral prolongado, puede contribuir a aumentar el riesgo de ECV (122). Algunas publicaciones recientes de la AHA se han centrado en el lugar de trabajo, como un *Workplace Health Playbook* sobre programas de capacitación en la resiliencia (123). Estos programas de resiliencia se han utilizado en individuos o grupos de empleados y consisten en una combinación de terapia cognitivo-conductual tradicional, conciencia plena, fomento del “capital psicológico” y programas basados en la psicología positiva (124, 125). Con ellos se han observado efectos pequeños pero significativos en el rendimiento laboral, los resultados psicológicos y la salud física. Otros programas centrados en el bienestar psicológico que están relacionados con la “salud organizacional positiva” no han sido tan bien estudiados empíricamente (126) como los programas de control del estrés basados en la terapia cognitivo-conductual tradicional, y serán necesarias nuevas investigaciones para determinar la repercusión de estos programas en el lugar de trabajo.

Aunque los programas de bienestar psicológico no se han aplicado aún a comunidades enteras, hay un interés creciente por las intervenciones de fomento de la SCV hechas a medida para comunidades específicas (127). Entre los ejemplos de ello se encuentran el *Healthy Chicago/Healthy Hearts Action Plan* (128) y el *Be There San Diego*, un proyecto destinado a eliminar la ECV y el ictus de la provincia de San Diego (129). La iniciativa *Culture of Health* de la *Robert Wood Johnson Foundation* (130) presta apoyo a alrededor de 30 comunidades

estadounidenses de todo el país “haciendo de la salud un valor compartido, fomentando la colaboración intersectorial para mejorar el bienestar, creando comunidades más saludables y más equitativas y fortaleciendo la integración de los servicios y sistemas de asistencia sanitaria”. Deberá darse una alta prioridad a la investigación de la posible contribución de las intervenciones de bienestar psicológico a estas y otras iniciativas similares.

CUIDADORES EN LA PROMOCIÓN DE LA SALUD: CONSECUENCIAS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las entrevistas que tienen lugar en el ámbito de la cardiología clínica pueden brindar una excelente oportunidad para evaluar y fomentar el bienestar psicológico, especialmente por lo que respecta a la salud. Un primer paso en la visita puede ser una breve evaluación de los síntomas de desasosiego psicológico, como la depresión y la ansiedad. En anteriores revisiones de actualización sobre el desasosiego psicológico y la ECV (131, 132) se ha descrito una forma de abordar este *screening* y los posibles pasos siguientes del manejo clínico de las cuestiones de salud mental.

A continuación, está justificada la evaluación del bienestar psicológico. Aunque los pacientes que sobreviven a

largo plazo tras eventos agudos de ECV con frecuencia no presentan clínicamente un trastorno psiquiátrico actual, ni sufren un desasosiego activo típico, en la fase inmediatamente posterior al evento es probable que la mayoría de los pacientes consideren que el fomento del bienestar psicológico tiene importancia para su calidad de vida y su funcionamiento. Al examinar los resultados del *screening* de la depresión o la ansiedad con los pacientes, los clínicos pueden introducir brevemente la idea de que el bienestar psicológico, y no solo la ausencia de un desasosiego agudo, es importante para la salud. Varias preguntas específicas (**tabla 1**) sobre el bienestar psicológico pueden aportar información y pueden estimular una conversación acerca del fomento del bienestar psicológico. Estas preguntas pueden centrarse en el optimismo del paciente, la satisfacción con la vida, el apoyo social, el propósito de la vida y la afectividad positiva, en relación con sus circunstancias generales de vida y su salud.

El bienestar psicológico puede ser fomentado y respaldado de diversas maneras por los clínicos y otros prestadores de asistencia (**figura 2**). Un enfoque de este tipo se centra en fomentar los puntos fuertes del individuo para promocionar su bienestar psicológico y su salud, y los pacientes pueden considerar que este enfoque es motivador y gratificante. Las afirmaciones específicas realizadas por los clínicos pueden respaldar el bienestar psicológico, en especial cuando corresponden a circunstancias personales de los pacientes (**tabla 1**). A continuación, los clínicos pueden hacer recomendaciones personalizadas (**tablas 1 y 2**). Por ejemplo, un clínico puede “dar permiso” a los pacientes para que se dediquen a las aficiones que les gustan o a otras actividades de las que disfruten, en especial las que comportan una actividad física, un apoyo social o una satisfacción más profunda y un mayor propósito de la vida. Estas “prescripciones” de los clínicos de tender al bienestar personal pueden ser potentes y muy valoradas por los pacientes, y pueden tener más peso aún cuando los clínicos explican que el bienestar psicológico se asocia a una mejor calidad de vida relacionada con la salud y a un mejor resultado cardiovascular.

En los pacientes con una visión interna y un interés apropiados, los clínicos pueden recomendar además actividades estructuradas específicas relativas al bienestar psicológico. Los ejemplos de actividades que se resumen en la **tabla 2**, pueden incluir las centradas en el optimismo o las relativas a la salud asociadas a un mejor bienestar (133). Los clínicos y otros prestadores de asistencia pueden aportar también información acerca de programas y recursos de la comunidad que fomenten el bienestar psicológico y/o aumenten el apoyo social, incluidas las redes de apoyo social y la asistencia domiciliaria. Ese enfoque puede ser especialmente importante en las zonas de renta baja o en las comunidades desfavorecidas,

TABLA 1 Preguntas clínicas y explicaciones breves para abordar y fomentar el bienestar psicológico positivo en las visitas clínicas

Característica o activo	Preguntas y ejemplos de explicaciones
Optimismo	Preguntas: • “¿Espera que le ocurran cosas buenas en el futuro?” • “¿Cómo cree que irán las cosas en el futuro en cuanto a su salud?” Ejemplos de explicaciones para respaldar el bienestar psicológico positivo: <i>He tratado antes a muchos pacientes con este problema de salud y he visto que a muchos de ellos les va muy bien. Creo que en usted puede ocurrir lo mismo.</i>
Afectividad positiva o satisfacción con la vida	Preguntas: • “¿Con qué frecuencia experimenta alegría o placer en su vida?” • “¿Está satisfecho con cómo ha ido su vida cómo la ha vivido?” Ejemplos de explicaciones para respaldar el bienestar psicológico positivo: <i>Hay muchas investigaciones que han observado una relación entre sentirse feliz y satisfecho con la propia vida y la salud cardíaca. Por lo tanto, quiero apoyarle plenamente en que se tome tiempo para usted mismo y se dedique a [aficiones saludables y actividades de interés].</i>
Gratitud	Preguntas: • “¿Hay algo por lo que se sienta agradecido en su vida?” • “¿Se ha sentido alguna vez agradecido por algo relativo a su salud? Dígame de qué se trata.” Ejemplos de explicaciones para respaldar el bienestar psicológico positivo: <i>Hemos tenido suerte de poder abordar este problema cuando lo hicimos, y creo que esto significa que hay buenas posibilidades de que su salud se mantenga fuerte si trabajamos juntos para ello.</i>
Aprovechamiento de los puntos fuertes personales	Preguntas: • “¿Cuáles son sus principales puntos fuertes y capacidades?” • “¿Cuándo ha aplicado sus mejores capacidades para mejorar su propia salud?” Ejemplos de explicaciones para respaldar el bienestar psicológico positivo: <i>Me ha impresionado cómo ha tenido éxito en su vida cuando [situación de vida]. Puede utilizar esas mismas capacidades para tener éxito en el cuidado de su salud cardíaca.</i>

FIGURA 2 Enfoques prácticos de las intervenciones de psicología positiva

Visita de cardiología clínica	• Médico: detectar el desasosiego, introducir la importancia del BPP, recomendar actividades (actividad física, aficiones saludables) • Personal auxiliar: explicar actividades específicas de BPP (tabla 2) con mayor detalle, realizar el seguimiento de las actividades de BPP previas, proporcionar información sobre recursos de la comunidad
Programas de prevención y rehabilitación cardíaca	• Educación sanitaria: centrada en los beneficios del optimismo, la afectividad positiva y los constructos relacionados con ello para la salud cardiovascular • Aplicación: integración de las actividades de BPP en la programación, incluidas las centradas en la conciencia plena, el optimismo, los puntos fuertes, la gratitud y la inducción de una afectividad positiva
Recursos de la comunidad	• Grupos: grupos centrados en la salud cardíaca, grupos para caminar/realizar actividades, grupos de intereses/aficiones • Profesionales/programas: programas de mente-cuerpo y de meditación, entrenadores de salud • Contexto: iglesias, centros de personas mayores, centros de la comunidad, organizaciones de voluntariado
Psiquiatría y profesionales clínicos de la salud conductual	• Aplicación de principios y actividades de BPP en las intervenciones de salud mental a nivel individual y a nivel de grupo ya existentes • Combinación de las actividades de BPP con intervenciones de conductas de salud tradicionales para fomentar el involucramiento y la motivación

Estos principios y recursos pueden facilitar a los clínicos y los demás prestadores de asistencia la identificación de oportunidades no detectadas anteriormente para promover el bienestar a través de abordajes específicos para cada contexto. BPP = bienestar psicológico positivo.

TABLA 2 Actividades destinadas a fomentar el bienestar psicológico positivo en las visitas clínicas y después de ellas

Característica o activo	Actividad introductoria en la visita clínica	Actividades estructuradas	Habilidades a desarrollar
Optimismo	Examinar y comentar un mejor futuro posible en relación con la salud	Redactar de manera detallada el mejor futuro posible en relación con la salud dentro de 1 año y cómo podría conseguirse	Desarrollar expectativas de salud optimistas y el logro de estas expectativas basado en objetivos
Gratitud	Comentar las razones para estar agradecido respecto al estado de salud actual de la persona	Iniciar una práctica de recuerdo o registro de los eventos de vida positivos Redactar una carta de agradecimiento a otra persona	Fomentar una perspectiva de gratitud en el mundo, incluida la gratitud por la salud
Autoeficacia o confianza y uso de los puntos fuertes personales	Examinar los éxitos previos de la persona, las características que han conducido a esos éxitos y la forma en la que esto puede aplicarse a los objetivos de salud	Escribir acerca de éxitos de vida previos importantes y acerca de la forma en la que las capacidades personales que condujeron a ese éxito pueden aplicarse ahora al autocuidado Identificar un punto fuerte personal característico (por ejemplo, perseverancia, inteligencia social, creatividad) y usarlo de una forma nueva	Desarrollar una identidad centrada en los puntos fuertes y fomentar el uso de los puntos fuertes personales para las actividades relativas a la salud
Afectividad positiva	Comentar los eventos de vida positivos previos y valorar las actividades actuales que proporcionan placer	Programar actividades placenteras Capitalizar los eventos de vida positivos apreciándolos o compartiéndolos	Crear una práctica de experimentar y apreciar los eventos de vida positivos
Sentido o propósito de la vida	Comentar las cosas de la propia vida que aportan un sentido o propósito	Escribir acerca del propio legado, los pasos dados para alcanzar esos objetivos de vida y la forma en la que las actividades relacionadas con la salud pueden facilitar estos objetivos	Identificar objetivos específicos que den sentido a la vida y utilizar el autocuidado relativo a la salud para facilitar la consecución de esos objetivos

dados los posibles obstáculos existentes para el empleo de las estrategias psicológicas y conductuales tradicionales a causa de los costes, la estigmatización y los recursos ambientales. Aunque puede parecer difícil ayudar a los pacientes a modificar su bienestar psicológico en el con-

texto de un diagnóstico médico reciente, estos eventos pueden constituir una “oportunidad para la enseñanza”.

Es bien sabido que la mayoría de los médicos han tenido una formación mínima en este campo y tienen un tiempo muy limitado para dedicarlo a los pacientes. Sin

embargo, un abordaje estructurado y breve del bienestar psicológico que incluye un número reducido de preguntas dirigidas, un comentario centrado en el paciente sobre las fuentes de bienestar psicológico, información acerca de los beneficios de este, y el aporte de recursos específicos y actividades destinadas a fomentarlo, puede ser un componente breve y útil de la visita y el cuidado general del paciente. Los comentarios de mayor profundidad, el seguimiento de actividades positivas y los recursos adicionales pueden proporcionarlos otros miembros del equipo clínico (por ejemplo, enfermeras, personal de la consulta o profesionales de la salud conductual). Además, los contextos que se centran en el bienestar cardiovascular, como los programas de prevención y rehabilitación cardíaca, pueden ser una oportunidad ideal para realizar estas evaluaciones, conversaciones e intervenciones. Por último, los psiquiatras, psicólogos y otros clínicos con un conocimiento experto de la cardiología conductual pueden utilizar un abordaje del bienestar y combinarlo o integrarlo con otras intervenciones psicológicas o conductuales (**figura 2**).

PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA INVESTIGACIÓN

Son necesarias nuevas investigaciones a 3 niveles distintos pero complementarios. En primer lugar, una mejor definición y medición del bienestar psicológico potenciará los avances en este campo. Se han establecido unos pocos parámetros de valoración bien validados para aspectos específicos del bienestar (134). Sin embargo, para la mayoría de los aspectos del bienestar psicológico (por ejemplo, sentido de la vida, afectividad positiva), carecemos de instrumentos sólidos o no hay un consenso respecto al parámetro de valoración a elegir. Serán necesarios nuevos estudios para alcanzar un consenso respecto a los parámetros de medición óptimos de entre los ya existentes y para desarrollar instrumentos de valoración que sean psicométricamente sólidos en aquello en lo que no los haya.

En segundo lugar, dado que el conocimiento de los mecanismos resulta fundamental para establecer la causalidad y puede orientar el desarrollo de las intervenciones (135), este campo requiere una investigación más rigurosa de las vías causales que relacionan el bienestar psicológico con los resultados cardiovasculares. Los estudios de los mecanismos de acción que relacionan el bienestar psicológico con las conductas, los factores y los resultados de SCV han sido a menudo transversales, han examinado un único factor psicológico y han tenido otras varias limitaciones fundamentales. La investigación futura para evaluar los mecanismos de acción requerirá estudios epidemiológicos observacionales sólidos que incorporen lo siguiente: 1) múltiples parámetros de valo-

ración del bienestar para diferenciar si los distintos aspectos del bienestar psicológico influyen de manera diferente en los resultados; 2) diseños de estudio de cohortes longitudinales para evaluar las relaciones de forma prospectiva; 3) un examen simultáneo de las vías biológicas, conductuales y psicosociales; 4) un control adecuado del factor de desasosiego psicológico (por ejemplo, la depresión) y otros factores de confusión; 5) muestras grandes y que incluyan diversidad; y 6) el uso de métodos óptimos de inferencia de la causalidad.

Por lo que respecta a los estudios de las vías biológicas y del bienestar psicológico, los resultados han aportado a menudo tan solo sugerencias, debido en parte a los problemas metodológicos antes mencionados. Aunque los resultados prospectivos proporcionan una evidencia más concluyente, las técnicas habituales empleadas para reducir la preocupación respecto a una causalidad inversa, como el ajuste respecto a los niveles iniciales del parámetro de valoración de interés, pueden no abordar siempre este aspecto. También son probables las asociaciones bidireccionales, como ocurre con la depresión y la ECV (136). Otros métodos alternativos para evaluar la inferencia causal —como los estudios epidemiológicos con el empleo de mediciones repetidas, los métodos estadísticos específicamente diseñados para abordar estas cuestiones (por ejemplo, los modelos estructurales marginales) o los diseños experimentales— pueden ser de utilidad para resolver estas dificultades. Además, dado que basarse en un solo parámetro de valoración biológico puede no reflejar la situación biológica en múltiples sistemas, los nuevos enfoques “ómico” (por ejemplo, metabolómica, microbioma) pueden aportar una mayor perspectiva.

Los estudios del bienestar psicológico y las conductas de salud han sido con mayor frecuencia de tipo longitudinal, y las asociaciones se han observado de manera más uniforme, en especial en cuanto a la actividad física y el tabaquismo, aunque la diversidad de las poblaciones estudiadas ha contribuido a producir algunos resultados poco coherentes. La obtención de medidas repetidas de conductas de salud medidas de manera objetiva a lo largo del tiempo proporcionará un conjunto de evidencias más completo y riguroso para establecer qué conductas de salud relacionan el bienestar psicológico con la SCV. Las vías psicosociales constituyen también un mecanismo importante ya que pueden fomentar la resolución de problemas efectiva, la capacidad de regulación y el amortiguamiento del estrés; sin embargo, hay pocos estudios en los que se hayan evaluado específicamente estas vías como posibles mecanismos. La obtención de evidencias directas requerirá estudios bien diseñados que evalúen el bienestar psicológico, diversos factores psicosociales y la SCV.

Por lo que respecta a los antecedentes ambientales sociales, los factores a nivel macro, como la posición socioeconómica y las relaciones sociales, están correla-

cionados con el bienestar psicológico, aunque la mayor parte de los estudios han sido de tipo ecológico y de correlación. Los estudios prospectivos a nivel individual de la posición socioeconómica o los cambios en las redes de apoyo social han mostrado relaciones predictivas respecto al bienestar psicológico; sin embargo, estas relaciones no son uniformes en todos los constructos del bienestar (76). Serán necesarios nuevos estudios en los que se evalúen las influencias ambientales sociales en el bienestar psicológico, en especial estudios que evalúen múltiples constructos del bienestar psicológico.

En tercer lugar, el estudio de las intervenciones que fomentan el bienestar psicológico debe ser un enfoque fundamental en la clínica y en la investigación futura. Aunque las intervenciones centradas en la conciencia plena y en la psicología positiva parecen ser eficaces para mejorar el bienestar psicológico en las personas sanas, los estudios de su repercusión en el fomento de la SCV y la mejora de los resultados en los pacientes con ECV continúan siendo muy insuficientes. Las intervenciones de bienestar psicológico actuales a nivel de individuo, de grupo y de comunidad deberán basarse en modelos teóricos, abordar características modificables asociadas a la SCV y deberán estudiarse mediante ensayos pragmáticos rigurosos y con la potencia estadística suficiente, en muestras de pacientes y en poblaciones sanas. En los estudios de intervención será preciso considerar intervenciones basadas en el uso de dispositivos móviles para mejorar el alcance y las repercusiones de una intervención combinada de bienestar psicológico y conductas de salud, que puede ser más potente que cualquiera de las dos sola. Las intervenciones en iglesias, centros de trabajo y otros contextos de la comunidad podrían fomentar un mayor bienestar y apoyo social a nivel de la comunidad y fortalecer los activos psicológicos a nivel individual. Los investigadores han señalado que algunos países fomentan de manera más activa los recursos que potencian el bienestar psicológico, como el apoyo social y la generosidad y la prestación universal de asistencia de salud física y mental, y se ha especulado con la posibilidad de que estos recursos puedan explicar la mayor esperanza de vida y la mayor salud global observada en dichos países. Sin embargo, no se han realizado estudios que hayan evaluado las intervenciones de bienestar psicológico a nivel de la población para promover la SCV.

CONCLUSIONES

Existe un conjunto sustancial de investigaciones que han abordado la relación entre el bienestar psicológico y la SCV. El bienestar psicológico puede influir en la SCV a través de 3 vías generales: biológica, conductual y psicosocial. El bienestar psicológico puede fortalecerse mediante intervenciones como los programas de conciencia plena y las intervenciones de psicología positiva. Estas intervenciones, aplicadas en la práctica clínica tanto para individuos como para grupos pequeños, han mostrado en general una mejora de los resultados de salud mental y calidad de vida, que son valiosos de por sí; sin embargo, continúa sin estar claro si estas intervenciones modifican de manera duradera y potente las conductas de SCV, los factores biológicos o los resultados cardíacos. Las intervenciones a nivel de la comunidad, en centros de trabajo, escuelas, iglesias y otras organizaciones han sido poco evaluadas hasta el momento. Además, no se han realizado estudios específicos para evaluar si las intervenciones de bienestar psicológico conducen de por sí o no a una mejora de la SCV. (109). Sin embargo, este campo se está orientando cada vez más hacia ello, con estudios destinados a identificar los componentes óptimos del bienestar psicológico que pueden evaluarse luego en ensayos controlados rigurosos para examinar los efectos sobre los resultados relacionados con la salud (117).

Con una experiencia más amplia y nuevas evidencias, las recomendaciones de práctica clínica y las guías de políticas de salud para las intervenciones de bienestar psicológico podrían tener un efecto sustancial en la SCV a nivel de la población. Hay una urgente necesidad de inversión en la investigación propuesta, para determinar la posible aportación de la mejora de la salud psicológica a la mejor SCV a nivel de la población; esta es una cuestión en la que no se puede esperar más.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Darwin R. Labarthe, Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 680 North Lake Shore Suite 1400, Chicago, Illinois 30311. Correo electrónico: darwin.labarthe@northwestern.edu. Twitter: @NUFeinbergMed.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: the association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychol Bull* 2012;138:655-91.
2. Labarthe DR, Kubzansky LD, Boehm JK, Lloyd-Jones DM, Berry JD, Seligman ME. Positive cardiovascular health: a timely convergence. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:860-7.
3. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
4. Younus A, Aneni EC, Spatz ES, et al. A systematic review of the prevalence and outcomes of ideal cardiovascular health in US and non-US populations. *Mayo Clin Proc* 2016;91:649-70.

5. Waterman AS. On the importance of distinguishing hedonia and eudaimonia when contemplating the hedonic treadmill. *Am Psychol* 2007;62:612-3.
6. Keyes CLM, Shmotkin D, Ryff CD. Optimizing well-being: the empirical encounter of two traditions. *J Pers Soc Psychol* 2002;82:1007-22.
7. Ryff CD, Love GD, Urry HL, et al. Psychological well-being and ill-being: do they have distinct or mirrored biological correlates? *Psychosom Med* 2006;75:85-95.
8. Kronish IM, Carson A, Davidson K, Muntner P, Stafford M. Depressive symptoms and cardiovascular health by the American Heart Association's definition in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *PLoS One* 2012;7:e52771.
9. Boehm JK, Soo J, Chen Y, et al. Psychological well-being's link with cardiovascular health in older adults. *Am J Prev Med* 2017;53:791-8.
10. Hernandez R, Kershaw KN, Siddique J, et al. Optimism and cardiovascular health: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Health Behav Policy Rev* 2015;2:62-73.
11. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:145-55.
12. Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
13. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, van Balkom AJ, Penninx BW. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2016;208:223-31.
14. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936-46.
15. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a metaanalytic review. *Am Heart J* 2013;166:806-14.
16. Kivimaki M. Psychosocial factors in etiology and prognosis of specific diseases and disorders: cardiovascular diseases. In: Kivimaki M, Batty DG, Kawachi I, Steptoe A, editors. *Handbook of Psychosocial Epidemiology*. New York, NY: Routledge, 2018:247-62.
17. Kubzansky LD, Cole SR, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D. Shared and unique contributions of anger, anxiety, and depression to coronary heart disease: a prospective study in the Normative Aging Study. *Ann Behav Med* 2006;31:1.
18. Kubzansky LD, Koenen KC, Spiro A 3rd, Vokonas PS, Sparrow D. Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:109-16.
19. Steptoe A, Brydon L. Emotional triggering of cardiac events. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:63-70.
20. Kim ES, Smith J, Kubzansky LD. Prospective study of the association between dispositional optimism and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:394-400.
21. Kim ES, Hagan KA, Grodstein F, DeMeo DL, De Vivo I, Kubzansky LD. Optimism and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2017;185:21-9.
22. Kim ES, Park N, Peterson C. Dispositional optimism protects older adults from stroke: the Health and Retirement Study. *Stroke* 2011;42:2855-9.
23. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Positive psychological health and stroke risk: the benefits of emotional vitality. *Health Psychol* 2015;34:1043-6.
24. Cohen R, Bavishi C, Rozanski A. Purpose in life and its relationship to all-cause mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2016;78:122-33.
25. Liu B, Floud S, Pirie K, et al. Does happiness itself directly affect mortality? The prospective UK Million Women Study. *Lancet* 2016;387:874-81.
26. Yu L, Boyle PA, Wilson RS, Levine SR, Schneider JA, Bennett DA. Purpose in life and cerebral infarcts in community-dwelling older people. *Stroke* 2015;46:1071-6.
27. Kubzansky LD, Kim ES, Salinas J, Huffman JC, Kawachi I. Happiness, health, and mortality. *Lancet* 2016;388:27.
28. Trudel-Fitzgerald C, Gilsanz P, Mittleman MA, Kubzansky LD. Dysregulated blood pressure: can regulating emotions help? *Curr Hypertens Rep* 2015;17:92.
29. Trudel-Fitzgerald C, Boehm JK, Kivimaki M, Kubzansky LD. Taking the tension out of hypertension: a prospective study of psychological well-being and hypertension. *J Hypertens* 2014;32:1222-8.
30. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-8.
31. Oveis C, Cohen AB, Gruber J, Shiota MN, Haidt J, Keltner D. Resting respiratory sinus arrhythmia is associated with tonic positive emotionality. *Emotion* 2009;9:265-70.
32. Sloan RP, Schwarz E, McKinley PS, et al. Vagal-mediated heart rate variability and indices of well-being: results of a nationally representative study. *Health Psychol* 2017;36:73-81.
33. Richman LS, Kubzansky LD, Maselko J, Ackerson LK, Bauer M. The relationship between mental vitality and cardiovascular health. *Psychol Health* 2009;24:919-32.
34. Oreskovic NM, Goodman E. Association of optimism with cardiometabolic risk in adolescents. *J Adolesc Health* 2013;52:407-12.
35. Yoo J, Miyamoto Y, Rigotti A, Ryff CD. Linking positive affect to blood lipids: a cultural perspective. *Psychol Sci* 2017;28:1468-77.
36. Tsenkova VK, Dienberg Love G, Singer BH, Ryff CD. Coping and positive affect predict longitudinal change in glycosylated hemoglobin. *Health Psychol* 2008;27:5163-71.
37. Midei AJ, Matthews KA. Positive attributes protect adolescents from risk for the metabolic syndrome. *J Adolesc Health* 2014;55:678-83.
38. Grant N, Wardle J, Steptoe A. The relationship between life satisfaction and health behavior: a cross-cultural analysis of young adults. *Int J Behav Med* 2009;16:259-68.
39. Kelloniemi H, Ek E, Laitinen J. Optimism, dietary habits, body mass index and smoking among young Finnish adults. *Appetite* 2005;45:169-76.
40. Serlachius A, Pulkki-Raback L, Elovainio M, et al. Is dispositional optimism or dispositional pessimism predictive of ideal cardiovascular health? The Young Finns Study. *Psychol Health* 2015;30:1221-39.
41. Carvajal SC, Wiatrek DE, Evans RI, Knee CR, Nash SG. Psychosocial determinants of the onset and escalation of smoking: cross-sectional and prospective findings in multiethnic middle school samples. *J Adolesc Health* 2000;27:255-65.
42. Ronaldson A, Molloy GJ, Wikman A, Poole L, Kaski JC, Steptoe A. Optimism and recovery after acute coronary syndrome: a clinical cohort study. *Psychosom Med* 2015;77:311-8.
43. Carvajal SC. Global positive expectancies in adolescence and health-related behaviours: longitudinal models of latent growth and cross-lagged effects. *Psychol Health* 2012;27:916-37.
44. Kim ES, Kubzansky LD, Soo J, Boehm JK. Maintaining healthy behavior: a prospective study of psychological well-being and physical activity. *Ann Behav Med* 2017;51:337-47.
45. Brissette I, Scheier MF, Carver CS. The role of optimism in social network development, coping, and psychological adjustment during a life transition. *J Pers Soc Psychol* 2002;82:102-11.
46. Andersson MA. Dispositional optimism and the emergence of social network diversity. *Sociol Q* 2012;53:92-115.
47. Rasmussen HN, Wrosch C, Scheier MF, Carver CS. Self-regulation processes and health: the importance of optimism and goal adjustment. *J Pers* 2006;74:1721-47.
48. Carver CS, Scheier MF, Segerstrom SC. Optimism. *Clin Psychol Rev* 2010;30:879-89.
49. Appleton A, Kubzansky LD. Emotion regulation and cardiovascular disease risk. In: Gross JJ, editor. *Handbook of Emotion Regulation*. New York, NY: Guilford Press, 2014:596-612.
50. Carver CS, Scheier MF. Optimism, pessimism, and self-regulation. In: Chang EC, editor. *Optimism and Pessimism: Implications for Theory, Research, and Practice*. Washington, DC: American Psychological Association, 2001:31-52.
51. Brummett BH, Boyle SH, Kuhn CM, Siegler IC, Williams RB. Positive affect is associated with cardiovascular reactivity, norepinephrine level, and morning rise in salivary cortisol. *Psychophysiology* 2009;46:862-9.
52. Gallo LC, Matthews KA. Understanding the association between socioeconomic status and physical health: do negative emotions play a role? *Psychol Bull* 2003;129:10-51.
53. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, et al. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:873-98.
54. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S, Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet* 2008;372:1661-9.

55. Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, et al. Childhood and adolescent adversity and cardio-metabolic outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e15-28.
56. Diener E, Oishi S, Lucas RE. Personality, culture, and subjective well-being: emotional and cognitive evaluations of life. *Annu Rev Psychol* 2003;54:403-25.
57. Kubzansky LD, Segerstrom SC, Boehm JK. Positive psychological functioning and the biology of health. *Soc Personal Psychol Compass* 2015;9:645-60.
58. McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1151-60.
59. Collins WA, Maccoby EE, Steinberg L, Hetherington EM, Bornstein MH. Contemporary research on parenting. The case for nature and nurture. *Am Psychol* 2000;55:218-32.
60. Shonkoff JP, Garner AS. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129:e232-46.
61. Molcho M, Gabhainn SN, Kelleher CC. Interpersonal relationships as predictors of positive health among Irish youth: the more the merrier? *Ir Med J* 2007;100 Suppl:3-6.
62. Levine K, Currie C. Family structure, mother-child communication, father-child communication, and adolescent life satisfaction: a cross-sectional multilevel analysis. *Health Educ Res* 2010;110:152-68.
63. Currie C, Zanotti C, Morgan A, et al. Social Determinants of Health and Well-Being Among Young People Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) Study: International Report From the 2009/2010 Survey. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, World Health Organization, 2012.
64. Moreno C, Sanchez-Queija I, Munoz-Tinoco V, et al. Cross-national associations between parent and peer communication and psychological complaints. *Int J Public Health* 2009;54 Suppl 2: 235-42.
65. Danielsen A, Samdal O, Hetland J, Wold B. School-related social support and students' perceived life satisfaction. *J Educ Res* 2009;102: 303-18.
66. Vieno A, Santinello M, Pastore M, Perkins DD. Social support, sense of community in school, and self-efficacy as resources during early adolescence: an integrative model. *Am J Community Psychol* 2007;39:177-90.
67. Theokas C, Almerigi JB, Lerner RM, et al. Conceptualizing and modeling individual and ecological asset components of thriving in early adolescence. *J Early Adolesc* 2005;25:113-43.
68. Helliwell J, Layard R, Sachs J, editors. World Happiness Report. New York, NY: Sustainable Development Solutions Network, 2017.
69. Barger SD, Donoho CJ, Wayment HA. The relative contributions of race/ethnicity, socioeconomic status, health, and social relationships to life satisfaction in the United States. *Qual Life Res* 2009;18:179-89.
70. Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD, Ruiz MA. The contribution of socio-demographic and psychosocial factors to life satisfaction. *Ageing Soc* 2001;21:23-43.
71. Greenfield EA, Reyes L. Continuity and change in relationships with neighbors: implications for psychological well-being in middle and later life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2015;70:607-18.
72. Tomini F, Tomini SM, Groot W. Understanding the value of social networks in life satisfaction of elderly people: a comparative study of 16 European countries using SHARE data. *BMC Geriatr* 2016;16:203.
73. Pinquart M, Sorensen S. Influences of socioeconomic status, social network, and competence on subjective well-being in later life: a meta-analysis. *Psychol Aging* 2000;15:187-224.
74. Clench-Aas J, Holte A. The financial crisis in Europe: impact on satisfaction with life. *Scand J Public Health* 2017;45:30-40.
75. Inaba Y, Wada Y, Ichida Y, Nishikawa M. Which part of community social capital is related to life satisfaction and self-rated health? A multilevel analysis based on a nationwide mail survey in Japan. *Soc Sci Med* 2015;142:169-82.
76. Boehm JK, Chen Y, Williams DR, Ryff C, Kubzansky LD. Unequally distributed psychological assets: are there social disparities in optimism, life satisfaction, and positive affect? *PLoS One* 2015;10:e0118066.
77. Toma A, Hamer M, Shankar A. Associations between neighborhood perceptions and mental well-being among older adults. *Health Place* 2015; 34:46-53.
78. Steptoe A, Wardle J. Life skills, wealth, health, and wellbeing in later life. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:4354-9.
79. Kabat-Zinn J. Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind in Everyday Life. New York, NY: Delacorte, 1990.
80. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:615-23.
81. Ruffault A, Czernichow S, Hagger MS, et al. The effects of mindfulness training on weight-loss and health-related behaviours in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2017;11: 90-111.
82. Gotink RA, Chu P, Busschbach JJ, Benson H, Frichione GL, Hunink MG. Standardised mindfulness-based interventions in healthcare: an overview of systematic reviews and meta-analyses of RCTs. *PLoS One* 2015;10:e0124344.
83. Oikonomou MT, Arvanitis M, Sokolove RL. Mindfulness training for smoking cessation: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Health Psychol* 2017;22:1841-50.
84. Olson KL, Emery CF. Mindfulness and weight loss: a systematic review. *Psychosom Med* 2015; 77:59-67.
85. Gregg JA, Callaghan GM, Hayes SC, Glenn-Lawson JL. Improving diabetes self-management through acceptance, mindfulness, and values: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:336-43.
86. Youngwanichsetha S, Phumdoung S, Ingkathawornwong T. The effects of mindfulness eating and yoga exercise on blood sugar levels of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Appl Nurs Res* 2014;27:227-30.
87. Nejati S, Zahiroddin A, Afrookhteh G, Rahmani S, Hoveida S. Effect of group mindfulness-based stress-reduction program and conscious yoga on lifestyle, coping strategies, and systolic and diastolic blood pressures in patients with hypertension. *J Tehran Heart Cent* 2015;10: 140-8.
88. Younge JO, Gotink RA, Baena CP, Roos-Heslink JW, Hunink MM. Mind-body practices for patients with cardiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:1385-98.
89. Goodwin CL, Forman EM, Herbert JD, Butryn ML, Ledley GS. A pilot study examining the initial effectiveness of a brief acceptance-based behavior therapy for modifying diet and physical activity among cardiac patients. *Behav Modif* 2012;36:199-217.
90. Abbott RA, Whear R, Rodgers LR, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *J Psychosom Res* 2014;76:341-51.
91. Howie-Esquivel J, Lee J, Collier G, Mehling W, Fleischmann K. Yoga in heart failure patients: a pilot study. *J Card Fail* 2010;16:742-9.
92. Yeh GY, Chan CW, Wayne PM, Conboy L. The impact of tai chi exercise on self-efficacy, social support, and empowerment in heart failure: insights from a qualitative sub-study from a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016;11: e0154678.
93. Yeh GY, McCarthy EP, Wayne PM, et al. Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011;171: 750-7.
94. Yeh GY, Wang C, Wayne PM, Phillips R. Tai chi exercise for patients with cardiovascular conditions and risk factors: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29:152-60.
95. Barnes VA, Schneider RH, Alexander CN, Rainforth M, Staggers F, Salerno J. Impact of Transcendental Meditation on mortality in older African Americans with hypertension—eight-year follow-up. *J Soc Behav Pers* 2005;17:201-16.
96. Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, et al. Meditation and cardiovascular risk reduction: a scientific statement from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e002218.
97. Seligman M, Steen T, Park N, Peterson C. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am Psychol* 2005;60:410-21.
98. Moskowitz JT, Carrico AW, Duncan LG, et al. Randomized controlled trial of a positive affect intervention for people newly diagnosed with HIV. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:409-23.
99. Malouff JM, Schutte NS. Can psychological interventions increase optimism? A meta-analysis. *J Posit Psychol* 2016;1-11.

100. Bolier L, Haverman M, Westerhof GJ, Riper H, Smit F, Bohlmeijer E. Positive psychology interventions: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC Public Health* 2013;13:119.
101. DuBois CM, Millstein RA, Celano CM, Wexler DJ, Huffman JC. Feasibility and acceptability of a positive psychological intervention for patients with type 2 diabetes. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18:1-7.
102. Cohn MA, Pietrucha ME, Saslow LR, Hult JR, Moskowitz JT. An online positive affect skills intervention reduces depression in adults with type 2 diabetes. *J Posit Psychol* 2014;9:523-34.
103. Boutin-Foster C, Offidani E, Kanna B, et al. Results from the Trial Using Motivational Interviewing, Positive Affect, and Self-Affirmation in African Americans with Hypertension (TRIUMPH). *Ethn Dis* 2016;26:51-60.
104. Kahler CW, Spillane NS, Day AM, et al. Positive psychotherapy for smoking cessation: a pilot randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1385-92.
105. Burrows B, Wilund K, Cohn MA, Xu S, Moskowitz JT, Hernandez R. Internet-based positive psychological intervention for hemodialysis patients with comorbid depression: design and feasibility. Presented at: the American Society of Nephrology Congress; October 31-November 5, 2017; New Orleans, LA.
106. Mohammadi N, Aghayousefi A, Nikrahan GR, et al. A randomized trial of an optimism training intervention in patients with heart disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;51:46-53.
107. Huffman JC, Millstein RA, Mastromauro CA, et al. A positive psychology intervention for patients with an acute coronary syndrome: treatment development and proof-of-concept trial. *J Happiness Stud* 2016;17:1985-2006.
108. Peterson JC, Charlson ME, Hoffman Z, et al. A randomized controlled trial of positive-affect induction to promote physical activity after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012;172:329-36.
109. Redwine LS, Henry BL, Pung MA, et al. Pilot randomized study of a gratitude journaling intervention on heart rate variability and inflammatory biomarkers in patients with stage B heart failure. *Psychosom Med* 2016;78:667-76.
110. Nikrahan GR, Laferton JA, Asgari K, et al. Effects of positive psychology interventions on risk biomarkers in coronary patients: a randomized, wait-list controlled pilot trial. *Psychosomatics* 2016;57:359-68.
111. Rosenfeld B, Cham H, Pessin H, Breitbart W. Why is Meaning-Centered Group Psychotherapy (MCGP) effective? Enhanced sense of meaning as the mechanism of change for advanced cancer patients. *Psychooncology* 2018;27:654-60.
112. Chochinov HM, Hack T, Hassard T, Kristjanson LJ, McClement S, Harlos M. Dignity therapy: a novel psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *J Clin Oncol* 2005;23:5520-5.
113. Huffman JC, DuBois CM, Millstein RA, Celano CM, Wexler D. Positive psychological interventions for patients with type 2 diabetes: rationale, theoretical model, and intervention development. *J Diabetes Res* 2015; 2015:428349.
114. Griffiths K, Camic PM, Hutton JM. Participant experiences of a mindfulness-based cognitive therapy group for cardiac rehabilitation. *J Health Psychol* 2009;14:675-81.
115. Joseph CL, Havstad SL, Johnson D, et al. Factors associated with nonresponse to a computer-tailored asthma management program for urban adolescents with asthma. *J Asthma* 2010;47:667-73.
116. Scheier MF, Helgeson VS, Schulz R, et al. Moderators of interventions designed to enhance physical and psychological functioning among younger women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5710-4.
117. Celano CM, Albanese AM, Millstein RA, et al. Optimizing a positive psychology intervention to promote health behaviors following an acute coronary syndrome: the Positive Emotions after Acute Coronary Events-III (PEACE-III) randomized factorial trial. *Psychosom Med* 2018;80: 526-34.
118. Seligman ME, Ernst RM, Gillham J, Reivich K, Linkins M. Positive education: positive psychology and classroom interventions. *Oxford Rev Educ* 2009;35:293-311.
119. Ruini C, Ottolini F, Tomba E, et al. School intervention for promoting psychological well-being in adolescence. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009;40:522-32.
120. Friedman EM, Ruini C, Foy R, Jaros L, Sampson H, Ryff CD. Lighten UP! A community-based group intervention to promote psychological well-being in older adults. *Aging Ment Health* 2017;21:199-205.
121. Hernandez R, Carnethon M, Penedo FJ, Martinez L, Boehm J, Schueller SM. Exploring well-being among US Hispanics/Latinos in a church-based institution: a qualitative study. *J Posit Psychol* 2016;11:511-21.
122. Kivimäki M, Kawachi I. Work stress as a risk factor for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:630.
123. Workplace Health Playbook: Strategies for a Healthier Workforce. Dallas, TX: American Heart Association. Available at: www.heart.org/playbook. Accessed February 12, 2018.
124. White MA. Why won't it stick? Positive psychology and positive education. *Psychol Well Being* 2016;6:2.
125. Vie LL, Griffith KN, Scheier LM, Lester PB, Seligman ME. The person-event data environment: leveraging big data for studies of psychological strengths in soldiers. *Front Psychol* 2013;4:934.
126. Di Fabio A. Positive healthy organizations: promoting well-being, meaningfulness, and sustainability in organizations. *Front Psychol* 2017;8: 1938.
127. Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation* 2013;127: 1730-53.
128. Chicago Department of Public Health. Healthy Chicago, healthy hearts: a local response to the national forum updated public health action plan to prevent heart disease and stroke. Chicago DPH: Chicago, IL. Available at: www.cityofchicago.org/content/dam/city/depts/cdpd/CDPH/CDPH_CardiovascularHealthBrochure_v4.pdf. Accessed July 10, 2018.
129. Be There San Diego. Organizational approach to hypertension management using team-based care. Be There San Diego; San Diego, CA. Available at: www.betheresandiego.org/storage/files/BTS-DRECOMMENDATIONS-ALL.pdf. Accessed July 10, 2018.
130. Robert Wood Johnson Foundation. Building a Culture of Health. RWJF; Princeton NJ. Available at: <https://www.rwjf.org/en/how-we-work/building-a-culture-of-health.html>. Accessed July 10, 2018.
131. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:100-10.
132. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 637-51.
133. Seligman MEP. Flourish: A Visionary New Understanding of Happiness and Well-Being. New York, NY: Simon & Schuster, 2012.
134. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol* 1994;67:1063-78.
135. Kubzansky LD, Seeman TE, Glymour MM. Biological pathways linking social conditions and health: plausible mechanisms and emerging puzzles. In: Berkman L, Kawachi I, Glymour MM, editors. *Social Epidemiology: New Perspectives on Social Determinants of Global Population Health*. New York, NY: Oxford University Press, 2014.
136. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-80.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, salud cardiovascular, conductas de salud, optimismo, bienestar psicológico positivo

COMENTARIO EDITORIAL

Bienestar psicológico y su impacto en nuestros pacientes

Almudena Castro Conde^a, Juan José Gómez Doblas^b y Domingo Marzal Martín^c

Desde hace años es bien conocida la relación entre la depresión, estados de ánimo o sentimientos negativos como la ira, tristeza, pesimismo (1-3), etc.; con la incidencia de diferentes enfermedades dentro las que se incluye la enfermedad cardiovascular (ECV). Además, se ha visto que los pacientes con ECV que experimentan sentimientos negativos, tienen más complicaciones a lo largo de su enfermedad debido a diferentes factores directos e indirectos como puede ser la mala adherencia a la medicación, a los consejos de estilo de vida, etc. También se ha descrito como el afrontamiento de la enfermedad tras un síndrome coronario agudo influye de forma directa con la evolución del paciente.

Sin embargo, no hay evidencia suficiente sobre el impacto que la actitud positiva puede tener en la prevención de la ECV o en el afrontamiento de la misma una vez establecida.

Dos conceptos, salud positiva y salud cardiovascular, han surgido recientemente de los respectivos campos de la salud positiva: psicología y cardiología preventiva. Estas líneas paralelas están convergiendo para fomentar la salud cardiovascular positiva y una colaboración cada vez mayor entre psicólogos y médicos que se dedican al área cardiovascular para lograr mejoras significativas en salud cardiovascular tanto individual como poblacional (4).

Este artículo es parte de una serie de publicaciones en la que se intenta promocionar la "salud cardiovascular", cada una de ellas abordará diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el impacto de su modificación sobre la misma. En este caso, se discute como diferentes intervenciones psicológicas sobre la actitud y el comportamiento a diferentes niveles: comunidad, grupo o individualmente pueden mejorar la salud cardiovascular.

Dentro de la salud cardiovascular se pueden diferenciar dos componentes:

- Hábitos: dieta, actividad física, abstención del tabaco y mantenimiento de un peso adecuado
- Marcadores de salud: cifras adecuadas de tensión arterial (TA), colesterol y glucosa

Estos son los ya conocidos siete parámetros de salud cardiovascular.

A lo largo de esta publicación se repasa la evidencia existente acerca de como programas de intervención sobre sentimientos y pensamientos positivos en los pacientes pueden ayudarles a tener mejores resultados en sus objetivos de salud y por tanto reducir su riesgo cardiovascular.

Los estudios prospectivos publicados hasta la fecha han demostrado como el optimismo mejora el pronóstico de la ECV. Se ha visto, por ejemplo, como en las mujeres optimistas posicionadas en el cuartil más alto de este atributo, tuvieron una reducción del 38% de la mortalidad por infarto de miocardio y del 39% de la mortalidad por ictus, después de ajustar por factores sociodemográficos (5).

Las personas optimistas perseveran mediante el uso de estrategias de resolución de problemas y de planificación para gestionar los factores de estrés. Sin embargo, los individuos pesimistas cuando se enfrentan a factores fuera de su control, empiezan a cambiar sus objetivos y usan estrategias de afrontamiento potencialmente desadaptativas, que en última instancia resultan en peores resultados de salud.

Estos comportamientos y estados de ánimo se reflejan en hábitos de vida. Por ejemplo, se ha visto que las personas más optimistas fuman menos y realizan más ejercicio físico y que los pacientes optimistas siguen una dieta más sana y tienen menos sobrepeso u obesidad.

Por tanto el bienestar psicológico influye directa e indirectamente en la salud cardiovascular a través de procesos biológicos, hábitos de comportamiento y factores psicosociales.

Es lógico pensar entonces que para promocionar el bienestar psicológico tanto en prevención primaria como en secundaria, debemos actuar a nivel individual y a nivel poblacional con programas de mejora socio-sanitarios que actúen en las comunidades, lugares de trabajo, etc.

Dentro de las medidas individuales, los autores de esta publicación, plantean técnicas de intervención como

^aHospital Universitario La Paz. Madrid; ^bHospital Universitario Virgen de La Victoria. Málaga; ^cHospital Virgen del Mar. Madrid.

pueden ser el yoga, tai chi, *mindfulness* que favorezcan la disminución del estrés y el afrontamiento positivo de las dificultades. En pacientes con insuficiencia cardiaca, estas técnicas han mejorado su calidad de vida (6-8). Tras un infarto de miocardio, un programa de rehabilitación cardiaca que incorporó el yoga (yoga-CARE) (9), mejoró la calidad de vida y logró una incorporación más rápida al trabajo de los pacientes que realizaron este programa frente a los pacientes asignados a tratamiento estándar.

En cuanto a las medidas sociales, fomentar programas en la comunidad que propicien un ambiente saludable, repercute en el logro de mejores parámetros de salud a nivel poblacional. Se ha demostrado que los programas de atención plena mejoran la ansiedad, la calidad de vida, el abandono del hábito de fumar, la alimentación saludable y la vida activa en las comunidades. Dentro de las empresas tener programas que promuevan el bienestar psicológico en sus empleados asegura no solo un mejor rendimiento laboral sino también un mayor bienestar psicológico entre los mismos. Estos programas a nivel nacional, han sido incorporados y sometidos a evaluación para medir el impacto de los mismos. Entre 2012 y 2013 se realizó un estudio longitudinal con 2500 empleados de una empresa nacional para medir el impacto de un programa que incluía cuatro pilares de intervención: nutrición, hidratación, actividad física y promoción del bienestar psicológico que facilitaba ayuda en la gestión del estrés, consejos motivacionales, clases de yoga, pilates o zumba. Tras finalizar la evaluación, los trabajadores asignados al grupo de intervención, mejoraron en el conjunto de marcadores de salud y bienestar evaluados: peso, presión arterial, índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y consumo máximo de oxígeno e incrementaron su productividad en más de un 40% frente al grupo control.

Centrándonos en los pacientes, tener una red sólida de apoyo social les da confianza acerca de su salud futura, los ayuda a resolver problemas y a tomar medidas preventivas activas. Los programas de rehabilitación cardia-

ca, en este sentido se proponen como una herramienta de ayuda a los pacientes porque contemplan soporte psicológico y emocional al paciente y a su entorno familiar.

Dentro de los programas de rehabilitación cardiaca se estudió el impacto de la introducción de módulos específicos para lograr la mejora del bienestar psicológico a través de intervenciones positivas (promoción de conductas y pensamientos positivos) frente a los programas estándares. Al final del programa, los pacientes asignados a la rama de intervención positiva, presentaron más emociones positivas y menos emociones negativas y hostilidad así como mejoras en la capacidad funcional (10). Los programas de pacientes expertos también cobran cada vez más protagonismo en ayudar emocional y psicológicamente a otros pacientes, transmitiéndoles apoyo, seguridad y confianza en el afrontamiento de su enfermedad.

EL RETO

Como profesionales de la salud, debemos convencernos del impacto que el estado emocional y psicológico tiene sobre la salud global y cardiovascular. Y por tanto, integrar dentro de nuestra rutina, el diagnóstico y tratamiento de estados emocionales y psicológicos que influyan de manera negativa en nuestros pacientes. ¿Cuántas veces preguntamos a nuestros pacientes por su situación emocional, sentimental, laboral, socioeconómica a nuestros pacientes? Y aún más, ¿Cuántas veces tomamos en cuenta estos factores para iniciar o prolongar un tratamiento? Puede parecer difícil ayudar a los pacientes a modificar un estado psicológico o emocional negativo pero debemos convencernos de que el alcanzar un bienestar psicológico debe ser uno de los objetivos del tratamiento de nuestros pacientes. Estamos ante un momento de aprendizaje y debemos incorporarnos al mismo. El simple hecho de conversar con el paciente sobre formas de alcanzar un bienestar psicológico e informarlo sobre actividades específicas para promoverlo, es una parte pequeña pero significativa de la atención que debe recibir nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Sanjuán P, Arranz H and Castro A. Effect of negative attributions on depressive symptoms of patients with coronary heart disease after controlling for physical functional impairment. *British Journal of Health Psychology* (2014), 19, 380-392.
- Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 936 - 46.
- Sanjuán P, Arranz H and Castro A. Pessimistic attributions and coping strategies as predictors of depressive symptoms in people with coronary heart disease. *Journal of Health Psychology* 17(6) 886-895
- Labarthe D.R, Kubzansky L.D, Boehm J.K., Lloyd-Jones D.M, Berry J.D, Seligman M.E.P. Positive cardiovascular health. A timely convergence. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):860-7.
- Kim ES, Hagan KA, Grodstein F, DeMeo DL, De Vivo I, Kubzansky LD. Optimism and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2017;185:21-9.
- Howie-Esquivel J, Lee J, Collier G, Mehling W, Fleischmann K. Yoga in heart failure patients: a pilot study. *J Card Fail* 2010;16:742-9.
- Yeh GY, Chan CW, Wayne PM, Conboy L. The impact of tai chi exercise on self-efficacy, social support, and empowerment in heart failure: insights from a qualitative sub-study from a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016;11: e0154678.
- Yeh GY, McCarthy EP, Wayne PM, et al. Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011;171:750-7.
- Prabhakaran D, et al. LBS-02 - Late Breaking Clinical Trials: Novel Approaches to CV Prevention. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Nov. 10-12, 2018; Chicago.
- Sanjuán P, Montalbetti T, Pérez-García A, Bermúdez J, Arranz H y Castro A. A Randomised Trial of a Positive Intervention to Promote Well-Being in Cardiac Patients. *Applied psychology: Health and Well Being*, 2016, 8 (1), 64-84

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Asociación entre consumo de alcohol y remodelado cardiaco



Patrícia Rodrigues, MD,^{a,b} Samuel Santos-Ribeiro, MD, PhD,^{c,d} Tiago Teodoro, MD,^{e,f} Filipe Veloso Gomes, MD,^g Inês Leal, MD,^h Jared P. Reis, PhD,ⁱ David C. Goff, JR, MD, PhD,^{i,j} Alexandra Gonçalves, MD, PhD,^k João A.C. Lima, MD, MBA^l

RESUMEN

ANTECEDENTES El conocimiento existente sobre la cardiotoxicidad inducida por el alcohol es incompleto. Concretamente, la repercusión a largo plazo del consumo de alcohol en el remodelado o la disfunción ventricular, los factores que lo modulan y los umbrales del efecto en los adultos jóvenes continúan siendo objeto de controversia.

OBJETIVOS El objetivo de los autores fue evaluar una posible relación entre el consumo de alcohol y el remodelado cardíaco evaluado mediante ecocardiografía, a lo largo de 20 años de seguimiento.

MÉTODOS Se estudió a todos los sujetos de la cohorte del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*), que no presentaban trastornos cardíacos en la situación inicial y aportaron una información suficiente sobre su hábito de consumo de alcohol y fueron evaluados mediante ecocardiografía a los 5 y 25 años del estudio. Los parámetros de valoración ecocardiográficos fueron la fracción de eyección ventricular izquierda (VI), la masa VI y el volumen telediastólico VI indexados y el diámetro auricular izquierdo. Se agrupó a los participantes según la media ponderada del hábito de consumo de alcohol semanal. En un análisis adicional se utilizó el consumo acumulado de alcohol estimado. Se utilizaron modelos de regresión y polinomios fraccionales multivariantes para evaluar la asociación entre el consumo de alcohol y los parámetros de valoración.

RESULTADOS En los 2368 participantes, el consumo de alcohol fue un factor predictivo independiente para un valor superior de la masa VI indexada ($p = 0,014$) y del volumen telediastólico VI indexado ($p = 0,037$), con independencia del sexo. No se observaron relaciones significativas entre el consumo de alcohol y la fracción de eyección VI. El consumo predominante de vino se asoció a un menor remodelado cardíaco, y hubo una tendencia no significativa a un efecto nocivo del consumo de alcohol en episodios de ingesta intensiva.

CONCLUSIONES Tras 20 años de seguimiento, el consumo de alcohol se asoció a un remodelado cardíaco adverso, si bien no se asoció a una disfunción sistólica VI en esta cohorte de individuos jóvenes inicialmente sanos. Nuestros resultados sugieren también que el consumo predominante de vino fue menos nocivo para la estructura cardíaca. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1452–62) © 2018 the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.



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



^aCardiology Department, Barts Heart Center, Londres, Reino Unido (cuando se inició este trabajo); ^bCardiology Department, Centro Hospitalar do Porto, Oporto, Portugal; ^cCentrum voor Reproductieve Geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Brussels, Bruselas, Bélgica; ^dGynecology and Obstetrics Department, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal; ^eNeurology Department, St. George's, University of London, Londres, Reino Unido; ^fInstituto de Medicina Molecular of the University of Lisbon, Santa Maria Hospital, Lisboa, Portugal; ^gRadiology Department, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal; ^hOphthalmology Department, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal; ⁱDivision of Cardiovascular Sciences, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland; ^jColorado School of Public Health, Aurora, Colorado (cuando se inició este trabajo); ^kCardiovascular Division, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland. El estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) se lleva a cabo y es financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) en colaboración con la University of Alabama at Birmingham (HHSN268201300025C y HHSN268201300026C), Northwestern University (HHSN268201300027C), University of Minnesota (HHSN268201300028C), Kaiser Foundation Research Institute (HHSN268201300029C), y Johns Hopkins University School of Medicine (HHSN268200900041C). El estudio CARDIA es financiado también en parte por el Intramural

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****MCA** = miocardiopatía alcohólica**IMC** = índice de masa corporal**ASC** = área de superficie corporal**PF** = polinomios fraccionales**AI** = aurícula izquierda**VI** = ventrículo izquierdo**VTVDI** = volumen telediastólico
ventricular izquierdo**FEVI** = fracción de eyección
ventricular izquierda**NIAAA** = National Institute of
Alcohol Abuse and Alcoholism

En 2013, el 70% de los adultos de Estados Unidos refirieron un consumo de bebidas alcohólicas durante el año anterior, y un 7% presentaron un trastorno de consumo de alcohol (1). El abuso de alcohol es un factor de riesgo conocido para la aparición de la miocardiopatía alcohólica (MCA) (2, 3), que se manifiesta en forma de una miocardiopatía dilatada que puede conducir a una insuficiencia cardíaca (4, 5).

La MCA suele ser un diagnóstico de presunción que se reserva para los pacientes con unos antecedentes de consumo alcohólico “de riesgo” (en las mujeres, >3 bebidas en un mismo día y >7 bebidas por semana; en los varones, >4 bebidas en un mismo día y >14 bebidas por semana, según la clasificación del *National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism* [NIAAA]), disfunción sistólica ventricular izquierda (VI) y aumento de los volúmenes VI, sin otra causa conocida que justifique el deterioro de la función cardíaca (5-7).

La miocardiopatía dilatada no isquémica “idiopática” se diagnostica a menudo en pacientes que refieren también unos antecedentes de consumo de alcohol, aunque generalmente de carácter bajo o moderado (7, 8). Estudios de observación previos han mostrado que aproximadamente una tercera parte de las personas a las que se ha diagnosticado una miocardiopatía dilatada refieren un consumo excesivo de alcohol (9, 10) y que la abstinencia alcohólica puede mejorar de manera significativa tanto la función VI como la insuficiencia cardíaca sintomática (11). Además, el alcohol puede conducir también a otras enfermedades cardíacas, aparte de la disfunción VI, como arritmias (12) o hipertensión (13).

Sin embargo, la relación entre el consumo de alcohol y la cardiopatía no parece ser lineal (14) y, de hecho, es posible que el consumo de alcohol bajo o moderado (hasta 1 bebida estandarizada al día en las mujeres y hasta 2 bebidas al día en los varones) sea incluso beneficioso en la enfermedad coronaria (15) y la insuficiencia cardíaca de nueva aparición (16, 17).

En estudios anteriores se ha observado una asociación entre el alcohol y alteraciones ecocardiográficas sutiles en la morfología y la función cardíaca, sistólica y diastólica (18, 19). Sin embargo, la mayor parte de los estudios son de diseño transversal (19) o se han realiza-

do en un período de seguimiento breve en individuos de mediana edad o personas mayores (18).

Carecemos de información sobre el efecto a largo plazo del consumo de alcohol en los adultos jóvenes, y continúa existiendo una cierta controversia respecto a las repercusiones que tienen otras características de los pacientes o el patrón de consumo de alcohol por lo que respecta al umbral a partir del cual tiene efectos nocivos. El esclarecimiento de estas cuestiones relativas a la cardiotoxicidad del alcohol podría tener consecuencias importantes en el ámbito de la salud pública.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el posible papel cardiotóxico del alcohol en la estructura y la función cardíacas a lo largo de 20 años de seguimiento de adultos jóvenes hasta una edad mediana. Nuestra hipótesis fue que el consumo de alcohol se asociaría a un deterioro de la función sistólica y una dilatación del VI. Exploramos, además, si determinados subgrupos específicos de la población, ciertos tipos concretos de bebidas alcohólicas y determinados patrones específicos de consumo modificaban estas asociaciones.

MÉTODOS

MUESTRA DEL ESTUDIO. La cohorte del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) la formaron 5115 individuos aparentemente sanos, de entre 18 y 30 años de edad, negros o blancos, estratificados según la edad, la raza, el sexo y el nivel de estudios. La inclusión se realizó entre 1985 y 1986 en 4 centros urbanos de Norteamérica (Birmingham, Alabama; Chicago, Illinois; Minneapolis, Minnesota y Oakland, California). Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito en cada uno de los exámenes realizados, y el estudio fue aprobado cada año por los comités de ética internos de cada centro participante y del centro de coordinación.

Se ha realizado un seguimiento de los participantes durante >30 años, con una serie de cuestionarios y exámenes en los años 0, 2, 5, 7, 10, 15, 20, 25 y 30. En otras publicaciones se ha presentado una información detallada sobre el diseño y los métodos aplicados durante el estudio (20-22).

Tomamos el año 5 del estudio CARDIA como período inicial de nuestra muestra, ya que fue el primer año en el que se realizaron evaluaciones ecocardiográficas. El período de seguimiento de nuestro estudio incluyó un

Research Program del National Institute on Aging (NIA) y un acuerdo entre el NIA y el NHLBI (AG0005). Las opiniones expresadas en este artículo son las de sus autores y no representan necesariamente las opiniones del National Heart, Lung, and Blood Institute; los National Institutes of Health; o el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Este manuscrito fue aprobado por los investigadores del estudio CARDIA. Puede consultarse la información relativa a la disponibilidad de los datos en el apéndice online. La Dra. Gonçalves recibió financiación de la Fundación Portuguesa para la Ciencia y la Tecnología, subvención HMSP-ICS/007/2012; y es empleada de Philips Healthcare. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de marzo de 2018; original revisado recibido el 2 de julio de 2018, aceptado el 3 de julio de 2018.

total de 20 años (es decir, desde el año 5 hasta el año 25, en que se realizó una ecocardiografía de seguimiento).

Durante este periodo, 3498 participantes cumplieron los criterios de asistencia a las visitas. Se excluyó del análisis a los participantes que, en la situación inicial, tenían o bien una cardiopatía conocida (basándose en la respuesta a la pregunta “¿le ha dicho alguna vez un médico o una enfermera que tenía usted problemas cardíacos?”) o bien una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) inferior al 55% (n = 358). Excluimos también a los participantes en los que la información sobre los parámetros de valoración ecocardiográficos era insuficiente (n = 246) y a los que no aportaron una información suficiente respecto a los hábitos de consumo de alcohol (es decir, los participantes que no respondieron a los cuestionarios sobre consumo de alcohol como mínimo en los años 5, 15 y 25 del estudio CARDIA) (figura 1). Las tasas de retención en el estudio fueron del 86% en el año 5, 74% en el año 15 y 72% en el año 25; >90% de los participantes iniciales han mantenido el contacto a lo largo del tiempo.

EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL. Los datos relativos al consumo de alcohol se obtuvieron mediante un cuestionario respondido por los participantes del estudio CARDIA en los años 5, 15 y 25. En cada examen, se preguntó a los participantes sobre los hábitos de consumo de alcohol previos y, concretamente, sobre el número de bebidas de vino, cerveza y licor que consumían habitualmente por semana.

Con el empleo de ayudas visuales para estimar lo que constituía una bebida típica, se evaluó el número de bebidas de vino, cerveza y licor que consumían habitualmente en una semana. Se calculó el consumo medio de alcohol por semana partiendo del supuesto de que la cantidad de etanol en 1 bebida de cerveza, vino o licor era de 16,7 ml, 17,0 ml, y 19,2 ml, respectivamente. Este total se dividió por 17,24 ml (la cantidad de etanol presente en una bebida media, que corresponde a 14 g de alcohol) para obtener el número de bebidas estandarizadas por semana (20, 23). Esta estimación de las bebidas estándares se utilizó para clasificar el consumo de alcohol en todos los análisis.

Utilizamos una versión modificada de la clasificación del NIAAA (24) para describir el consumo de alcohol, estimando el consumo medio de bebidas estándares por semana (notificado por los propios participantes en los años 5, 15 y 25), dividiéndolo en los 5 grupos siguientes: abstemios (ningún consumo de alcohol); participantes que consumían un promedio de >0 y <4 bebidas estandarizadas por semana (riesgo muy bajo); ≥4 y <7 (riesgo bajo); ≥7 y <14 (en riesgo), y ≥14 (riesgo alto).

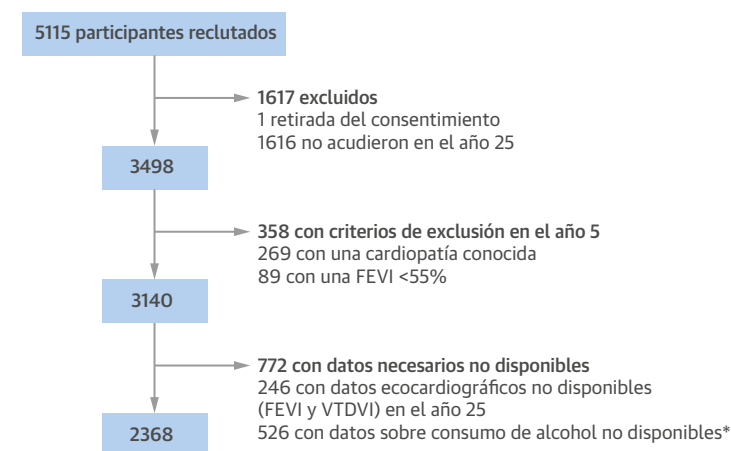
Calculamos también el consumo acumulado de alcohol durante los 20 años de seguimiento mediante el producto del consumo medio de etanol por año (utilizando

el consumo de alcohol por día notificado en el año 5 del estudio, el año 15 y el año 25) por el intervalo de tiempo total (20 años). Se analizó el efecto del sexo y la raza en los resultados de exposición, lo cual se vio facilitado por el reclutamiento estratificado del estudio CARDIA.

Con objeto de poder evaluar las posibles diferencias en el efecto cardiotóxico del alcohol según las diferencias en los hábitos de consumo, extrajimos también información de estos 3 cuestionarios distribuidos por igual en el tiempo respecto al consumo de los participantes de tipos concretos de bebidas (es decir, cerveza, vino o licor) y respecto a los patrones de consumo (evaluando concretamente el consumo en episodios de consumo intensivo, definidos como la toma de más de 5 bebidas estandarizadas en el mismo episodio, como mínimo una vez en los últimos 30 días).

EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA. La variable principal de valoración para evaluar la función sistólica VI fue la FEVI. Las variables de valoración secundarias fueron el volumen telediastólico VI (VTDVI) indexado según el área de superficie corporal (ASC) (un marcador de la dilatación VI y del remodelado ventricular, con un valor pronóstico significativo [25, 26]), la masa VI indexada según el ASC (otro marcador del remodelado ventricular [25]) y el diámetro auricular izquierdo (AI) (que se ha asociado anteriormente a eventos cardiovasculares adversos [27]). Las determinaciones del VTDVI y la FEVI se realizaron mediante ecocardiografía transtorácica, utilizando proyecciones apicales bidimensionales, mientras que se utilizó la ecocardiografía en modo M para determinar la masa VI indexada según el ASC y el diámetro AI (se usaron los valores originales).

FIGURA 1 Diagrama de flujo con los criterios de exclusión y definición de la muestra de estudio



*Participantes que no respondieron a los cuestionarios sobre consumo de alcohol como mínimo en los años 5, 15 y 25 del estudio CARDIA. VTDVI = volumen diastólico ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda.

Todas las exploraciones se digitalizaron y se registraron en un *Artida Cardiac Ultrasound Scanner* (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japón) y fueron evaluadas por un analista titulado en el centro de interpretación de ecocardiografías *Johns Hopkins University Echocardiography Reading Center* (Baltimore, Maryland, Estados Unidos), con el empleo de un programa informático de análisis de imagen estándar (Digisonics, Houston, Texas, Estados Unidos). Estos parámetros se evaluaron en el año 25, pero también tuvimos en cuenta la variación individual (entre el año 25 y el año 5) de los parámetros ecocardiográficos en uno de los modelos.

COVARIABLES Y POSIBLES FACTORES DE CONFUSIÓN.

Se tuvieron en cuenta varias variables como posibles factores de confusión: sexo, edad, raza, hipertensión (en el cuestionario del estudio CARDIA: “¿alguna vez le ha dicho un médico o una enfermera que tiene la presión arterial alta o que tiene hipertensión?”), dislipidemia (según el cuestionario del estudio CARDIA: “¿alguna vez le ha dicho un médico o una enfermera que tiene el colesterol en sangre alto?”), diabetes (notificada por el propio participante o toma de medicación), antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, índice de masa corporal (IMC), consumo de tabaco o de drogas de abuso notificado por el participante, nivel de estudios (hasta la enseñanza secundaria o superior a ella), actividad física (con el empleo de un cuestionario sobre la duración e intensidad de la realización de 13 categorías de ejercicio en los 12 meses previos según lo notificado por el participante [28]), enfermedad pulmonar crónica, apnea obstructiva del sueño, enfermedad tiroidea, hepatopatía, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o enfermedad renal ([tabla 1](#)). Estas variables se evaluaron en el año 25, cuando analizamos los resultados ecocardiográficos, ya que en el cuestionario se preguntaba si los participantes habían tenido en algún momento uno de estos diagnósticos o características, y deseábamos introducir un ajuste respecto a ellos si estaban presentes en la situación inicial o se detectaron durante el seguimiento; las excepciones fueron el nivel de estudios, la actividad física y el IMC, que corresponden tan solo a la situación inicial. Estos posibles factores de confusión se eligieron por su trascendencia clínica y se han descrito en otra publicación (21); pueden consultarse los respectivos cuestionarios en la página web del estudio CARDIA. Tuvimos en cuenta también la aparición de una cardiopatía isquémica o valvular (“otras cardiopatías”, definidas como la aparición de un infarto de miocardio, angina, fiebre reumática o valvulopatía) durante el periodo de estudio como posible factor de confusión. Introdujimos asimismo un ajuste respecto a los valores ecocardiográficos en la situación inicial (en el año 5).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Se evaluó la estadística descriptiva y la prevalencia de las covariables en la situación inicial respecto a los 5 grupos de consumo de alcohol del NIAAA antes mencionados. Se comparó la distribución de las covariables en los distintos grupos con el empleo de la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher (para las variables discretas, según fuera apropiado), el análisis de la varianza (para las variables continuas, seguido de una comparación por pares con ajuste de Bonferroni para las comparaciones múltiples según fuera necesario) o la prueba de Kruskal-Wallis (para las variables continuas sin distribución normal). Las variables discretas se expresaron en forma de frecuencia. Las variables continuas se expresaron en forma de media $\pm$ DE si tenían una distribución normal, o en forma de mediana y rango intercuartílico si la distribución no era normal. La normalidad de la distribución se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Con objeto de evaluar la relación entre el consumo de alcohol y la disfunción VI, se analizaron los diversos parámetros de valoración ecocardiográficos con el empleo de un análisis de regresión sin ajustar y multivariable, es decir una regresión lineal (tomando los parámetros de valoración como variables continuas) teniendo en cuenta los posibles factores de confusión antes mencionados en los modelos multivariables.

En el modelo 1, el consumo de alcohol se introdujo como variable discreta (es decir, el número medio de bebidas estándares por semana, distribuido en las 5 categorías del NIAAA). En el modelo 2, el consumo de alcohol fue una variable continua (es decir, el consumo acumulado de alcohol estimado en litros durante los 20 años de seguimiento). Las covariables utilizadas para el análisis multivariable se eligieron mediante un análisis sin ajustar ($p < 0,10$) y según su trascendencia clínica.

Como análisis de sensibilidad, realizamos también un ajuste de regresión ponderada por probabilidad inversa. Comparamos cada una de las categorías de consumo de alcohol con la categoría de los abstemios, que fue el grupo de referencia. Con objeto de estudiar una posible relación no lineal entre el consumo medio de alcohol y los parámetros ecocardiográficos, utilizamos polinomios fraccionales (PF) multivariables como método de prueba cerrado (29) (modelo 3).

Para evaluar si la raza o el sexo modificaban la relación entre el consumo acumulado de alcohol y los parámetros de valoración predefinidos para este estudio, analizamos el potencial de interacción entre esas variables y el consumo de alcohol.

Por último, se realizó un análisis de subgrupos para evaluar la asociación de tipos concretos de bebidas y el patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intensivo con los principales parámetros ecocardiográficos. Se consideró estadísticamente significativo un valor

TABLA 1 Características de la muestra según el consumo medio de alcohol

	Total (N = 2368)	Bebidas estándares por semana					Valor de p
		Ninguna (n = 619)	>0 y <4 (n = 934)	≥4 y <7 (n = 303)	≥7 y <14 (n = 320)	≥ 14 (n = 192)	
Edad, años	51 (47-53)	50 (47-53)	51 (47-53)	51 (48-53)	51 (48-53)	51 (47-53)	0,171
Sexo							
Varones	1051 (44,4)	192 (31,0)	373 (40,0)	146 (48,2)	185 (57,8)	155 (80,7)	<0,001
Raza							
Blancos	1356 (57,3)	258 (42,7)	560 (60,0)	202 (66,7)	218 (68,1)	118 (61,5)	<0,001
Negros	1006 (42,5)	359 (58,0)	371 (39,7)	101 (33,3)	101 (31,6)	74 (38,5)	
Otras	6 (0,2)	2 (0,32)	3 (0,32)	0 (0,0)	1 (0,31)	0 (0,0)	
Nivel de estudios*							
Enseñanza secundaria o superior	1593 (67,3)	384 (62,0)	659 (70,6)	221 (72,9)	223 (69,7)	106 (55,2)	<0,001
Inferior a la enseñanza secundaria	775 (32,7)	235 (38,0)	275 (29,4)	82 (27,1)	97 (30,3)	86 (44,8)	
Actividad física*							
Baja	492 (20,9)	149 (24,2)	212 (22,8)	47 (15,6)	53 (16,6)	31 (16,3)	<0,001
Moderada	1059 (44,9)	302 (49,0)	399 (43,0)	143 (47,4)	144 (45,1)	71 (37,4)	
Alta	806 (34,2)	166 (26,9)	318 (34,2)	112 (37,1)	122 (38,2)	88 (46,3)	
Índice de masa corporal, kg/m ²							
<18,5	17 (0,7)	5 (0,8)	7 (0,8)	1 (0,33)	3 (0,94)	1 (0,52)	<0,001
18,5-25,0	632 (26,7)	122 (19,7)	258 (27,7)	103 (34,0)	94 (29,5)	55 (28,7)	
25,0-30,0	779 (32,9)	164 (26,5)	304 (32,6)	106 (35,0)	127 (39,8)	78 (40,6)	
>30,0	938 (39,6)	328 (53,0)	364 (39,0)	93 (30,7)	95 (29,8)	58 (30,2)	
Antecedentes patológicos de interés							
Tabaquismo†	386 (43,4)	46 (32,2)	116 (36,9)	58 (42,7)	76 (49,0)	90 (64,8)	<0,001
Consumo de drogas de abuso‡	959 (40,6)	139 (22,5)	349 (37,5)	146 (48,2)	182 (57,1)	143 (75,3)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	41 (1,7)	14 (2,27)	17 (1,82)	3 (0,99)	4 (1,26)	3 (1,56)	0,711
Enfermedad arterial periférica	28 (1,2)	10 (1,6)	11 (1,2)	2 (0,7)	2 (0,6)	3 (1,6)	0,636
Hipertensión	737 (31,2)	229 (37,1)	258 (27,7)	94 (31,1)	94 (29,6)	62 (32,5)	0,003
Diabetes mellitus	220 (9,3)	85 (13,8)	83 (8,9)	17 (5,6)	23 (7,2)	12 (6,3)	<0,001
Dislipidemia	685 (29,0)	185 (29,9)	262 (28,1)	98 (32,5)	75 (23,6)	65 (34,0)	0,056
Enfermedad renal	144 (6,1)	43 (7,0)	57 (6,1)	18 (6,0)	19 (6,0)	7 (3,7)	0,586
Hepatopatía	63 (2,7)	15 (2,4)	22 (2,4)	11 (3,6)	7 (2,2)	8 (4,2)	0,478
Enfermedad tiroidea	206 (8,7)	72 (11,7)	87 (9,3)	20 (6,6)	19 (6,0)	8 (4,2)	0,002
Apnea obstructiva del sueño	222 (9,4)	70 (11,3)	85 (9,1)	31 (10,3)	20 (6,3)	16 (8,3)	0,140
Enfermedad pulmonar crónica§	24 (1,0)	5 (0,8)	8 (0,9)	3 (1,0)	5 (1,6)	3 (1,6)	0,653
Otras cardiopatías	151 (6,4)	39 (6,3)	61 (6,6)	23 (7,6)	19 (6,0)	9 (4,7)	0,774
Enfermedad cardiovascular familiar	20 (0,9)	9 (1,5)	5 (0,5)	4 (1,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	0,180

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%). El consumo medio de alcohol por semana se estimó mediante los cuestionarios respondidos en el año 5 del estudio CARDIA (situación inicial), el año 15 y el año 25, según se especifica en el apartado de Métodos. Se muestra el valor de p para la tendencia. * Todas las características se tuvieron en cuenta si estaban presentes en algún momento de los 20 años de seguimiento, excepto por el nivel de estudios, la actividad física y el índice de masa corporal que corresponden tan solo a la situación inicial. † Definido como el consumo de cigarrillos, puros, tabaco de pipa o tabaco no fumado, de manera regular durante al menos 3 meses. ‡ Incluye cocaína, heroína, anfetaminas y metanfetaminas (no se tuvieron en cuenta los cannabinoides para este parámetro). § Específicamente asma, bronquitis crónica o enfisema. || Aparte de la miocardiopatía dilatada, concretamente la cardiopatía isquémica y la valvulopatía.

de p inferior a 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa informático Stata versión 13 (Stata Corp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyó en el análisis a un total de 2368 participantes (figura 1). La mediana de edad al final del estudio fue de 51 años (intervalo intercuartílico: 47 a 53 años). En total, un 44,4% (n = 1051) fueron varones y un 57,3% (n = 1356) fueron caucásicos.

La mayoría de los participantes o bien no consumían alcohol o bien tomaban <4 bebidas estándares por sema-

na (tabla 1). El consumo diario medio de etanol fue de 10 ml, y tan solo un 8,1% (n = 192) de los participantes eran consumidores de alcohol “de riesgo”, con un consumo medio semanal superior a 14 bebidas por semana. La media estimada de consumo de alcohol acumulado de alcohol fue de 82 ± 130 l a lo largo de 20 años (media de 13 bebidas-años).

FEVI, VOLUMEN Y MASA TELEDIASTÓLICOS, Y DIÁMETRO AI AL FINAL DEL SEGUIMIENTO. Las covariables utilizadas para el ajuste fueron las de sexo, raza, edad, nivel de estudios, tabaquismo, hipertensión, diabetes, IMC, dislipidemia, consumo de drogas de abuso y

“otras cardiopatías” (es decir, infarto de miocardio, angina, prolapso de válvula mitral o cardiopatía reumática) en el año 25, así como los valores ecocardiográficos en la situación inicial (año 5). Tal como se ha indicado en el apartado de Métodos, las covariables se eligieron mediante el análisis sin ajustar (**tabla 1**) y según la trascendencia clínica (en el caso de la edad y de “otras cardiopatías”).

No observamos una asociación global significativa entre el consumo acumulado de alcohol y la FEVI, a pesar de que la primera categoría de consumo de alcohol mostraba un aumento sutil de la FEVI, tanto en el análisis convencional como en el análisis con ajuste ponderado por probabilidad inversa (**tabla 2**, **tabla 1 online**). Tan solo 76 participantes (3,2%) presentaron una FEVI <50% al final del seguimiento, y la relación entre el consumo de alcohol y la FEVI como variable dicotómica fue similar a la observada al analizarla como variable continua (relación global no significativa).

Hubo un aumento progresivo y estadísticamente significativo del VTDVI indexado según el ASC con el aumento del consumo de alcohol, que continuó siendo significativo tras aplicar el ajuste ($53,1 \pm 10,7$ ml/m² en los no consumidores de alcohol frente a $58,8 \pm 14,8$ ml/m² si el consumo era >14 bebidas/semana; $p = 0,037$) (**tabla 2**). Al aplicar el ajuste de regresión ponderada por probabilidad inversa, con un modelo lineal, dejaba de haber sig-

nificación estadística (**tabla 1 online**). Sin embargo, con el empleo de un análisis ajustado con PF, esta relación era también significativa, pero se definía mejor como no lineal (modelo 3, en el que la edad se incluyó también como covariable no lineal (**tabla 2 online**)). Si analizamos el VTDVI indexado según la ASC como variable dicotómica (considerando anormal un valor ≥ 75 ml/m², lo cual es cierto tanto para los varones como para las mujeres), un total de 131 participantes (5,5%) presentaron un valor aumentado al final del seguimiento, y hubo una asociación significativa con el consumo de alcohol.

Se observó una asociación significativa y lineal entre el consumo de alcohol y la masa VI indexada según el ASC, que persistió tras un ajuste respecto a las covariables (masa VI de $81,2 \pm 20,9$ g/m² en los no bebedores frente a $92,4 \pm 19,6$ g/m² si el consumo era >14 bebidas/semana; $p = 0,004$) (**tabla 2**, **tabla 2 online**).

Por último, hubo una asociación significativa entre el mayor diámetro AI y el mayor consumo de alcohol en el análisis sin ajustar. Sin embargo, esta asociación dejaba de ser significativa en los análisis multivariantes.

VARIACIÓN INDIVIDUAL EN LOS VALORES DE FEVI, VTDVI, MASA VI Y DIÁMETRO AI DURANTE EL SEGUIMIENTO. La variación individual (cambio de año 25 – año 5 en cada participante), Δ de FEVI, VTDVI y masa VI, no mostró una asociación significativa con el consumo acumulado de alcohol en el análisis de regresión lineal

TABLA 2 Resultados ecocardiográficos en el año 25 según el consumo de alcohol

	Total	Modelo 1: Bebidas estándares por semana Coeficiente de regresión (IC del 95%); valor de p					Modelo 2: Consumo acumulado de alcohol; valor de p
		Ninguna (n = 619)	>0 y <4 (n = 934)	≥ 4 y <7 (n = 303)	≥ 7 y <14 (n = 320)	≥ 14 (n = 192)	
FEVI, %	61,6 $\pm$ 7,2	61,2 $\pm$ 7,4	62,0 $\pm$ 6,7	61,4 $\pm$ 7,8	61,4 $\pm$ 7,2	61,4 $\pm$ 7,5	
Sin ajustar		Referencia	0,81 (0,08 a 1,55); 0,029	0,21 (-0,78 a 1,21); 0,672	0,19 (-0,78 a 1,17); 0,695	0,26 (-0,91 a 1,43); 0,666	0,842
Ajustado		Referencia	1,84 (0,08 a 3,60); 0,040	-0,32 (-2,38 a 1,73); 0,758	1,30 (-0,65 a 3,26); 0,192	0,37 (-1,91 a 2,65); 0,752	0,907
VTDVI indexado según el ASC, ml/m ²	55,5 $\pm$ 12,4	53,1 $\pm$ 10,7	55,3 $\pm$ 12,2	56,8 $\pm$ 13,1	57,0 $\pm$ 12,4	58,8 $\pm$ 14,8	
Sin ajustar		Referencia	2,21 (0,96 a 3,45); 0,001	3,68 (2 a 5,37); 0,001	3,92 (2,26 a 5,57); 0,001	5,68 (3,7 a 7,67); 0,001	0,001
Ajustado		Referencia	2,94 (0,21 a 5,68); 0,035	4,25 (1,07 a 7,43); 0,009	3,80 (0,76 a 6,84); 0,014	5,69 (2,14 a 9,23); 0,002	0,037
Masa VI indexada según el ASC, g/m ²	83,6 $\pm$ 21,5	81,2 $\pm$ 20,9	81,6 $\pm$ 20,5	85,8 $\pm$ 24,7	87,1 $\pm$ 21,5	92,4 $\pm$ 19,6	
Sin ajustar		Referencia	0,43 (-1,83 a 2,71); 0,708	4,59 (1,52 a 7,66); 0,003	5,91 (2,87 a 8,93); 0,001	11,25 (7,55 a 14,94); 0,001	0,001
Ajustado		Referencia	0,33 (-4,86 a 5,51); 0,901	4,01 (-2,04 a 10,06); 0,194	6,37 (0,57 a 12,17); 0,031	6,96 (0,19 a 13,73); 0,044	0,014
Diámetro de la AI, cm	3,70 $\pm$ 0,49	3,67 $\pm$ 0,49	3,69 $\pm$ 0,49	3,71 $\pm$ 0,48	3,70 $\pm$ 0,48	3,76 $\pm$ 0,47	
Sin ajustar		Referencia	0,02 (-0,04 a 0,07); 0,562	0,04 (-0,03 a 0,10); 0,311	0,03 (-0,03 a 0,10); 0,335	0,09 (0,01 a 0,17); 0,033	0,062
Ajustado		Referencia	0,03 (-0,04 a 0,10); 0,411	0,04 (-0,05 a 0,12); 0,400	-0,01 (-0,09 a 0,08); 0,871	-0,01 (-0,10 a 0,08); 0,877	0,392

Los valores corresponden a media $\pm$ DE salvo que se indique lo contrario. Las medias correspondientes a las categorías de consumo corresponden a valores sin ajustar. Se realizó un ajuste respecto a edad, sexo, raza, nivel de estudios, tabaquismo, consumo de drogas de abuso, hipertensión, diabetes, índice de masa corporal, dislipidemia y “otras cardiopatías” y los valores de cada parámetro ecocardiográfico en la situación inicial (año 5).

ASC = área de superficie corporal; IC = intervalo de confianza; AI = aurícula izquierda; VI = ventrículo izquierdo; VTDVI = volumen diastólico ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda.

múltiple (tabla 3) ni con el uso de PF multivariantes (tabla 3 online). Se observó una asociación entre la variación en el diámetro AI y el consumo de alcohol en los análisis sin ajustar y con el empleo del ajuste ponderado por probabilidad inversa (tabla 4 online).

MODIFICACIÓN DEL EFECTO SEGÚN EL SEXO Y LA RAZA. No observamos una diferencia significativa entre mujeres y hombres ni entre participantes blancos o negros por lo que respecta a la relación entre el consumo acumulado de alcohol y los parámetros ecocardiográficos, con el empleo de la regresión lineal múltiple. Al aplicar PF multivariantes, hubo una asociación no lineal entre el alcohol y el diámetro AI en las mujeres ($p = 0,018$), que no se observó en los varones ($p = 0,828$) (ilustración central, panel A, figura 1 online). Se observó también una asociación no lineal independiente entre el diámetro AI y el alcohol en los participantes negros ($p = 0,007$), pero no en los blancos (ilustración central, panel B, figura 1 online).

Por lo que respecta a la variación individual en los parámetros ecocardiográficos, el Δ VTVDI en los varones ($p = 0,029$) y el Δ diámetro AI en las mujeres ($p = 0,007$) y en los participantes afroamericanos ($p = 0,028$) mostraron una asociación lineal independiente con el consumo medio acumulado de alcohol.

TIPO DE BEBIDA. Para este análisis tuvimos en cuenta tan solo la bebida predominante (cerveza, vino o licor; la que tuviera un mayor consumo en ml de alcohol evaluado

mediante los cuestionarios) y excluimos a los individuos que no habían bebido nunca y a los que no mostraron ninguna preferencia en cuanto al “tipo de bebida” ($n = 1174$). Tras aplicar un ajuste para el consumo acumulado de alcohol y las covariables que estaban relacionadas con el tipo de bebida predominante, el consumo de vino o de licor se asoció a un VTDVI indexado según la ASC inferior. El consumo predominante de vino se asoció también a un valor superior de FEVI, un valor inferior de masa VI indexada según el ASC y un valor inferior del diámetro AI en comparación con el consumo de cerveza o licor (tabla 4).

PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL EN EPISODIOS DE CONSUMO INTENSIVO. En el análisis univariable, el patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intensivo mostró una asociación con los parámetros ecocardiográficos de remodelado cardíaco (valores superiores de VTDVI, masa VI y diámetro AI); sin embargo, tras un ajuste para las covariables que se asociaban a los hábitos de patrón de consumo intensivo, tan solo se observó una asociación límite con el diámetro AI (tabla 5).

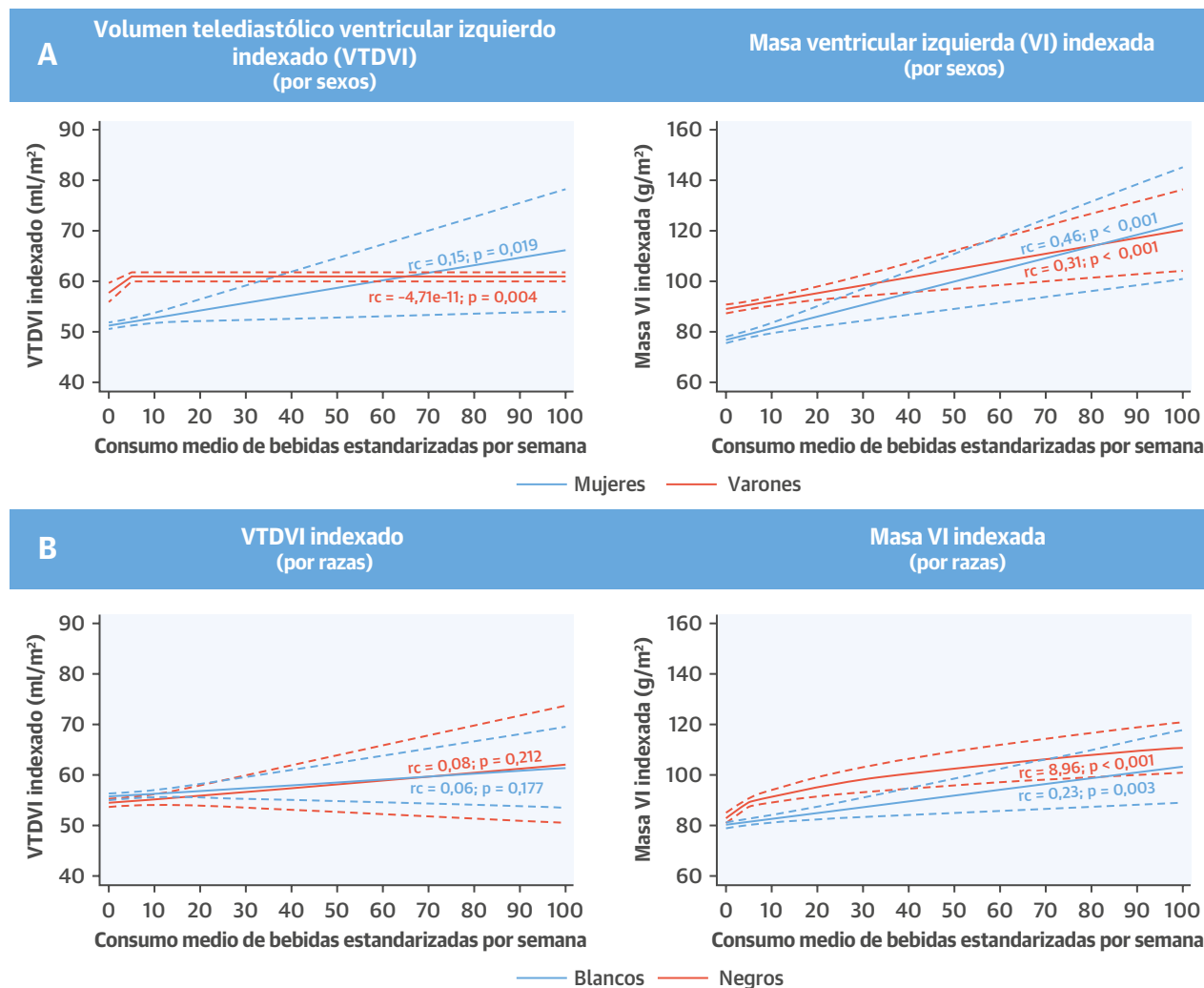
DISCUSIÓN

Nuestro objetivo fue estudiar los efectos del consumo de alcohol en el remodelado y la función del corazón a lo largo del tiempo en una muestra de adultos jóvenes sanos hasta llegar a una edad mediana en la cohorte del

TABLA 3 Cambio de los parámetros ecocardiográficos (entre el año 25 y el año 5) según el consumo de alcohol

	Total	Modelo 1: Bebidas estándares por semana Coeficiente de regresión (IC del 95%); valor de p					Modelo 2: Consumo acumulado de alcohol; valor de p
		Ninguna	>0 y <4	≥4 y <7	≥7 y <14	≥14	
Δ FEVI, % ($n = 1067$)	-2,88 ± 15,15	-3,96 ± 26,27	-2,68 ± 8,79	-3,15 ± 7,81	-1,86 ± 8,30	-2,13 ± 7,92	
Sin ajustar		Referencia	1,28 (-1,10 a 3,65); 0,292	0,81 (-2,46 a 4,08); 0,628	2,10 (-1,08 a 5,27); 0,196	1,82 (-2,0 a 5,66); 0,350	0,309
Ajustado		Referencia	0,95 (-1,75 a 3,66); 0,489	-0,72 (-4,01 a 2,57); 0,668	1,64 (-1,52 a 4,78); 0,307	-0,10 (-3,79 a 3,60); 0,959	0,597
Δ VTVDI, ml, ($n = 1073$)	-10,27 ± 29,54	-8,03 ± 26,90	-11,46 ± 29,34	-11,06 ± 28,68	-11,13 ± 31,09	-13,33 ± 28,42	
Sin ajustar		Referencia	-3,43 (-7,85 a 0,99); 0,128	-3,03 (-9,11 a 3,04); 0,328	-3,11 (-9,01 a 2,80); 0,303	-5,30 (-12,45 a 1,84); 0,145	0,134
Ajustado		Referencia	-2,21 (-11,39 a 6,98); 0,637	0,13 (-11,94 a 6,98); 0,982	1,78 (-8,89 a 12,44); 0,743	0,12 (-12,42 a 12,66); 0,985	0,251
Δ masa VI, g, ($n = 2047$)	22,18 ± 46,14	24,54 ± 46,27	20,50 ± 44,96	22,15 ± 49,59	21,67 ± 46,73	23,79 ± 45,03	
Sin ajustar		Referencia	-4,04 (-9,07 a 0,99); 0,116	-2,39 (-9,23 a 4,45); 0,493	-2,87 (-9,55 a 3,81); 0,399	-0,74 (-8,94 a 7,45); 0,858	0,659
Ajustado		Referencia	-0,49 (-12,27 a 11,29); 0,935	2,27 (-11,52 a 16,06); 0,746	5,51 (-7,75 a 18,76); 0,415	-0,14 (-15,51 a 15,21); 0,985	0,600
Δ diámetro AI, cm, ($n = 2238$)	0,18 ± 0,50	0,21 ± 0,50	0,18 ± 0,50	0,17 ± 0,50	0,14 ± 0,45	0,13 ± 0,52	
Sin ajustar		Referencia	-0,026 (-0,078 a 0,025); 0,318	-0,033 (-0,104 a 0,036); 0,347	-0,069 (-0,138 a -0,001); 0,048	-0,077 (-0,159 a 0,005); 0,066	0,043
Ajustado		Referencia	0,029 (-0,040 a 0,099); 0,409	0,036 (-0,047 a 0,119); 0,395	-0,007 (-0,089 a 0,076); 0,873	-0,007 (-0,099 a 0,085); 0,879	0,392

Los valores corresponden a media ± DE salvo que se indique lo contrario. Las medias indicadas para las categorías de consumo de alcohol son sin ajustar. Se realizó un ajuste respecto a edad, sexo, raza, nivel de estudios, tabaquismo, consumo de drogas de abuso, hipertensión, diabetes, índice de masa corporal, dislipidemia y “otras cardiopatías” y los valores de cada parámetro en la situación inicial (año 5).
Abreviaturas como en la tabla 2.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consumo de alcohol y remodelado cardíaco

Rodrigues, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1452-62.

Relación entre el consumo medio de alcohol y el volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTDVI) y la masa ventricular izquierda (VI), según el sexo (A) y la raza (B). En A, los varones se indican en color **naranja** y las mujeres en color **azul**. En B, los participantes negros se indican en color **naranja**, y los participantes blancos en color **azul**. Se muestran el coeficiente de regresión y los valores de p para cada subgrupo; los intervalos de confianza del 95% se indican en **líneas a trazos**. Se realizó un ajuste respecto a edad, sexo, raza, nivel de estudios, tabaquismo, consumo de drogas de abuso, hipertensión, diabetes, índice de masa corporal, dislipidemia y "otras cardiopatías" (regresión multivariable con el empleo de polinomios fraccionales). El consumo de alcohol mostró una asociación independiente con valores superiores de masa VI y VTDVI indexados según el área de superficie corporal, en ambos sexos y ambas razas.

estudio CARDIAS. En nuestro estudio, un mayor consumo de alcohol se asoció a valores superiores de la masa VI y el VTDVI indexados, lo cual sugiere que el alcohol puede causar un remodelado VI, que puede ser nocivo (25, 26, 30, 31).

Los cambios absolutos en los parámetros ecocardiográficos fueron pequeños y, en general, los valores se mantuvieron dentro de los límites normales. Por consiguiente, nuestros resultados respaldan el concepto de que un consumo bajo de alcohol (<7 bebidas por semana) comporta poco riesgo cardiovascular.

El hecho de que no observáramos una asociación significativa entre el alcohol y la variación individual de los parámetros ecocardiográficos (entre el año 25 y el año 5) se debe probablemente al hecho de que tan solo pudimos calcular la variación de VTDVI y la FEVI en aproximadamente la mitad de la muestra (en 1073 participantes en el caso del VTDVI y en 1067 en el caso de la FEVI), debido a las diferencias en los métodos de cuantificación.

El hecho de que nuestra muestra estuviera formada por participantes relativamente jóvenes e incluyera pocos individuos con un consumo de alcohol muy elevado po-

TABLA 4 Repercusión de la preferencia por el tipo de bebida en el remodelado ventricular

	Cerveza (n = 713)	Vino (n = 295)	Licor (n = 166)
FEVI, %	61,15 ± 7,33	62,61 ± 6,90	62,19 ± 7,19
Sin ajustar	Referencia	1,45 (0,47 a 2,43); 0,004	1,04 (-0,18 a 2,26); 0,095
Sin ajustar*	Referencia	1,38 (0,38 a 2,39); 0,007	1,08 (-0,15 a 2,31); 0,085
VTDLV indexado según el ASC, ml/m ²	58,57 ± 13,32	53,66 ± 11,50	54,70 ± 12,04
Sin ajustar	Referencia	-4,91 (-6,64 a -3,18); 0,001	-3,87 (-6,03 a -1,72); 0,001
Sin ajustar*	Referencia	-4,90 (-6,64 a -3,16); 0,001	-3,65 (-5,78 a -1,51); 0,001
Masa VI indexada según el ASC, g/m ²	87,94 ± 23,44	79,86 ± 18,15	85,85 ± 23,25
Sin ajustar	Referencia	-8,08 (-11,21 a -4,95); 0,001	-2,09 (-6,02 a 1,84); 0,297
Sin ajustar*	Referencia	-5,78 (-8,84 a -2,71); 0,001	-3,75 (-7,56 a 0,05); 0,053
Diámetro de la AI, cm	3,751 ± 0,491	3,616 ± 0,434	3,813 ± 0,495
Sin ajustar	Referencia	-0,135 (-0,201 a -0,069); 0,001	0,062 (-0,020 a 0,069); 0,140
Sin ajustar*	Referencia	-0,071 (-0,131 a -0,011); 0,019	0,005 (-0,068 a 0,079); 0,888

Los valores corresponden a media ± DE o coeficiente de regresión (IC del 95%); valor de p. Se eligió la bebida predominante en la situación inicial (la bebida con el consumo correspondiente a más mililitros de alcohol). * Ajustado para el consumo acumulado de alcohol y las covariables asociadas con un tipo predominante de bebida en el análisis univariante (hipertensión, raza, índice de masa corporal, nivel de estudios, apnea del sueño y enfermedad tiroidea).
Abreviaturas como en la **tabla 2**.

dría haber contribuido a producir la asociación modesta entre el alcohol y los cambios ecocardiográficos. En nuestra cohorte, tan solo 16 pacientes presentaron una insuficiencia cardíaca, y 4 pacientes fallecieron por causas cardiovasculares. Nuestros resultados respaldan también el concepto de que el papel patogénico del alcohol en el desarrollo de la miocardiopatía dilatada puede verse influido por otros factores individuales, como la predisposición genética, y puede detectarse con menos facilidad en la población general si no se dispone de esos datos.

Otra laguna existente en la evidencia científica es la relativa a la existencia de un umbral para la cardiotoxicidad del etanol, a si esta se modifica según el tipo de bebida y a si hay grupos de población específicos (por ejemplo, en cuanto a raza o sexo), que puedan ser especialmente sensibles a sus efectos.

Mientras que la información relativa a los efectos cardíacos del alcohol en diferentes razas es escasa, en algunos estudios se ha observado que las mujeres son más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol (32, 33). En nuestra cohorte, el sexo y la raza no modificaron de manera significativa la relación entre el consumo de alcohol y los parámetros ecocardiográficos de la función sistólica VI y el remodelado. Sin embargo, el hecho de que hubiera muy pocas mujeres con un consumo intenso puede haber limitado nuestra capacidad de detectar una posible diferencia.

No se disponía de datos relativos a la repercusión de diferentes tipos concretos de bebidas alcohólicas en la función y el remodelado ventriculares, y en los pocos estudios que han abordado anteriormente esta cuestión no se observaron diferencias significativas en la asociación (34, 35). Sin embargo, en nuestro estudio, el consumo predominante de vino se asoció a una menor dilatación VI y AI y a una FEVI más alta, lo cual es una observación

interesante que requerirá confirmación. Las características alimentarias pueden ser también un factor de confusión que no pudimos tener en cuenta.

El patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intenso es una conducta que se ha correlacionado anteriormente sobre todo con las arritmias, y específicamente con la fibrilación auricular (36), y en nuestro estudio mostró también una asociación con el remodelado cardíaco adverso, pero tan solo en el análisis de los datos sin ajustar. Esta asociación dejaba de ser significativa tras el ajuste, y ello podría estar relacionado con factores de confusión pero también con el número limitado de participantes que tenían un hábito de episodios de consumo intenso.

TABLA 5 Efecto del patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intenso sobre el remodelado ventricular

	Bebedores sin patrón de consumo intenso (n = 1449)	Bebedores con patrón de consumo intenso (n = 300)
FEVI, %	61,83 ± 7,08	61,32 ± 7,32
Sin ajustar	Referencia	-0,51 (-1,39 a 0,38); 0,263
Sin ajustar*	Referencia	-1,37 (-2,79 a 0,06); 0,060
VTDLV indexado según el ASC, ml/m ²	55,81 ± 12,25	58,83 ± 14,89
Sin ajustar	Referencia	3,01 (1,43 a 4,60); 0,001
Sin ajustar*	Referencia	1,93 (-0,47 a 4,34); 0,114
Masa VI indexada según el ASC, g/m ²	83,22 ± 21,64	91,32 ± 20,73
Sin ajustar	Referencia	8,10 (5,20 a 10,99); 0,001
Sin ajustar*	Referencia	1,92 (-2,40 a 6,24); 0,383
Diámetro de la AI, cm	3,684 ± 0,491	3,808 ± 0,483
Sin ajustar	Referencia	0,124 (0,062 a 0,186); 0,001
Sin ajustar*	Referencia	0,085 (0,001 a 0,170); 0,050

Los valores corresponden a media ± DE o coeficiente de regresión (IC del 95%); valor de p. * Ajustado para el consumo acumulado de alcohol y las covariables asociadas al patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intenso en el análisis univariante (consumo de drogas de abuso, tabaquismo, índice de masa corporal, nivel de estudios y enfermedad tiroidea).
Abreviaturas como en la **tabla 2**.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El principal punto fuerte del presente estudio fue que analizó una muestra grande, equilibrada en cuanto a razas y sexos, con un seguimiento prolongado. Además de utilizar esta serie de datos grande y muy completa, realizamos también un análisis robusto con múltiples ajustes de covariables, con objeto de reducir al mínimo la probabilidad de que hubiera efectos de factores de confusión.

Sin embargo, debemos resaltar también las limitaciones importantes de nuestro estudio y los motivos de que deba interpretarse con precaución. En primer lugar, dado que el consumo de alcohol se evaluó con el empleo de cuestionarios, el sesgo de recuerdo puede haber comportado una estimación inexacta. En segundo lugar, en esta cohorte, el consumo de alcohol fue relativamente bajo, de tal manera que un 78% de los participantes consumían tan solo un máximo de 7 bebidas estándares por semana. Dado que es probable que la cardiotoxicidad del alcohol sea más notable a dosis superiores (9, 10), la baja prevalencia de consumidores de alcohol de riesgo (>14 bebidas por semana) en nuestra muestra puede haber limitado la potencia estadística para evaluar de manera adecuada los riesgos asociados al consumo intenso de alcohol. También debe tenerse en cuenta un posible sesgo de selección, ya que el hecho de realizar el análisis en los participantes que acudieron a las visitas del estudio y realizaron todas las evaluaciones requeridas puede haber comportado que estuvieran sobrerrepresentadas determinadas características de la población. Por último, como ocurre en otros estudios de observación, la posibilidad de que haya factores de confusión no medidos limita nuestra capacidad de establecer relaciones causales. Sin embargo, dado que los ensayos aleatorizados de larga duración para evaluar los efectos del consumo de alcohol sobre la función VI no serían prácticos ni éticos, consideramos que los estudios longitudinales prospectivos como este son el diseño de estudio más realista de que disponemos para evaluar el efecto cardíaco del consumo de alcohol en las poblaciones.

Los mecanismos que subyacen en la relación entre el consumo de alcohol y la función y estructura del corazón no se conocen aún suficientemente bien. Todavía no podemos predecir qué pacientes presentarán una MCA y, aparte del sexo y la raza, es probable que haya factores genéticos que deban tenerse en cuenta. Por otra parte, no se ha estudiado suficientemente la posibilidad de una reversibilidad (5). La realización de nuevos estudios de personas con un mayor consumo de alcohol podría ser útil para definir mejores estrategias de prevención destinadas a reducir los efectos nocivos de la toxicidad del alcohol en las poblaciones.

CONCLUSIONES

Un mayor consumo de alcohol mostró una asociación inversa independiente con la estructura ventricular (valores superiores de masa VI y de VTDVI indexados) al cabo de 20 años de seguimiento. Esta relación no era modificada de modo significativo por el sexo ni por la raza. Además, hubo también una asociación entre el consumo de alcohol y el diámetro AI en las mujeres y en los participantes afroamericanos del estudio CARDIA.

El consumo de alcohol no mostró una asociación significativa con la disfunción sistólica VI medida con la FEVI en esta cohorte de adultos jóvenes con un consumo de alcohol bajo o moderado. Hubo una tendencia no significativa a un efecto nocivo del patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intensivo, y el predominio de consumo de vino se asoció a un menor remodelado cardiaco.

AGRADECIMIENTOS. Los autores agradecen a Laura Colangelo su importante contribución a los análisis estadísticos, y a todos los investigadores del estudio CARDIA que hicieron posible este proyecto.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Patricia Rodrigues, Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar do Porto, Largo Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal. Correo electrónico: pfdrodrigues@gmail.com. Twitter: @HopkinsMedicine.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En la mayor parte de los estadounidenses de mediana edad, el consumo moderado de alcohol no tiene efectos nocivos importantes en la estructura y la función cardíacas. Existe una asociación entre el consumo de alcohol y la dilatación ventricular izquierda, que podría ser una forma incipiente de miocardiopatía dilatada y que es más pronunciada con el consumo de licores y cerveza que con el consumo de vino y con el patrón de consumo de alcohol en episodios de consumo intensivo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios ensayos prospectivos de la abstinencia alcohólica en pacientes con miocardiopatía dilatada para evaluar la posible reversibilidad de la toxicidad alcohólica; y los estudios de seguimiento a largo plazo de individuos con un consumo elevado de alcohol podrán esclarecer cuáles son los factores que modulan el efecto del alcohol sobre el corazón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2013 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH). Table 5.8B-Substance Dependence or Abuse in the Past Year Among Persons Aged 18 or Older, by Demographic Characteristics: Percentages, 2012 and 2013. Available at: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabsPDFWHTML2013/Web/HTML/NSDUH-DetTabsSect5peTabs1to56-2013.htm#tab5.8b>. Accessed July 27, 2018.
2. Richardson PJ, Wodak AD, Atkinson L, Saunders JB, Jewitt DE. Relation between alcohol intake, myocardial enzyme activity, and myocardial function in dilated cardiomyopathy. Evidence for the concept of alcohol induced heart muscle disease. *Br Heart J* 1986;56:165-70.
3. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989;320:409-15.
4. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-50.
5. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014;6:771-81.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
8. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol* 2014;14:291-308.
9. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;85:1114-8.
10. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:306-14.
11. Pavan D, Nicolosi GL, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D. Normalization of variables of left ventricular function in patients with alcoholic cardiomyopathy after cessation of excessive alcohol intake: an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1987;8:535-40.
12. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93:710-3.
13. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gérard MJ. Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med* 1977;296:1194-200.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al., American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
15. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.
16. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002;136:181-91.
17. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939-45.
18. Gonçalves A, Jhund PS, Claggett B, et al. Relationship between alcohol consumption and cardiac structure and function in the elderly: the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002846.
19. Park SK, Moon K, Ryoo JH, et al. The association between alcohol consumption and left ventricular diastolic function and geometry change in general Korean population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:271-8.
20. Cutter GR, Burke GL, Dyer AR, et al. Cardiovascular risk factors in young adults. The CARDIA baseline monograph. *Control Clin Trials* 1991;12 Suppl:1S-77S.
21. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1105-16.
22. The CARDIA Endpoints Surveillance and Adjudication Subcommittee. CARDIA Endpoint Events Manual of Operations. 2012. v9.
23. Alcoholic beverages. In: US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services, editor. Dietary Guidelines for Americans. Washington, DC: US Government Printing Office, 2010.
24. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide. Rockville, MD: National Institutes of Health, 2007.
25. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelsom JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol* 2011;4:98-108.
26. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2022-7.
27. Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311-6.
28. Parker ED, Schmitz KH, Jacobs DR, Dengel DR, Schreiner PJ. Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: the CARDIA study. *Am J Public Health* 2007;97:703-9.
29. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999;28:964-74.
30. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
31. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:3411-9.
32. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995;274: 149-54.
33. Fernández-Solá J, Nicolás-Arfelis JM. Gender differences in alcoholic cardiomyopathy. *J Gen Specif Med* 2002;5:41-7.
34. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001;285:1971-7.
35. Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96: 346-51.
36. Lowenstein SR, Gabow PA, Cramer J, Oliva PB, Ratner K. The role of alcohol in new-onset atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1983; 143:1882-5.

PALABRAS CLAVE alcohol, miocardiopatía alcohólica, remodelado cardíaco, insuficiencia cardíaca, dilatación ventricular, función ventricular

APÉNDICE Consulte una información detallada sobre la disponibilidad de datos y las tablas suplementarias en la versión online de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Alcohol y corazón: el vaso medio vacío o el vaso medio lleno

Ricardo López Santi

Las últimas décadas han colocado al consumo de alcohol y su impacto en la salud en el centro de una división de aguas, establecida por quienes lo posicionan como causal, o al menos factor de riesgo, de ciertas enfermedades y trastornos sociales y quienes rescatan el poder protector vascular de algunos de sus componentes.

En los extremos es posible reconocer algunas verdades que hoy no ofrecen mayores discusiones. No hay duda de la relación entre consumo excesivo y el daño hepático (1) ó la afectación miocárdica (2). El alcohol en exceso es perjudicial para la salud, entidad que es reconocida por la Organización Mundial de Salud (OMS) bajo el término de alcoholismo, pudiendo éste expresarse como un abuso en el consumo, o como dependencia del alcohol (3). Según el organismo internacional, el alcoholismo es causa de 3,3 millones de muertes en el mundo por año, lo que representa el 5,9% del total de las defunciones, con un particular impacto en el grupo etario de individuos entre 20 a 39 años en los que el 25% de las defunciones son atribuibles a esta causa. Europa es el continente más afectado con tasas por país que pueden superar el 17%. En este contexto sanitario existe aún dentro de las mismas comunidades subgrupos de comportamientos diferentes (4). A instancias de la OMS, los países desarrollados han implementado estrategias de vigilancia epidemiológica, como son The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) y The National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) en Estados Unidos ó El Proyecto europeo de encuestas escolares sobre el alcohol y otras drogas (ESPAD).

A pesar de que el alcoholismo es un claro desafío sanitario, no es tan claro el escenario que involucra a poblaciones con consumo moderado.

Al momento de establecer cuál es la magnitud de la amenaza que el consumo de alcohol representa, hay evidencias epidemiológicas que muestran que en términos de morbi mortalidad, existen otros hábitos como el consumo de tabaco, que son mucho más determinantes que el consumo de bebidas alcohólicas (5). Quizás exista un balance dado por quienes consumiendo en un grado leve

a moderado sacan provecho de aspectos beneficiosos de algunos componentes que estas contienen. Desde esta otra perspectiva, encontramos evidencia científica que a partir de una valoración bioquímica y de observaciones intra laboratorio, puede dar explicación a algunas observaciones poblacionales un tanto más positivas. Esto ocurre de manera más específica cuando se analiza por ejemplo el consumo de vino (6,7).

Las observaciones poblacionales longitudinales han aportado información que no ha permitido dilucidar con claridad los disensos respecto del consumo de alcohol. Existen zonas grises como por ejemplo el cruce entre consumo moderado con la obesidad (8) o con los niveles plasmáticos de la fracción HDL del colesterol (9).

El estudio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) presentado por Patricia Rodrigues y col. (10) expresa todas las bondades y limitaciones de los estudios de cohorte. En este tipo de ensayos el peso específico del seguimiento prospectivo a largo plazo y la densidad de información obtenida, suelen confrontar con algunas cuestiones metodológicas propias de los estudios en el mundo real. En esta oportunidad el estudio CARDIA fue desarrollado con el objetivo de establecer la relación entre consumo de alcohol y el remodelado cardiaco. Se reclutaron 5115 individuos, aparentemente sanos, en 4 localidades de Estados Unidos, con edades entre 18 y 30 años y sobre los cuales se hizo un seguimiento a lo largo de 20 años, estableciéndose el perfil de consumo de alcohol por auto reporte y los cambios de la estructura cardiaca mediante ecocardiografía. Fueron excluidos los pacientes que al inicio presentaban una fracción de eyección inferior a 55% y aquellos de los que a lo largo del seguimiento no se obtuvo la información suficiente. La evaluación final fue sobre 2368 individuos.

Se estableció el perfil de consumo de acuerdo al tipo de bebida (cerveza, vino o licor) y de las cantidades auto referidas por semana. En cuanto a la valoración de los parámetros ecocardiográficos fue realizada mediante modo M (tamaño de aurícula izquierda, masa ventricular) y modo B (volúmenes y fracción de eyección) ajustados cuando correspondía por la superficie corporal.

Al final del seguimiento solo 16 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca y 4 fallecieron por causa cardiovascular. En cuanto a los parámetros ecocardiográficos de remodelado hubo una débil correlación con el consumo excesivo de alcohol. Respecto al tipo de bebida, los consumidores de vino mostraron un comportamiento interesante, al mostrar una disminución de diámetros del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda, y un incremento de la fracción de eyección.

Los autores reconocen varios aspectos metodológicos, que obligan a tomar con cautela los resultados. Entre ellos se destacan las limitaciones de los auto reportes respecto del consumo, el contar con un escaso número de individuos presentando consumo excesivo de alcohol y la probable influencia de ciertas variables que actúan como confundidores. A estos se podrían sumar otros relacionados con la metodología para evaluar el remodelado o con el perfil basal de la población en estudio. El 40% de los participantes eran obesos, particularmente en el grupo de no bebedores, donde la prevalencia ascendió al 53%. El índice de masa corporal es en definitiva una condición que puede afectar algunos de los parámetros ecocardiográficos evaluados. También debe considerarse que en el seguimiento aparecieron otras comorbilidades, como un 9,3 % de diabetes y un 31% de hipertensión arterial. Se establece así que la valoración del consumo de alcohol se realizó en una población que fue sumando años y factores de riesgo.

Otro aspecto es lo que respecta a la valoración del remodelado. A la luz del desarrollo actual del abordaje mediante multimágenes, haría pensar a muchos que se hubiese obtenido mayor exactitud en las mediciones si se hubiese contado al comienzo del seguimiento, de herramientas actuales como el doppler tisular o el strain tridimensional (11). Por atractiva que esta perspectiva pueda resultar, no puede desconocerse que alteraciones estructurales significativas habrían sido detectadas normalmente con las herramientas utilizadas en el ensayo.

Ante la imposibilidad, por razones éticas, de llevar adelante ensayos aleatorizados para estudiar el impacto del consumo de alcohol, toda información extraída de estudios observacionales, implementados en el mundo real, debe ser considerada como de valor para elaborar estrategias basadas en la evidencia.

En el caso del estudio CARDIA la información valiosa es el nulo impacto miocárdico en el grupo con consumo moderado de alcohol (52% de participantes con un consumo entre 1 y 6 medidas estándar por semana) y en presencia de factores de riesgo tales como obesidad, hipertensión arterial y diabetes. Además, luego de 20 años de seguimiento en el grupo que consumió vino, se encontró mejoría de algunos parámetros ecocardiográficos, contribuyendo con evidencia, a las observaciones que llevaron a establecer “la paradoja francesa” (12).

Seguramente estos resultados, por su tendencia o por sus limitaciones, consolidan la distancia entre los que sostienen el no consumo o los que alientan el consumo moderado. En medio de la división de aguas, gran parte de la comunidad médica reclama una nueva toma de posición, con pautas más claras para compartir tanto a nivel individual en el manejo del paciente, como también en la comunicación formal a la comunidad. Hay clara evidencia que muestra que los médicos, en especial especialistas en cardiología, no tienen adecuado conocimiento de lo que sugieren las guías respecto del consumo de alcohol, ni tampoco se sienten cómodos en el manejo de las medidas de consumo (13). El estudio CARDIA enuncia que un consumo moderado no implica riesgo para la estructura miocárdica. Sin embargo ¿interpretan quienes leen el trabajo a que cantidades de vino, cerveza o licor corresponde ese nivel de consumo?

Los modestos aportes de los estudios observacionales sumados a la ausencia de claridad en las guías clínicas, siguen dando espacio para pensar en el beneficio de un vaso medio vacío o quizás, en el de un vaso medio lleno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rehm, J., Samokhvalov, A. V. & Shield, K. D. Global burden of alcoholic liver diseases. *J. Hepatol.* 59, 160-168 (2013).
2. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, et al. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;85:1114-8.
3. Madden JS. The definition of alcoholism. *Alcohol.* 1993;28:617-620.
4. Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res.* 2016;38(1):7-15.
5. Lhachimi SK, Nusselder WJ, Smit HA, et al. Potential health gains and health losses in eleven EU countries attainable through feasible prevalences of the life-style related risk factors alcohol, BMI, and smoking: a quantitative health impact assessment. *BMC Public Health.* 2016;16:734. Published 2016 Aug 5. doi:10.1186/s12889-016-3299-z
6. Haseeb S., Alexander B., Baranchuk A. Wine and cardiovascular health: A comprehensive review. *Circulation.* 2017;136:1434-1448
7. Haseeb S., Alexander B., Santi R.L., Liprandi A.S., Baranchuk A. What's in wine? A clinician's perspective. *Trends Cardiovasc. Med.* 2018 doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.010
8. Traversy G, Chaput JP. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Curr Obes Rep.* 2015;4(1):122-30.
9. Huang S, Li J, Shearer GC, et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(4):905-912.
10. Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, Gomes FV. Association Between Alcohol Intake and Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 25;72(13):1452-1462. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.050.
11. Xu L, Huang X, Ma J, Huang J, Fan Y, Li H, Qiu J, Zhang H, Huang W. Value of three-dimensional strain parameters for predicting left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017 May; 33(5):663-673. Epub 2017 Feb 1.
12. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet Lond Engl* 1992;339:1523-6.
13. Lopez Santi R, Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A et al. Attitudes and Recommendations of Physicians towards Alcohol Consumption and Cardiovascular Health: A Perspective from Argentina. *Diseases.* 2018;6(3):77. Published 2018 Sep 1. doi:10.3390/diseases6030077

SEMINARIO DE JACC: PROMOCIÓN DE LA SALUD CV

SEMINARIO DE JACC

Peso saludable y prevención de la obesidad

Serie de Promoción de la Salud de JACC

Carl J. Lavie, MD,^a Deepika Laddu, PhD,^b Ross Arena, PhD, PT,^b Francisco B. Ortega, PhD,^c Martin A. Alpert, MD,^d Robert F. Kushner, MD^e



RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad han alcanzado niveles epidémicos en Estados Unidos y en todo el mundo, y ello ha contribuido a producir considerables riesgos cardiovasculares y otros riesgos para la salud. Sin embargo, existe una controversia respecto a las causas de la obesidad y las modalidades de tratamiento eficaces para su prevención y tratamiento. Existe también una controversia respecto al concepto del fenotipo de obesidad metabólicamente saludable, la "paradoja de la obesidad" y la importancia de la forma física para proteger a los individuos con sobrepeso u obesidad de las enfermedades cardiovasculares. En este artículo de revisión, los autores se centran en el "peso saludable" y hacen hincapié en los efectos fisiopatológicos del aumento de peso sobre el sistema cardiovascular; los mecanismos de acción/factores desencadenantes; y el papel que desempeñan las acciones preventivas a través de factores personales, de educación sanitaria/entorno y de la sociedad/personas de referencia, así como los factores que aportan una orientación a los responsables del fomento de la salud. Asimismo, los autores examinan brevemente la obesidad metabólicamente saludable, la paradoja de la obesidad y cuestiones que van más allá de las consideraciones de estilo de vida para la reducción del peso con medicamentos y cirugía bariátrica. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1506-31) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

El sobrepeso y la obesidad han alcanzado niveles epidémicos en Estados Unidos y en todo el mundo, y afectan a casi tres cuartas partes de los adultos en Estados Unidos (1, 2). En 2016, la prevalencia de la obesidad definida por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² fue del 39,6% en los adultos de Estados Unidos, y la prevalencia de la obesidad de clase III (IMC ≥ 40 kg/m²) fue del 7,7% (3). La obesidad comporta también uno de los costes de asistencia sanitaria más

elevados en Estados Unidos, de entre 147.000 a casi 210.000 dólares al año (4). Además, la obesidad se asocia a otros costes, como los de reducción de la productividad laboral, que cuesta a los empleados más de \$500 por trabajador obeso al año (5, 6). Parece claro que la obesidad tiene múltiples efectos adversos sobre la salud, en especial por lo que respecta a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y la prevalencia y gravedad de las ECV (1). Más trascendente aún es el hecho



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



^aJohn Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School—The University of Queensland School of Medicine, New Orleans, Louisiana; ^bDepartment of Physical Therapy, College of Applied Health Science, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; ^cPROFITH "PROmoting FITness and Health through Physical Activity" Research Group, Department of Physical Education and Sports, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, España; ^dDivision of Cardiovascular Medicine, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri; y ^eNorthwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois. El Dr. Ortega recibe financiación para la actividad de investigación por parte del Ministerio de Economía y Competitividad de España y de FEDER (DEP2016-79512-R); financiación adicional de la Universidad de Granada, Plan Propio de Investigación 2016, acciones de excelencia: Unidad Científica de Excelencia en Ejercicio y Salud (UCEES); y el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea bajo el contrato de subvención número 667302. El Dr. Kushner ha formado parte del consejo asesor de Novo Nordisk, Weight Watchers y Retrofit. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

de que la obesidad aumenta de manera independiente el riesgo de casi todos los factores de riesgo de ECV, incluida la hipertensión (HTA), la dislipidemia, las anomalías de la glucemia, incluido el síndrome metabólico (SMet) y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), así como los niveles de inflamación. Por consiguiente, casi todas las ECV aumentan en la obesidad, sobre todo la insuficiencia cardíaca (IC) (7), pero también la HTA, la enfermedad coronaria (EC), la fibrilación auricular (FA), y la mayor parte de las demás ECV (1, 2, 7, 8).

Habitualmente, el peso normal se define como un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², pero continúa habiendo una considerable controversia respecto a la repercusión de otras varias medidas de la composición corporal/adiposidad, incluida la grasa corporal (GC), el perímetro de cintura (PC), el cociente cintura/cadera y la masa magra. Aunque un IMC ≥ 30 kg/m² corresponde a la obesidad en los individuos caucásicos y afroamericanos de Estados Unidos, los valores ≥ 25 kg/m² representan generalmente obesidad en las poblaciones asiáticas, de Oriente Medio y mediterráneas. Con cualquier valor dado del IMC, un valor elevado del PC y del cociente cintura/cadera puede conducir a un mayor aumento del riesgo (9). Un PC ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 80 cm en las mujeres (los valores de corte son de 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres de las poblaciones de Asia/Oriente Medio/Mediterráneo) indica un aumento del riesgo, y los valores ≥ 102 cm en los hombres y ≥ 88 cm en las mujeres (que corresponden a valores de 94 cm en los hombres y 80 cm en las mujeres en las poblaciones de Asia/Oriente Medio/Mediterráneo) muestran una especial asociación con el aumento del riesgo de enfermedades crónicas. Las cifras correspondientes para el cociente cintura/cadera que se asocian a un aumento sustancial del riesgo son de $\geq 0,9$ y 0,85 para los hombres y las mujeres, respectivamente. Parece claro que la repercusión de la buena forma física cardiorrespiratoria (FCR) y la importancia del fenotipo de obesidad metabólicamente saludable (OMSa), así como la “paradoja de la obesidad”, son campos en los que continúa habiendo una considerable controversia.

Según lo indicado en una revisión publicada recientemente en JACC (10), se hace especial hincapié en la “promoción de la salud como prioridad” con una serie de seminarios de 8 partes sobre los factores conductuales que influyen en la salud CV. En este artículo de revisión, nos centraremos en el “peso saludable” haciendo hincapié en los efectos fisiopatológicos del aumento de peso sobre el sistema CV; los mecanismos de acción/efectos desencadenantes; y el papel que desempeñan las acciones preventivas a través de factores personales, de educación sanitaria/entorno y de la sociedad/personas de referencia, así como los factores que aportan una orientación a los responsables del fomento de la salud (**ilustración central**). Asimismo, examinaremos brevemente la

OMSa, la paradoja de la obesidad y cuestiones que van más allá de las consideraciones de estilo de vida para la reducción del peso con medicamentos y cirugía bariátrica.

EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y PSICOLÓGICOS DE LA OBESIDAD

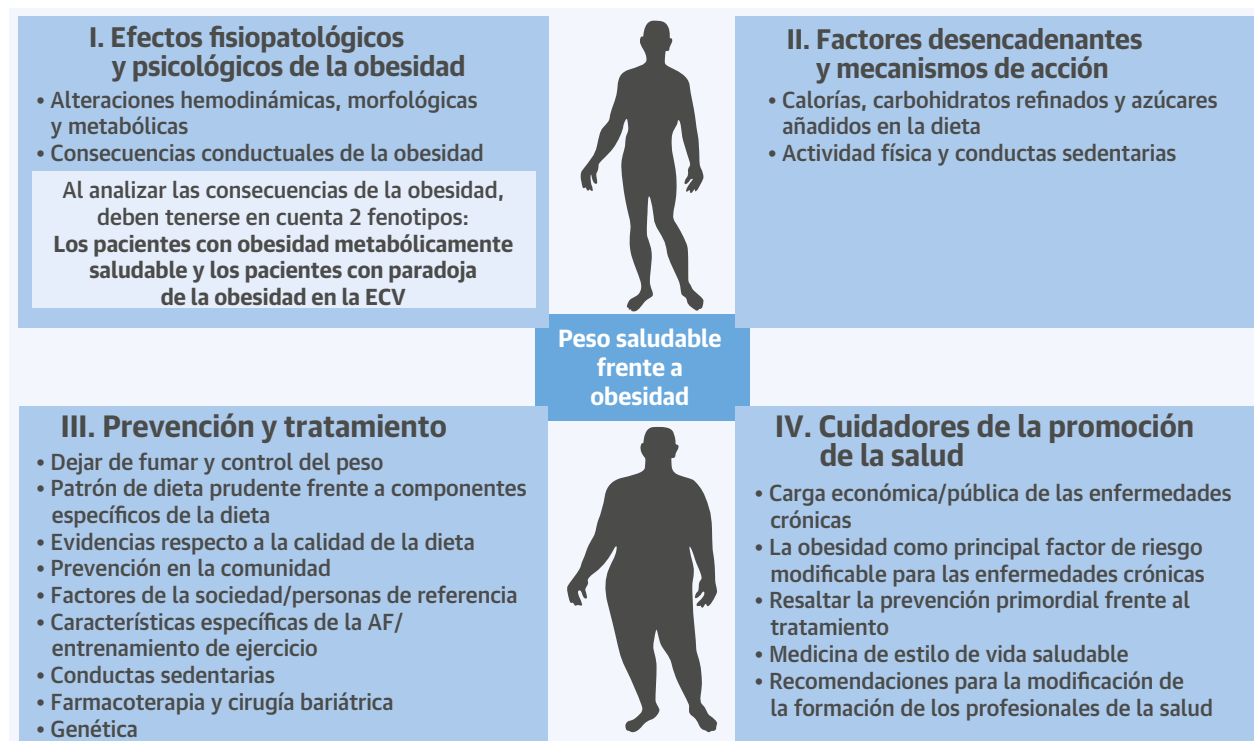
PAPEL DE LAS ALTERACIONES HEMODINÁMICAS, MORFOLÓGICAS Y METABÓLICAS Y SUS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR.

La obesidad es capaz de producir diversas alteraciones hemodinámicas, neurohormonales y metabólicas que pueden afectar de manera adversa a la morfología cardíaca y a la función ventricular (11-16), tal como se describe en la **tabla 1** y la **figura 1**. Los cambios más pronunciados son los que se observan en la obesidad grave (clase III, IMC ≥ 40 kg/m²), pero pueden producirse también en menor medida en la obesidad leve (clase I, IMC: 30,0 a 34,9 kg/m²) y moderada (clase II, IMC: 35,0 a 39,9 kg/m²) (11-14). Se han descrito también cambios de la estructura y la función cardíacas asociados a la obesidad en niños y adolescentes (11-13). Los estudios iniciales sugirieron que los cambios de la morfología cardíaca y la función ventricular asociados a la obesidad eran atribuibles principalmente a alteraciones hemodinámicas (11-13). Sin embargo, en los últimos años se ha puesto cada vez más claramente de manifiesto que hay diversos factores neurohormonales y metabólicos comúnmente asociados a la obesidad que pueden contribuir también a producir el remodelado cardíaco y las anomalías de la función ventricular. Así pues, en la actualidad es evidente que los efectos de la obesidad en la función y la morfología del corazón se producen a través de un proceso multifactorial complejo de adaptación y mala adaptación al exceso de acumulación de grasa.

La mayor parte de los estudios que han evaluado las alteraciones hemodinámicas en individuos con obesidad han descrito un estado de gasto cardíaco (GC) elevado (11-15). La presencia de una acumulación adiposa excesiva, asociada a un aumento de la masa sin grasa, junto con una disminución de la resistencia vascular sistémica, produce un aumento del volumen sanguíneo circulante que conduce a un aumento del consumo de oxígeno miocárdico y un aumento del GC. Dado que la frecuencia cardíaca aumenta poco o nada con la obesidad, la elevación del GC es atribuible de manera predominante a un aumento del volumen de eyección del ventrículo izquierdo

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA	= fibrilación auricular
AHA	= American Heart Association
GC	= grasa corporal
IMC	= índice de masa corporal
EC	= enfermedad coronaria
GC	= gasto cardíaco
FCR	= forma física cardiorrespiratoria
CV	= cardiovascular
ECV	= enfermedad cardiovascular
DASH	= Dietary Approaches to Stop Hypertension
IG	= índice glucémico
IC	= insuficiencia cardíaca
MVS	= medicina de vida saludable
HLP	= Healthy Living Practitioner
HTA	= hipertensión
VI	= ventrículo izquierdo
HVI	= hipertrofia ventricular izquierda
SMet	= síndrome metabólico
MET	= equivalente metabólico
PNMS	= peso normal metabólicamente saludable
OMSa	= obesidad metabólicamente saludable
OMNS	= obesidad metabólicamente no saludable
AOS	= apnea obstructiva del sueño
AF	= actividad física
BA	= bebidas azucaradas
DMT2	= diabetes mellitus tipo 2
PC	= perímetro de cintura

ILUSTRACIÓN CENTRAL Peso saludable y manejo de la obesidadLavie, C.J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1506-31.

Esquema del manejo de la obesidad para optimizar la prevención y el tratamiento a largo plazo. ECV = enfermedad cardiovascular; AF = actividad física.

(VI). En este modelo, el aumento del GC predispone a la aparición de un agrandamiento del VI. Puede producirse una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) secundaria (excéntrica) debida en parte al aumento de la tensión en la pared del VI. Una hipertrofia adecuada puede reducir la tensión en la pared del VI; sin embargo, ello puede conducir a una disfunción diastólica del VI (11-13). Si la HVI es ineficiente, la tensión en la pared del VI continuará estando elevada y, al cabo del tiempo, puede producirse una disfunción sistólica VI que acompañe a la disfunción diastólica VI (11, 12). La presencia de una disfunción VI (diastólica, sistólica o de ambos tipos) puede conducir a una elevación de la presión telediastólica VI, un aumento de la presión (y el volumen) de la aurícula izquierda, hipertensión venosa pulmonar y aumento de la presión capilar pulmonar. Ello puede conducir a manifestaciones clínicas de IC izquierda, y si no hay comorbilidades como la EC o la HTA, esto es especialmente probable en los pacientes con obesidad grave (11-13). El aumento de la presión capilar pulmonar es la causa predominante de hipertensión arterial pulmonar en estos pacientes, que se ve facilitada en algunos casos por una hipoxemia grave causada por la apnea durante el sueño y la hipoventilación inducida por la obesidad (11, 12, 15). No es inusual

detectar un gradiente de presión diastólica a través del lecho vascular pulmonar en los pacientes con obesidad grave (11, 12). La hipertensión arterial pulmonar puede contribuir a producir una hipertrofia y agrandamiento del ventrículo derecho y un aumento de la presión y el volumen de la aurícula derecha (facilitados por el GC elevado) (11, 12). Esta secuencia de eventos puede conducir a una IC derecha (11, 12, 14, 15). De hecho, la IC debida por completo o de manera predominante a la obesidad, generalmente una obesidad grave, se denomina miocardiopatía por obesidad (11, 12). Sin embargo, las alteraciones antes descritas en la estructura y la función cardíacas pueden darse también en menor medida en individuos con una obesidad leve o moderada (11-14). Con frecuencia estas personas no presentan síntomas de IC.

Los estudios en los que se ha evaluado la morfología del VI con el empleo de diversas técnicas diagnósticas han mostrado de manera uniforme que la masa VI es significativamente mayor en los pacientes con obesidad (de cualquiera de las clases) en comparación con los que tienen un peso normal (11-13). El modelo fisiopatológico descrito sugiere que, en los pacientes con obesidad y un aumento de la masa VI, debe predominar la HVI excéntrica.

TABLA 1 Efectos de la obesidad en la estructura y la función cardíacas y la hemodinámica

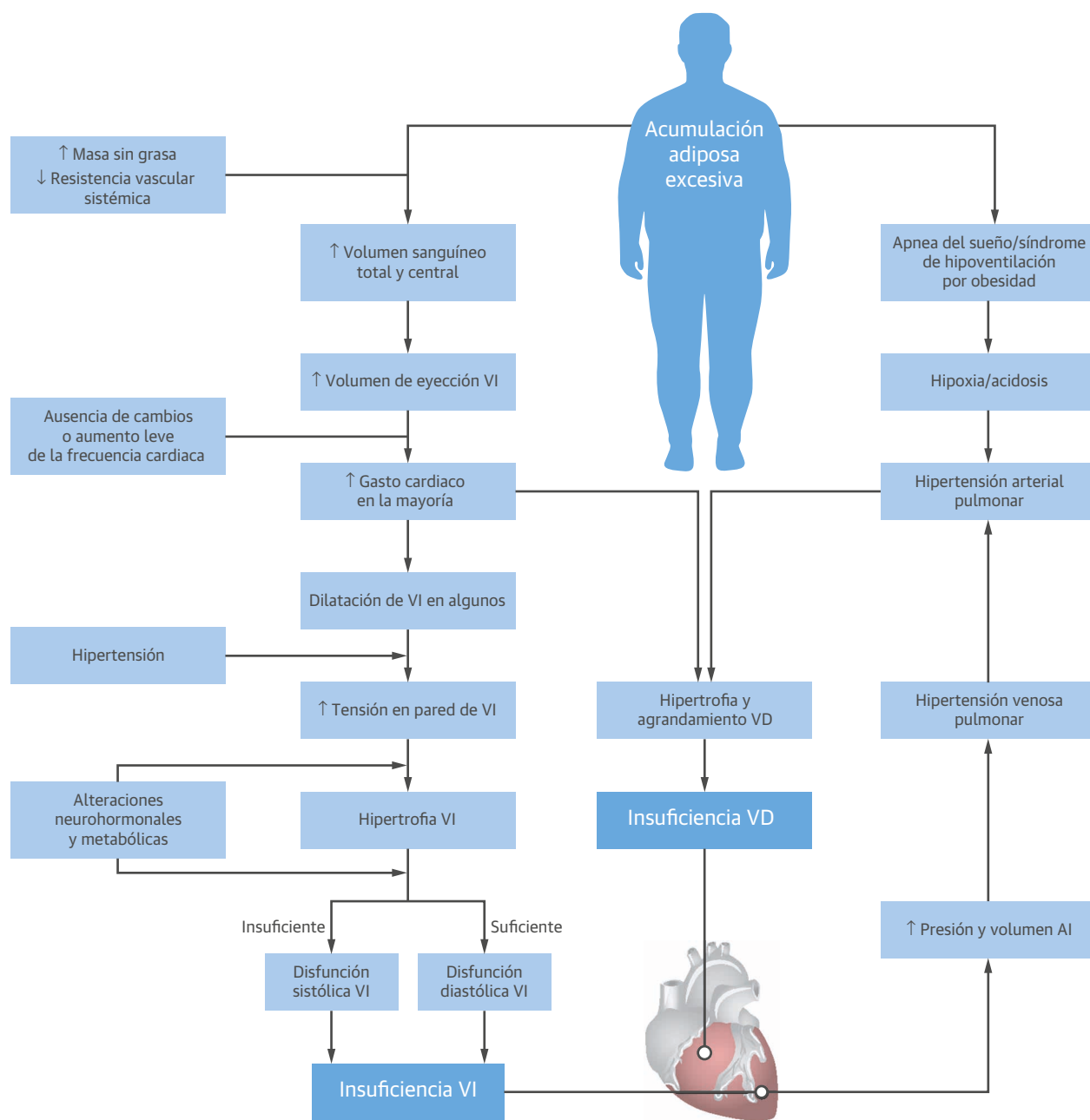
Hemodinámica
Aumento del volumen sanguíneo
Aumento del volumen de eyección
Aumento de la presión arterial
Aumento de la tensión en la pared del VI
Hipertensión arterial pulmonar
Estructura cardíaca
Remodelado concéntrico del VI
Hipertrofia VI (excéntrica y concéntrica)
Agradamiento auricular izquierdo
Hipertrofia VD
Función cardíaca
Disfunción diastólica VI
Disfunción sistólica VI
Insuficiencia VD
Neurohumoral
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia
Insensibilidad a la leptina e hiperleptinemia
Reducción de la adiponectina
Activación del sistema nervioso simpático
Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Sobreexpresión del receptor activado por proliferador de peroxisoma
Inflamación
Aumento de la proteína C reactiva
Sobreexpresión del factor de necrosis tumoral
Celular
Hipertrofia
Apoptosis
Fibrosis
VI = ventrículo izquierdo; VD = ventrículo derecho.

Sin embargo, cada vez son más las evidencias que indican que el remodelado del VI o la HVI de tipo concéntrico se producen con más frecuencia que la HVI excéntrica en los pacientes obesos con una geometría anormal del VI (12, 16-18). Un factor clave en relación con la geometría del VI es la HTA (19, 20), que se asocia de manera característica a un remodelado del VI o una HVI de tipo concéntrico (19, 20). Messerli *et al.* (20) describieron la “adaptación cardíaca dimórfica” a la obesidad y la HTA, una forma híbrida de HVI a la que se denominó anteriormente HVI excéntrica-concéntrica (y que ahora se clasifica como una forma de HVI concéntrica). En este modelo, el tamaño de la cámara del VI es mayor que el observado en la HVI concéntrica pura, pero inferior al que se asocia a la HVI excéntrica (19, 20). El grosor de la pared VI en este modelo es mayor que la de la HVI excéntrica, pero inferior al observado en la HVI concéntrica pura (19, 20). Es importante tener en cuenta tanto la duración como la gravedad de la obesidad y la HTA por lo que respecta a la geometría del VI (21). Por ejemplo, en un paciente con una HTA mal controlada de larga evolución y una obesidad leve, cabría prever la aparición de una HVI concéntrica,

mientras que en un paciente con obesidad grave de larga evolución pero con una HTA leve o controlada, cabría esperar la aparición de una HVI excéntrica. La mayor parte de los estudios que describen una prevalencia elevada de remodelado del VI o HVI de tipo concéntrico en los individuos obesos (aunque no todos ellos) no excluyeron a los pacientes con HTA ni introdujeron un ajuste respecto a su presencia. Otro factor importante para determinar la geometría del VI puede ser la distribución de la grasa. Neeland *et al.* (21) presentaron los resultados de un estudio en el que se observó que la obesidad central (visceral) se asociaba con más frecuencia al remodelado del VI o la HVI de tipo concéntrico, mientras que la obesidad periférica se asociaba con más frecuencia a una HVI excéntrica. En su estudio, la obesidad central se asoció también a un GC inferior y una resistencia vascular sistémica superior, mientras que la obesidad periférica se asoció a un GC superior y una resistencia vascular sistémica inferior (21).

Se ha descrito una disfunción diastólica VI en la obesidad de todas las clases (11-13). En los pacientes con obesidad grave, la presión telediastólica VI está con frecuencia elevada en reposo y puede aumentar considerablemente durante el ejercicio (15). Se ha descrito un deterioro del llenado o la relajación diastólica del VI en personas con obesidad, en comparación con los pacientes de peso normal, con el empleo de técnicas diagnósticas no invasivas dependientes de la carga (11, 12). La disfunción diastólica VI se produce con frecuencia en los pacientes con obesidad e HVI, pero se ha descrito también en individuos con una masa VI normal (11, 12). Los estudios realizados con el empleo de técnicas de imagen de Doppler tisular, una técnica que se cree que depende en menor medida de las condiciones de carga del VI, han mostrado una reducción de la velocidad anular mitral diastólica inicial en los individuos obesos asintomáticos, lo cual sugiere la presencia de una disfunción diastólica VI subclínica en esa población (11-13).

Si no hay comorbilidades, como la EC, la función sistólica VI evaluada con el empleo de índices de la fase de eyección VI suele ser normal o superior a la normal (11-14). Se ha descrito una disfunción sistólica VI en la obesidad no complicada, sobre todo en los pacientes con una obesidad grave de larga evolución. Incluso en esta población, el deterioro grave de la función sistólica VI es muy poco frecuente y su presencia debe motivar la búsqueda de otras posibles etiologías (11-13). Los estudios en los que se han utilizado técnicas de imagen de Doppler tisular han descrito una reducción de la velocidad anular mitral sistólica en los pacientes obesos asintomáticos, a pesar de que los índices de la fase de eyección VI sean normales (11-13). Más recientemente, en estudios en los que se han utilizado técnicas de imagen de determinación de la tasa de *strain* (tasa de deformación) del VI se

FIGURA 1 Obesidad y ECV: Fisiopatología propuesta para la miocardiopatía de la obesidad

En este esquema se muestran las alteraciones hemodinámicas básicas que se producen como consecuencia del exceso de acumulación adiposa en los pacientes con obesidad grave, así como sus efectos ulteriores en la morfología cardíaca y la función ventricular. La hipertrofia ventricular izquierda (VI) en la obesidad grave puede ser excéntrica o concéntrica. Entre los factores que influyen en el remodelado y la geometría del VI se encuentran la gravedad y el tiempo de evolución de la obesidad; el tiempo de evolución y la gravedad de las condiciones adversas de carga del VI (en especial la hipertensión); y, posiblemente, anomalías neurohormonales y metabólicas como el aumento del tono del sistema nervioso simpático, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, la resistencia a la leptina con hiperleptinemia, el déficit de adiponectina, la lipotoxicidad y la lipoapoptosis. Estas alteraciones pueden contribuir a la aparición de una insuficiencia VI. La insuficiencia VI, que es facilitada por la hipertensión arterial pulmonar debida a apnea del sueño/hipoventilación por obesidad, puede conducir luego a una insuficiencia ventricular derecha (VD). AI = aurícula izquierda.

ha descrito una reducción del *strain* longitudinal global y en algunos casos una reducción del *strain* radial en estos pacientes (12, 17). Esto sugiere la presencia de una disfunción sistólica VI subclínica en la obesidad.

Además de la HTA y la distribución de la grasa, hay otros factores que pueden contribuir a la aparición de un remodelado cardíaco y una disfunción ventricular en la obesidad (11-13, 22-24). Entre ellos se encuentran la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la estimulación del sistema nervioso simpático, la hiperleptinemia debida a una resistencia a la leptina, los niveles bajos de adiponectina, la fibrosis miocárdica y la lipotoxicidad (11-13, 23, 24). La obesidad se asocia con frecuencia a una resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia compensatoria (11, 12, 23). Se cree que la resistencia a la insulina contribuye a la aparición de la HVI al fomentar la unión de la insulina a los receptores del factor de crecimiento de tipo insulina 1, que son abundantes en el miocardio, y mediante la estimulación del sistema nervioso simpático, que conduce a un aumento de la poscarga (14, 23). En modelos animales, la resistencia a la insulina aumenta la captación de ácidos grasos en el miocardio y crea un desequilibrio entre la captación y la oxidación de los ácidos grasos, lo cual causa una acumulación de ceramidas y otros productos intermedios de los ácidos grasos que deterioran la función del miocardio y fomentan la apoptosis de los miocardiocitos (13, 23, 24). La obesidad se asocia a una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (11, 13). De hecho, los adipocitos son un origen de angiotensinógeno y enzima de conversión de la angiotensina. La activación de este sistema estimula la actividad del sistema nervioso simpático, lo cual puede predisponer a la HTA y a un aumento de la poscarga en las personas normotensas con obesidad (11-13). La expansión de volumen puede aumentar la precarga en estas personas. La angiotensina II es un factor de crecimiento potente que fomenta la hipertrofia del miocardio (11-13). La aldosterona estimula la fibrosis miocárdica (13, 14). Estas secuelas son el sustrato para el desarrollo de la HVI y la disfunción diastólica VI. La obesidad se asocia con frecuencia a una resistencia a la leptina e hiperleptinemia (11-14). En estudios realizados en animales se ha descrito una asociación entre la hiperleptinemia y la HVI (11-14). Los niveles elevados de leptina estimularon la metaloproteinasas de matriz 2, que aumentó la síntesis de colágeno III y IV en miocitos pediátricos humanos (14). La adiponectina es una adipocina cardioprotectora (12-15). La obesidad se asocia a unos niveles bajos de adiponectina que reducen la actividad de los inhibidores de metaloproteinasas tisulares, con lo que se produce un deterioro del efecto antifibrótico en los individuos obesos. La lipotoxicidad miocárdica se caracteriza por una acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en

los miocardiocitos, que da lugar a una disfunción y muerte celular y finalmente a una disfunción miocárdica (11, 12, 23, 24). La acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en esas células crea un desequilibrio entre la captación y el metabolismo de estas sustancias (11, 12, 23, 24). El aumento de la acumulación de triglicéridos en el miocardio se ha asociado a la HVI en el ser humano y tanto a la HVI como a la disfunción VI en ratas con obesidad genética (11, 12, 16). Se han desarrollado modelos de lipotoxicidad murinos transgénicos que se basan en la estimulación o inhibición de diversas enzimas o proteínas que modulan la captación o el recambio de lípidos (11, 24). Varios de estos modelos han mostrado una disfunción diastólica y sistólica del VI. Se cree que el remodelado cardíaco y la disfunción miocárdica asociados a la lipotoxicidad en los modelos animales se producen a través de los ácidos grasos de cadena larga y sus productos metabólicos, como el diglicerol o las ceramidas (11, 12, 23, 24). Como se ha indicado antes, este proceso se ha descrito con la resistencia a la insulina en modelos animales (23). No está claro si la lipotoxicidad es o no responsable de la aparición de una disfunción VI en el ser humano. Los niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa, especies moleculares de oxígeno reactivas y proteína C reactiva en los adipocitos han conducido a la hipótesis de que la apoptosis, el estrés oxidativo y la inflamación puedan desempeñar un papel importante en el remodelado cardíaco en la obesidad, pero no hay datos que lo confirmen (13, 14).

CONSECUENCIAS CONDUCTUALES DE LA OBESIDAD

A pesar de que está claramente establecido que la obesidad constituye un factor de riesgo potente para diversas comorbilidades cardiometabólicas, los análisis centrados en la relación entre la obesidad y las comorbilidades conductuales y psicosociales, que por otra parte pueden dificultar las estrategias de tratamiento de la obesidad, han sido relativamente limitados. Al mismo tiempo que la epidemia mundial creciente de obesidad, ha habido un riesgo similar de trastornos del sueño relacionados con la respiración, en especial los que se caracterizan por el colapso recurrente de la vía aérea faríngea durante el sueño (25). Aunque la apnea del sueño puede ser causada o agravada por la obesidad, también puede conducir a consecuencias adversas. El subtipo más notable de trastorno del sueño es la apnea obstructiva del sueño (AOS), debido a su relación con diversas ECV y comorbilidades metabólicas (26, 27). Mientras que se ha sugerido que los trastornos del sueño tienen un papel causal en la vía que conduce al aumento de peso, la obesidad se considera el factor de riesgo demográfico más potente para la aparición o la progresión de la AOS (25, 26). Las estimaciones

actuales indican unas tasas de prevalencia de la AOS de >40% en los pacientes con sobrepeso, pero por lo demás sanos, y de casi un 50% a 98% en los pacientes con obesidad grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) (25, 27). Desde un punto de vista fisiológico, el efecto de la obesidad en la susceptibilidad a la AOS puede explicarse, en parte, por los efectos diferenciadores del patrón y la distribución de la grasa, las respuestas inflamatorias provocadas por estos depósitos de grasa y las alteraciones anatómicas como el exceso de adiposidad alrededor de la faringe y en el tórax, así como la grasa depositada alrededor de las vías aéreas altas que predispone a la obstrucción de las vías aéreas altas durante el sueño (27). Es de destacar que se ha observado específicamente que los efectos patogénicos de la obesidad central (visceral) en cuanto a la aparición de la AOS aumentan la carga mecánica en las vías aéreas altas, y contribuyen a producir la colapsabilidad de las vías aéreas y/o la reducción de las respuestas neuromusculares compensatorias (27). Las diferencias inherentes en la distribución de la grasa explican también por qué la AOS predomina en los hombres en comparación con las mujeres (26); mientras que los hombres muestran habitualmente un mayor depósito de grasa central y un mayor grosor del pliegue cutáneo subcapular (26, 27), que conduce a un aumento de la carga de resistencia de la vía aérea alta, la mayor adiposidad periférica de las mujeres puede ser un factor que las proteja de la aparición de la AOS (26). Otros estudios han mostrado que la AOS está correlacionada con el tamaño del cuello, que también aumenta con la obesidad central (25).

Sin duda alguna, la reducción del peso es el componente más importante y eficaz de la “medicina de vida saludable” (MVS) (28), con el objetivo de revertir la clasificación y gravedad de la obesidad y la carga de sus consecuencias conductuales, incluidos los trastornos del sueño relacionados con la respiración. Sin embargo, los esfuerzos por reducir el peso se ven dificultados por multitud de trastornos psicológicos que se manifiestan como consecuencia de la obesidad, y por consiguiente ponen en riesgo el éxito a largo plazo de la reducción del peso en las poblaciones con obesidad. Las teorías que subyacen en el modelo de psicología de la salud sugieren que la estigmatización causada por el peso y la internalización del sesgo del peso son factores de estrés psicológicos que generan el aumento/recuperación del peso al perpetuar la respuesta al estrés central del organismo en el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, y mediante la activación del cortisol, que es la hormona del estrés endocrino. Por consiguiente, se ha planteado también la hipótesis de que la hipercortisolemia, que fomenta la obesidad central y está involucrada en multitud de comorbilidades asociadas a la obesidad (29), induzca conductas alimentarias mal adaptadas (comer con atracón, comer por la noche) (30) al sensibilizar el sistema

de gratificación por la comida. Así, en la obesidad es frecuente observar un aumento de la conducta alimentaria como respuesta de afrontamiento del estrés psicológico inducido por la estigmatización asociada al peso (30). En consecuencia, se ha sugerido que un nivel superior de estrés psicológico interviene en la producción de la ansiedad (31) y la depresión (32) en la obesidad de los adultos y posiblemente en la de los niños y adolescentes (33). Considerados en conjunto, estos datos sugieren que, si bien la modificación del estilo de vida y la conducta continúa siendo el patrón de referencia como enfoque para tratar la obesidad, es imprescindible que los clínicos conozcan las posibles respuestas conductuales a la obesidad y las secuelas psicológicas de esta que pueden socavar las acciones destinadas a reducir el peso y aumentar en mayor medida el riesgo de comorbilidades clínicas. Por lo que respecta a la mitigación de la carga médica asociada a la obesidad, está justificada la aplicación de un enfoque más global del tratamiento de la obesidad que priorice las dificultades conductuales y psicológicas de esta. Este enfoque multidisciplinario puede ser útil para ayudar a los clínicos a identificar los pacientes que es menos probable que respondan a la intervención tradicional de estilo de vida y proporcionarles vías que permitan aplicar estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria y de tratamiento más eficaces.

OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE

DEFINICIÓN, PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA OMSA. Definición. La OMSa se define como un subgrupo de individuos que son obesos pero que, por lo demás, tienen un perfil metabólico totalmente normal y sano, es decir, sin HTA, anomalías de la glucosa ni dislipidemia. Las discrepancias en la definición de la OMSa han dificultado la comparabilidad de los estudios y han contribuido a producir la controversia existente acerca del pronóstico de estas personas. Para avanzar en la estandarización del concepto de OMSa, recientemente hemos propuesto una definición armonizada del fenotipo OMSa (tabla 2) basada en 7 puntos fundamentales (tabla 1 online) (8, 34). Es probable que el cambio más importante en la definición de la OMSa desde el origen de este concepto hasta la fecha haya sido el paso del concepto de OMSa si se cumplen 0 o 1 criterios del SMet (35, 36) al concepto de OMSa si se cumplen 0 criterios del SMet, basándose en que una persona con HTA o DMT2 no puede considerarse “sana” y, por consiguiente, solamente debe considerarse que hay una OMSa si hay 0 criterios de SMet (8). En estudios recientes grandes (37, 38) se ha utilizado la definición de 0 criterios/anomalías metabólicas (con la exclusión del PC) y se ha confirmado, pues, el uso de esta definición en el estudio de la OMSa. Por contraposición

TABLA 2 Propuesta de definición armonizada de la OMSa y la OMNSa en los adultos

Definición de la OMSa	
En función de los 7 puntos fundamentales y las recomendaciones comentadas en otra publicación (8) (véase en la tabla 1 online una información más detallada), una persona se clasificaría en la categoría de OMSa si es obesa (IMC ≥ 30 kg/m ²) y además cumple 0 de los 4 criterios de SMet (excluido el PC), que son los siguientes (34):	
Triglicéridos elevados (el empleo de un tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados constituye un indicador alternativo.*)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad reducido (el empleo de un tratamiento farmacológico para el C-HDL reducido constituye un indicador alternativo.*)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en los hombres < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en las mujeres
Presión arterial elevada (el empleo de un tratamiento farmacológico antihipertensor en un paciente con antecedentes de hipertensión constituye un indicador alternativo.)	Sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mm Hg
Glucosa en ayunas elevada† (el empleo de un tratamiento farmacológico para la glucosa elevada constituye un indicador alternativo.)	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l)
Definición de la OMNSa	
Una persona se clasificaría en la categoría de OMNSa si es obesa (IMC ≥ 30 kg/m ²) y cumple de 1 a 4 de los criterios de SMet indicados (excluido el PC).	
* Los fármacos más comúnmente utilizados para los triglicéridos elevados y el C-HDL reducido son los fibratos y el ácido nicotínico. En un paciente tratado con 1 de estos fármacos cabe presumir la presencia de triglicéridos elevados y de un C-HDL bajo. El empleo de dosis altas de ácidos grasos omega-3 permite presumir unos triglicéridos altos. † La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un SMet según los criterios propuestos. IMC = índice de masa corporal; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; SMet = síndrome metabólico; OMSa = obesidad metabólicamente saludable; OMNSa = obesidad metabólicamente no saludable; PC = perímetro de cintura.	

con la OMSa, a los demás individuos con obesidad se les ha designado con diferentes términos (por ejemplo, obesidad metabólicamente anormal), pero el de obesidad metabólicamente no saludable (OMNSa) parece ser el más ampliamente aceptado/utilizado en los últimos años.

Prevalencia. Atendiendo a la definición estricta de cumplimiento de 0 criterios del SMet y evaluando los estudios representativos más grandes realizados en Europa (37) y en Estados Unidos (35), la prevalencia de la OMSa parece oscilar entre un 12% y un 17% del total de adultos con obesidad. Caleyachetty *et al.* (38) han publicado recientemente el estudio más amplio realizado en este campo, con la inclusión de 3,5 millones de hombres y mujeres representativos del Reino Unido, y han observado que un 68% de los participantes con obesidad tenían una OMSa (2 de cada 3 pacientes obesos). Esta prevalencia de la OMSa notablemente superior a la de estudios anteriores se debe al hecho de que no utilizaron los valores de corte (es decir, los criterios) de la presión arterial y de la glucosa/lípidos en sangre de la definición del SMet como suele hacerse en este campo; en su lugar utilizaron tan solo los diagnósticos de DMT2, HTA y/o dislipidemia realizados por un médico. Sea cual sea la definición utilizada, parece claro que la OMSa no es una situación rara. En consecuencia, las cifras de prevalencia comentadas deben informar a los clínicos de que pueden esperar que entre una sexta parte y dos terceras partes de sus pacientes con obesidad tratada clínicamente tengan una OMSa.

Características. Se han identificado diversas diferencias fisiológicas y fenotípicas entre la OMSa y la OMNSa, como los niveles inferiores de los marcadores de la inflamación, la resistencia a la insulina, el tejido adiposo visceral, el hígado graso y la aterosclerosis en los individuos con OMSa en comparación con los que presentan una OMNSa.

Nuestro estudio con el empleo de los datos del ACLS (*Aerobics Center Longitudinal Study*) fue el más amplio realizado en el que se puso de manifiesto que las personas con OMSa tienen un nivel de FCR significativamente superior al de los individuos con OMNSa, algo que, junto con la mayor actividad física (AF), se ha identificado como una característica novedosa del fenotipo de OMSa en revisiones posteriores de los estudios publicados (39, 40). Recientemente, un metanálisis ha confirmado que la OMSa, en comparación con la OMNSa, muestra unos niveles de AF superiores, un nivel inferior de conductas sedentarias y unos niveles más altos de FCR (41).

REPERCUSIONES EN LA ECV. Numerosos estudios se han centrado en este fenotipo y han aportado resultados contradictorios respecto a su pronóstico, de tal manera que algunos estudios sugieren que la OMSa es benigna y tiene un riesgo de ECV mortal y no mortal y de mortalidad similar al del peso normal metabólicamente saludable (PNMS) y otros indican lo contrario. A pesar de ello, cada vez hay más evidencias que sugieren globalmente que las personas con OMSa tienen un pronóstico de ECV mejor que el de las personas con OMNSa, pero peor que el de las personas con PNMS, lo cual respalda el concepto de que la obesidad, aunque sea metabólicamente saludable, tiene consecuencias negativas a largo plazo sobre la salud CV. En ese sentido, se han realizado 5 revisiones sistemáticas y metanálisis en los que se ha concluido que las personas con OMSa tienen un riesgo de mortalidad y morbilidad por ECV superior al de las personas con PNMS (42-46). Esta idea ha sido respaldada también por el estudio reciente y potente de Caleyachetty *et al.* (38) con la inclusión de 3,5 millones participantes. Existe un considerable acuerdo (47) respecto a que este estudio junto con los metanálisis previos, ha demostrado de ma-

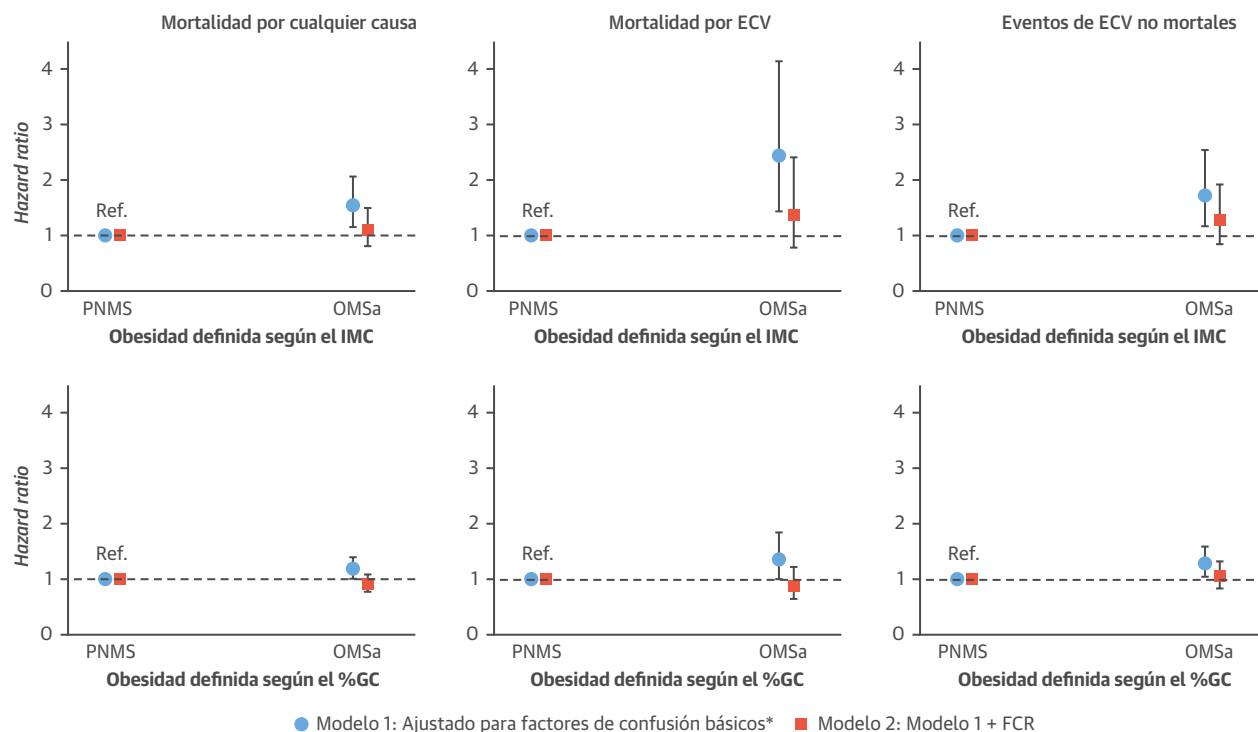
nera definitiva que las personas con OMSa tienen un riesgo de ECV global y de enfermedades específicas superior al de las personas con PNMS. Sin embargo, no se ha esclarecido aún si las diferencias de riesgo de ECV observadas entre estos 2 fenotipos se deben a diferencias en los niveles de adiposidad (es decir, a la obesidad en sí), como han supuesto otros autores (38, 47) o son consecuencia de las diferencias de FCR existentes entre estos 2 grupos de personas (48).

PAPEL DE LA FCR EN EL PRONÓSTICO DE LA ECV EN LA OMSa.

Se ha observado claramente y se ha establecido que las personas con PNMS presentan, en promedio, unos niveles de FCR superiores a los de las personas de la misma edad con OMSa (36, 39, 41, 48, 49). La pregunta que continúa pendiente de respuesta es la de si las diferencias observadas en el riesgo de ECV entre las personas con OMSa y las personas con PNMS pueden explicarse en parte o en su totalidad por las diferencias de FCR existentes entre esos 2 grupos (50). Los datos del estudio ACLS fueron los primeros y más amplios de su clase (>43.000 participantes), y pusieron de manifiesto que el

pronóstico de ECV de las personas con OMSa difería según se incluyera o no la FCR en los modelos como factor de confusión. Nuestros resultados son coherentes con los observados en el presente estudio por Caleyachetty *et al.* (38) y con los de la mayor parte de las publicaciones existentes (42-46); sin embargo, cuando se incluía la FCR como covariable en los modelos, las diferencias en el riesgo de mortalidad por ECV y en la incidencia de ECV no mortal entre las personas con OMSa y con PNMS desaparecían por completo (figura 2) (36). Estos resultados sugieren que los estudios de cohortes sobre la OMSa en los que no hay información sobre la FCR deben reconocer esto como una limitación. Caleyachetty *et al.* (38) resaltan como limitación otro aspecto. El hecho de que en su estudio la obesidad se definió con el empleo del IMC; que no diferencia la masa adiposa de la masa magra. Sin embargo, esto podría no ser una limitación, ya que en un estudio reciente (51) hemos demostrado que el IMC podría ser un factor predictivo de la mortalidad y morbilidad por ECV similar, si no más potente, que el porcentaje de GC o el índice de masa adiposa (masa adiposa expresa-

FIGURA 2 Papel de la FCR en el pronóstico de ECV y de cualquier causa en individuos con OMSa frente los que tienen PNMS o GNMS en el estudio ACLS



Papel de la forma física cardiorrespiratoria (FCR) en el pronóstico de enfermedad cardiovascular (ECV) y de cualquier causa en varones y mujeres con obesidad metabólicamente saludable (OMSa) en comparación con los individuos con peso normal metabólicamente saludable (PNMS) o grasa normal metabólicamente saludable (GNMS) del estudio ACLS (Aerobics Center Longitudinal Study) (N = 43.265 adultos). *El modelo 1 se ha ajustado para edad, sexo, año de examen, tabaquismo, consumo de alcohol y antecedentes de ECV en los padres. Los eventos de ECV no mortales incluyen los de infarto de miocardio, ictus y revascularización coronaria (es decir, bypass, angioplastia coronaria); datos disponibles de una submuestra de 18.430 participantes. Reproducido con permiso de Ortega *et al.* (41). %GC = porcentaje de grasa corporal; IMC = índice de masa corporal; Ref. = referencia.

da en kilogramos dividida por la altura expresada en metros cuadrados) medidas con exactitud con un método de referencia. De igual modo, un estudio sobre el pronóstico de la OMSa (36) pudo superar esta posible limitación mediante el examen de la misma hipótesis con el empleo de la obesidad definida por el IMC y la obesidad definida por el porcentaje de GC (medido con exactitud) y llegó a unas conclusiones idénticas (**figura 2**).

El concepto de que la FCR puede explicar las diferencias de riesgo de ECV observadas entre la OMSa y el PNMS fue respaldado también por una revisión sistemática en la que se observó que 6 de los 7 estudios existentes en los que se introdujo un control respecto a la AF o la FCR no observaron diferencias entre la OMSa y el PNMS en cuanto al riesgo de incidencia de ECV no mortal, y en 7 de los 7 estudios no se observaron diferencias entre la OMSa y el PNMS en el riesgo de mortalidad por ECV (44). Nuestro grupo ha realizado recientemente un metanálisis de las publicaciones existentes en las que se ha tenido en cuenta el posible efecto de confusión de la AF y ha identificado 10 cohortes distintas (41). Nuestros resultados sugieren que las personas con OMSa, en comparación con las personas con un PNMS, presentan un riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad/morbilidad de ECV entre un 24% y un 33% superior. Este riesgo estaba en el límite de la significación/no significación estadística, con independencia de la duración del seguimiento, y era inferior al descrito en metanálisis previos de esta cuestión, en los que se incluyeron todos los tipos de estudio, lo cual podría indicar una reducción modesta de las estimaciones del riesgo al tener en cuenta la AF. Además, nuestro metanálisis identificó tan solo 1 estudio (36) en el que se hubiera examinado el papel de la FCR en el pronóstico de los individuos con OMSa; este estudio sugirió que las diferencias en el riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad/morbilidad por ECV entre la OMSa y el PNMS se explican en gran parte por diferencias de la FCR entre esos 2 fenotipos. En consecuencia, el principal mensaje a recordar del estudio de referencia de Caleyachetty *et al.* (38) y de la mayor parte de la evidencia actualmente existente (42-46) de que no hay una obesidad benigna debe interpretarse con precaución, y deben tenerse en cuenta los estudios que indican que la FCR, y no la obesidad en sí, explica el mayor riesgo observado en las poblaciones con OMSa en comparación con las de PNMS (**figura 2**) (8, 36, 41). Además, existen evidencias uniformes que respaldan la posibilidad de que un subgrupo considerable de las personas con obesidad puedan tener de hecho un nivel de FCR moderado alto, la denominada paradoja “fat but fit” (gordo pero en buena forma física) que ha mostrado de manera uniforme que el hecho de estar en buena forma física contrarresta las consecuencias negativas de la obesidad en cuanto a la ECV (52, 53).

LA PARADOJA DE LA OBESIDAD EN LA ECV

Un análisis detallado de la paradoja de la obesidad está fuera del alcance de esta revisión y este tema ha sido examinado ampliamente en otras publicaciones (1, 2, 7, 8, 53-59), pero de forma resumida, a pesar del notable efecto adverso de la obesidad que agrava casi todos los factores de riesgo para la ECV, en especial la HTA, el SMet/DMT2, la dislipidemia y la inflamación, y aumenta la prevalencia de casi todas las ECV, incluidas las de HTA, IC, EC y FA, y todas las demás ECV, los estudios realizados han puesto de manifiesto que el sobrepeso y, como mínimo, la obesidad leve se asocian a un mejor pronóstico a corto y medio plazo en comparación con el de los pacientes más delgados con las mismas ECV. Aunque esto tiene especial importancia en los pacientes con ECV de peso insuficiente y alto riesgo, los pacientes de peso normal también tienden a tener un peor pronóstico del de los pacientes de mayor peso con las mismas ECV. Aunque esto se ha observado principalmente con determinaciones del IMC para valorar la composición corporal, en la EC se pone de manifiesto también con el porcentaje de GC y con el PC, además del IMC.

Sin embargo, un factor importante que tiene repercusiones en el pronóstico de la ECV e influye en la paradoja de la obesidad y en la EC, la IC y la FA, es la FCR (1, 2, 7, 8, 53-59). De hecho, en la EC (57) y en la IC sistólica (58, 59), hay evidencias que indican que la paradoja de la obesidad tan solo se da en los pacientes con una mala forma física cardiovascular, de tal manera que los pacientes con EC o IC delgados y con una mala forma física tienen un pronóstico especialmente adverso. Sin embargo, en la EC y la IC sistólica, los pacientes con una forma física relativamente conservada (por ejemplo, los que no se encuentran en el quintil o el tercil inferior de la FCR específica para la edad y el sexo), el pronóstico es excelente, con independencia del nivel de composición corporal. Además, se ha demostrado que la mejora de la FCR y la reducción del peso mejoran el pronóstico en los pacientes con FA (56). Aunque existen pocos datos sobre la reducción del peso en la EC o la IC y la mejora de la supervivencia, la pérdida de peso voluntaria se asocia a una reducción de los eventos de ECV en los pacientes con EC (60) y a una mejora de los síntomas y la capacidad funcional en la IC (2, 7). Sin embargo, en un amplio estudio reciente de 3307 pacientes (1038 mujeres) con EC de Noruega que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 15,7 años (61), no observamos una reducción del riesgo de mortalidad con la reducción del peso, mientras que sí hubo una disminución de la mortalidad asociada al aumento del peso en los pacientes que tenían un peso normal en la situación inicial. Por otra parte, la AF sostenida se asoció a una reducción sustancial de la mortalidad (61). Así pues, la AF y el entrenamiento de ejercicio para

mejorar el nivel de FCR deben recomendarse vivamente para los pacientes con ECV y pueden ser incluso más importantes que la reducción del peso, como mínimo en los pacientes con ECV que presentan sobrepeso u obesidad leve (1, 2, 7, 8, 53-61).

FACTORES GENÉTICOS

Ciertamente, algunos individuos tienen una predisposición genética preexistente al exceso de adiposidad (62). Además, los factores genéticos pueden afectar no solo a la aparición de la obesidad sino que pueden tener también influencia en la ubicación del depósito de grasa, de tal manera que algunas zonas de depósito adiposo se asocian claramente a un riesgo superior al de otras (por ejemplo, el tejido adiposo visceral, la grasa epicárdica, la grasa pericárdica y la grasa hepática se asocian a un riesgo superior al que se da con el tejido adiposo subcutáneo), pero los factores genéticos pueden influir también en el riesgo que la obesidad y diversos depósitos de grasa producen en cuanto a consecuencias adversas para la salud, tal como se ha examinado detalladamente en otra publicación (62).

FACTORES DESENCADENANTES Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Existe una considerable controversia respecto a la causa fundamental del aumento de peso y la influencia comparativa del consumo calórico y del tipo de calorías consumidas frente a la de la AF y el gasto calórico. Aunque parece claro que la etiología de la obesidad depende de ambos factores, la importancia relativa de ambos continúa siendo objeto de un intenso debate. Con independencia de esta controversia, en general se acepta que los incrementos del peso corporal y la adiposidad global, al nivel más básico, son consecuencia de un balance energético positivo crónico (es decir, gasto energético > ingesta de energía) (54).

CALORÍAS, CARBOHIDRATOS REFINADOS Y AZÚCARES AÑADIDOS EN LA DIETA. Cada vez hay más evidencias que sugieren que las malas elecciones alimentarias y de ingesta de energía son responsables en gran parte, si no en su totalidad, de la epidemia de obesidad (54, 63-65). Aunque el dogma convencional trata todas las calorías por igual (es decir, una caloría es una caloría), otras opiniones alternativas sugieren que la calidad de la dieta da lugar indirectamente a la obesidad. Ciertamente, en los Estados Unidos, hay evidencias amplias que indican que las tasas de aumento de peso y obesidad evolucionan en paralelo con el consumo creciente de carbohidratos refinados y, muy especialmente, de azúcares añadidos, sobre todo en forma de bebidas azucaradas

(BA) (66, 67). Concretamente, el consumo excesivo de carbohidratos refinados y, sobre todo, los azúcares añadidos, dan lugar a una alteración de la fisiología y un desequilibrio hormonal que conducen a una resistencia a la insulina y una resistencia a la leptina, es decir, a la inanición interna. La disminución de la AF/ejercicio y del tiempo dedicado a la AF en los periodos de ocio y las características conductuales, como el aumento del sedentarismo, son factores conocidos que contribuyen a producir el aumento excesivo de peso (68-70), y ello sugiere también que la obesidad se debe únicamente a un exceso de ingesta de energía o de calorías (54, 68). Se comentan a continuación con mayor detalle diversos aspectos del tiempo dedicado a la AF en los periodos de ocio y de las decisiones alimentarias, incluidas las BA.

AF Y CONDUCTAS SEDENTARIAS

La AF en el tiempo libre constituye una pequeña parte del tiempo total por semana, que se ve mucho más influido por la AF relacionada con la actividad laboral (68) y el gasto de energía en las tareas del hogar (69). Recientemente hemos demostrado que se han producido reducciones muy notables de la AF relacionada con la actividad laboral (68) y del gasto de energía en las tareas del hogar (69) durante las últimas 5 décadas, junto con un notable aumento del tiempo de sedentarismo y una reducción del tiempo de AF de las madres durante este período (70). Aunque estas reducciones fueron más notables en las mujeres que no trabajan fuera del hogar que en las que tienen un empleo, teniendo en cuenta que en la actualidad dos terceras partes de las mujeres trabajan fuera del hogar, se observan descensos drásticos del gasto de energía en casi todos los grupos de mujeres a lo largo de las últimas 5 décadas. Por ejemplo, pudimos observar que, actualmente, una mujer típica, tiene un gasto de energía en las tareas del hogar de aproximadamente 1700 a 1800 calorías por semana menos que una mujer típica de hace 5 décadas. Teniendo en cuenta el hecho de que, en general, se queman aproximadamente 100 calorías por cada milla recorrida a pie, una mujer o una madre típicas tendrían que caminar/correr 17 o 18 millas más hoy en día para compensar esta reducción del gasto calórico. Estos datos sugieren que las reducciones de la AF y el gasto de energía pueden explicar en gran parte el notable aumento de la prevalencia de la obesidad que se ha observado en las últimas décadas. Además, hay considerables evidencias que indican que la AF es el principal factor determinante de la FCR, un factor crucial en el pronóstico.

Recientemente se ha propuesto el uso del tiempo dedicado a conductas sedentarias como un constructo distinto de la AF (71) y como factor de riesgo independiente para diversos resultados de salud, como la mortalidad por cualquier causa, la incidencia y la de ECV, la mortalidad

por ECV y la incidencia de DMT2 (72). Ekelund *et al.* (73) observaron que la cantidad de tiempo pasado sentado mostraba una asociación positiva con un mayor riesgo de mortalidad, si bien este aumento del riesgo podía ser contrarrestado y dejaba de ser significativo cuando se combinaba con un nivel elevado de AF. Sin embargo, el aumento de riesgo asociado a mirar la televisión no se eliminó por completo con los niveles elevados de AF (73), lo cual sugiere que esta podría ser una conducta sedentaria más nociva que otras. Por lo que respecta a la conducta sedentaria y la obesidad, un metanálisis reciente ha observado un riesgo de sobrepeso u obesidad un 33% superior en las categorías más altas en comparación con las categorías más bajas de conducta sedentaria (74). Sin embargo, este mismo metanálisis y otras publicaciones recientes de revisiones descriptivas, revisiones sistemáticas y metanálisis coinciden en señalar que la evidencia actual respecto a la relación entre la conducta sedentaria y la obesidad, una vez introducido un ajuste respecto a la AF, es limitada y poco concluyente (74-77). Ciertamente es necesaria una mayor investigación en este campo.

FACTORES GENÉTICOS. Además de los factores determinantes biológicos y conductuales, hasta la fecha se han identificado múltiples determinantes genéticos que determinan o están correlacionados con la obesidad (77). De hecho, los estudios de asociación de genoma completo han contribuido a identificar más de 100 variantes genéticas asociadas a la obesidad, pero se desconoce en gran parte su papel en los procesos causales que conducen a la obesidad, así como sus consecuencias. Un examen más detallado de los factores genéticos, además de los mencionados aquí y en el trabajo de Walley *et al.* (62), esta fuera del alcance de esta revisión y ha sido objeto de una revisión detallada en otras publicaciones (77).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

FACTORES CONDUCTUALES. Dejar de fumar y control del peso. Se ha señalado que el consumo de cigarrillos y la obesidad son las principales causas de muertes prevenibles en los Estados Unidos (78), así como en los países en desarrollo (79). Por consiguiente, no es de extrañar que la combinación de tabaquismo y sobrepeso u obesidad comporte una carga de salud pública sustancial (80). Aunque las estimaciones actuales indican reducciones significativas de la prevalencia mundial de las tasas de tabaquismo (81) a lo largo de los últimos 30 años, las tasas de obesidad han tenido una evolución contraria, alcanzando máximos históricos (80).

En la actualidad están apareciendo evidencias que indican de manera uniforme una asociación inversa entre el tabaquismo y el peso. Una revisión de estudios epidemiológicos y clínicos sugiere que los fumadores actuales

pesan, en promedio, de 4 a 5 kg menos que los no fumadores (78, 82, 83) y tienen una menor probabilidad de desarrollar obesidad (79). En este sentido, la asociación robusta entre dejar de fumar y aumentar de peso no está exenta de fundamentos (79, 82, 84). Los datos sobre el aumento de peso en personas que dejan de fumar con tratamiento clínico (81) y en personas que han dejado de fumar seleccionadas de cohortes de base poblacional (79) indican un promedio de 4 a 5 kg, y el aumento de peso máximo se observa a los 3 a 12 meses de dejar de fumar (79, 82, 83). Desde un punto de vista biológico, se ha sugerido que el aumento del apetito, que es un efecto colateral frecuente de la abstinencia de nicotina (81) conjuntamente con la reducción del gasto de energía del orden de un 4% a 16%, contribuyen a producir el aumento de peso que se da en los exfumadores (79). Además, hay algunas evidencias que sugieren que dejar de fumar muestra una asociación positiva con la adiposidad abdominal, ya que anteriormente se ha descrito un PC absoluto mayor (85) y un mayor aumento del PC en los exfumadores en comparación con los fumadores actuales y las personas que no han fumado nunca (79, 84). Se ha sugerido que el aumento del PC tras dejar de fumar se debe a un mayor aumento de la grasa subcutánea en comparación con la grasa visceral (79, 84). Sin embargo, serán necesarias nuevas investigaciones para confirmar los efectos de dejar de fumar en la distribución de la grasa, en especial por lo que respecta a su relación con el riesgo futuro de enfermedad crónica.

Dado que el aumento de peso es una consecuencia no deseada pero esperada de dejar de fumar, se han diseñado diversas intervenciones para fomentar el abandono del tabaco a la vez que se reduce la ganancia de peso (86). Entre estas intervenciones ha habido las de farmacoterapia, educación sanitaria para el control del peso, terapia cognitiva-conductual y recomendaciones de estilo de vida. Con las diversas intervenciones para dejar de fumar y controlar el peso evaluadas en una reciente revisión Cochrane, la eficacia clínica global de todos los tipos de intervenciones destinadas a influir simultáneamente en el abandono del tabaco y el aumento de peso fue modesta pero insuficiente. Tan solo las intervenciones de ejercicio mostraron unos resultados prometedores en cuanto a la atenuación a largo plazo (es decir, 12 meses) del aumento de peso asociado a dejar de fumar, mientras que no se observaron efectos beneficiosos en las evaluaciones realizadas a más corto plazo (es decir, ≤ 6 meses) (86). Otros estudios han puesto de manifiesto que la cantidad de AF realizada mientras se fuma, así como la AF realizada tras dejar de fumar, reducen de manera significativa la magnitud del aumento de peso tras el abandono del tabaco (79). No obstante, estos datos subrayan nuevamente la necesidad de estrategias clínicamente eficaces de control del peso que puedan aplicarse con facilidad en los programas para dejar de fumar (86).

Consecuencias respecto a un patrón de dieta prudente frente a componentes específicos de la dieta.

El tratamiento de la obesidad a través de diversas formas de intervención en la dieta requiere alcanzar un estado de balance energético negativo a través de una disminución del consumo de energía. Mientras que estudios previos de la nutrición se han centrado en reducir el tamaño de las raciones o en aislar o eliminar grupos concretos de alimentos y/o nutrientes, la evidencia más reciente sugiere que la mala calidad de la dieta y la cantidad excesiva de alimento (por ejemplo, las calorías) son los factores que explican el desequilibrio de energía y, por lo tanto, la obesidad (87). Por consiguiente, las recomendaciones alimentarias recientes se han apartado de las teorías basadas en nutrientes/componentes específicos de la dieta y en tácticas de restricción y eliminación de alimentos, y se han orientado a la evidencia empírica de examinar los alimentos consumidos de manera combinada y en la composición global de la dieta consumida por las personas (87). En consecuencia, ha habido un mayor énfasis en los patrones de alimentación en las guías de *Dietary Guidelines for Americans* (88) y de *The Obesity Society/American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology* (89), ya que brindan la oportunidad de caracterizar la densidad nutricional global y, por lo tanto, la calidad de la dieta que de las conductas alimentarias en una población en vez de proporcionar recomendaciones sobre la cantidad de calorías o macronutrientes a consumir (88). Por lo que respecta a facilitar un asesoramiento conductual, el hecho de centrarse en los patrones de dieta en vez de en nutrientes o grupos de alimentos específicos puede permitir una mayor flexibilidad y un cambio incremental menor en la conducta alimentaria, lo cual puede aumentar la posible adherencia, la atención del paciente a tomar decisiones de alimentación saludables, y la efectividad global de las recomendaciones alimentarias (87).

Los patrones alimentarios mejor estudiados son los de la dieta de estilo mediterráneo y la dieta del estilo del *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)* (88, 89); ambas resaltan el consumo de alimentos de origen vegetal (frutas y verduras, cereales integrales, frutos secos, legumbres, semillas), cereales integrales (cereales, panes, arroz o pasta), productos lácteos con pocas grasas y cantidades bajas de carne roja. Por lo que respecta a la obesidad, se ha resaltado la efectividad de los tipos de dieta mediterránea y del DASH para fomentar de una manera segura la reducción del peso y reducir el aumento de peso a largo plazo (cuando se combinan con una restricción energética) (88, 90), al tiempo que se asocian de manera uniforme a una reducción de los factores de riesgo de ECV y los resultados metabólicos (91, 92). Es importante señalar que la adopción de dietas de estilo mediterráneo o de estilo DASH se ha propuesto por su

viabilidad sociocultural (87), y se ha subrayado su posibilidad de generalización a diversas poblaciones y la mayor probabilidad de ambos patrones de alimentación de fomentar la reducción/mantenimiento del peso, así como la atenuación del “rebote” y de aumento de peso presumiblemente inevitable que se produce tras el éxito en la reducción ponderal.

Estrategia de tratamiento de la obesidad: evidencias respecto a la calidad agregada de la dieta.

En consonancia con las recomendaciones de patrones de alimentación saludables, las prioridades de la alimentación basadas en la evidencia incluyen el cumplimiento de una prescripción de dieta con baja densidad de energía (88). El análisis combinado de los datos de 3 estudios de cohorte poblacionales en individuos adultos de mediana edad y edad avanzada han demostrado de manera uniforme que un mayor consumo de cereales integrales, frutos secos, frutas y verduras, verduras que tengan específicamente un mayor contenido de fibra y un menor índice glucémico ([IG], es decir, mejor calidad de los carbohidratos) y yogurt se asocia, en cada uno de estos casos, con un menor aumento de peso a lo largo de un seguimiento de 4 años (93-95). Al mismo tiempo, estos resultados se solapan con los componentes principales identificados en los patrones de alimentación de la dieta mediterránea y la dieta DASH. En cambio, el aumento de consumo de verduras con almidón y un IG superior, como el maíz, los guisantes y las patatas, se asocia a un aumento de peso en estas poblaciones (95). Los mecanismos biológicos a través de los cuales los componentes específicos de la dieta pueden reducir el aumento de peso se explican a menudo en relación con su efecto sobre el hambre y la saciedad (96). Por ejemplo, las propiedades saciantes de las frutas y verduras y de los cereales integrales, a través de su mayor contenido de agua por volumen y de su contenido de fibra, pueden desplazar de la dieta el consumo de alimentos con mayor densidad energética (96) y reducir la absorción de energía en el tubo digestivo (97). Además, el mayor contenido de fibra y el menor IG de estos alimentos pueden moderar en mayor medida el consumo de energía al retardar la digestión o la absorción del almidón, reduciendo las concentraciones de glucosa posprandiales (98), y provocando, a su vez, una menor respuesta de insulina y de glucosa, lo cual favorece la oxidación de las grasas y la lipólisis en vez de su depósito (99). Se ha descrito un mayor gasto de energía en reposo durante la alimentación isocalórica con un IG bajo frente a la alimentación con pocas grasas tras la reducción del peso en adultos con sobrepeso u obesidad, lo cual sugiere que las dietas con un IG reducido pueden tener ventajas para mantener la reducción del peso en esta población muy vulnerable (100).

No son de extrañar las observaciones de un mayor aumento de peso asociado a un mayor consumo de

carbohidratos refinados (93, 94), que con frecuencia tienen un mayor contenido de almidones, grasas y azúcares añadidos, ya que se ha planteado la hipótesis de que estos provocan una respuesta insulinémica inmediata, seguida de un período de hipoglucemia; este efecto combinado da lugar a una reducción de la saciedad y un aumento de las señales de hambre que, a su vez, provoca el consumo excesivo de alimentos densos en energía, un aumento del consumo calórico total, y, por consiguiente, el aumento de peso con el paso del tiempo. Las consecuencias metabólicas adversas que comporta el mayor consumo de almidones y cereales refinados descrito en los individuos con sobrepeso u obesidad, sugiere que los efectos de estos carbohidratos de IG bajo/contenido en fibras bajo, de sabor agradable y que se digieren con rapidez, se ven agravados por la resistencia a la insulina subyacente (101) y pueden potenciar aún más las vías obesogénicas (101, 102).

AZÚCARES AÑADIDOS. El saber popular indica que el azúcar añadido (es decir, los edulcorantes añadidos a los alimentos procesados y elaborados incluidos los azúcares y jarabes añadidos en la mesa) es un factor clave en la causa de la epidemia de obesidad (103). La evidencia más concluyente respecto al efecto de los azúcares añadidos en el aumento de peso es la que procede de los estudios en los que se ha evaluado el consumo de BA, que suponen casi la mitad del azúcar añadido que se consume en los Estados Unidos (104) y que continúan siendo una característica alimentaria uniforme asociada a las tasas de obesidad, DMT2 y ECV (105). Es de destacar que se ha descrito una mayor acumulación de grasa visceral y hepática, con independencia del peso corporal, en los individuos que consumen cantidades diarias de BA (105-107), lo cual sugiere un mecanismo que relaciona el consumo de BA con la obesidad abdominal y los factores de riesgo cardiometabólicos. En respuesta a la creciente preocupación existente respecto a los azúcares añadidos en el rápido aumento de las tasas de obesidad, la AHA y el comité consultivo de guías alimentarias de 2015 han recomendado reducir el consumo de azúcar añadido a <10% del consumo total de calorías (88) o consumir ≤9 cucharaditas al día (es decir, 150 calorías al día) en los varones y ≤5 a 6 cucharaditas al día (es decir, 100 calorías al día) en las mujeres (108).

Sin embargo, es importante señalar que la afirmación del efecto de los azúcares añadidos en la obesidad continúa siendo controvertida, puesto que la evidencia respecto a esta asociación está respaldada principalmente por estudios epidemiológicos y estudios en animales (109). Está pendiente de demostrar en estudios controlados y aleatorizados si esta asociación con la aparición de la obesidad tiene un carácter causal (110). Cabe argumentar que el consumo de una cantidad mayor o menor

de cualquier nutriente o alimento concreto puede modificar la cantidad total de energía consumida, pero la magnitud de este efecto puede ser diversa en función de lo demás que se consuma en la misma comida (111). En el contexto del consumo de BA, que está ligado a una mala calidad global de la dieta (105), hay factores de confusión importantes en las características de la dieta, como la dieta occidentalizada, la alimentación basada en productos elaborados y el aumento de la conducta alimentaria fuera del hogar, por no mencionar las conductas de estilo de vida, como el tabaquismo y un estilo de vida sedentario. Al mismo tiempo, el hecho de comer fuera de casa y el consumo de comidas para llevar y tentempiés se han asociado de manera independiente a un mayor consumo de energía, unos tamaños de ración mayores, un aumento de peso a largo plazo y un riesgo superior de obesidad (105). A este respecto, centrarse en las BA o en otros parámetros de medición de la dieta puede conducir a relaciones diferentes con el aumento de peso a largo plazo y, por lo tanto, es posible que no identifique con exactitud la forma en la que factores alimentarios concretos influyen en la obesidad (87, 94). Dado que la calidad de la dieta influye presumiblemente en el consumo de energía (es decir, las calorías totales), los cambios globales en los parámetros de medición de la dieta que contribuyen a producir una mejora global del patrón de alimentación continúan siendo una prioridad alimentaria clave para la prevención y tratamiento de la obesidad y para la salud cardiometabólica (105). Además, si los niveles de AF y de ejercicio son altos, la importancia del contenido de azúcares y del IG de la dieta puede reducirse considerablemente.

Prevención en la comunidad. El éxito en la reducción del riesgo de obesidad mediante el estilo de vida y la modificación de la conducta se ha demostrado en numerosos ensayos de intervenciones clínicas (90, 112, 113). Sin embargo, el uso de protocolos estructurados ha limitado la posibilidad de generalización de los resultados clínicos a un contexto de “práctica clínica real” y, en términos generales, no se ha demostrado aún la sostenibilidad de las medidas de modificación del estilo de vida en unas condiciones distintas de las “controladas por el investigador”. Aprovechar la aportación de la comunidad en los estudios clínicos puede ser la clave para asegurar el éxito de la aplicación, difusión y traslación de los abordajes clínicos basados en la evidencia a poblaciones vulnerables más amplias y diversas. El concepto de colaboración de los investigadores con múltiples partes interesadas, incluidos los miembros de la comunidad que viven con el problema que se está investigando, es la base de la investigación participativa basada en la comunidad (113). La premisa de una participación relevante de los miembros de una comunidad se ha relacionado recientemente con paradigmas de salud interdisciplinarios a múltiples

niveles, que tienen como objetivo vincular las medidas de prevención de la comunidad con los servicios clínicos.

La colaboración integrada de la investigación clínica y la comunidad ha proporcionado progresos y es prometedora para la investigación sobre la prevención de la obesidad. Lo más destacado de estas estrategias de "la clínica a la comunidad" ha sido la traslación del programa nacional de referencia *Diabetes Prevention Program* a diversos contextos de la comunidad, como la *Young Men's Christian Association* (114), iglesias (115), centros de asistencia sanitaria locales (116), comunidades desfavorecidas (117) y reservas indias en los Estados Unidos (118). En conjunto, estos protocolos de estilo de vida, cuyo modelo se basó en el *Diabetes Prevention Program*, han logrado mejorar diversos parámetros de la obesidad y cardiometabólicos, y la evidencia obtenida indica una mejora sostenida como mínimo 12 meses después de finalizada la intervención (119, 120).

Fundaciones de mayor tamaño han anunciado abordajes de carácter más sistémico que es probable que limiten la actual epidemia de obesidad (por ejemplo, *Kaiser Family Foundation*, *Robert Wood Johnson Foundation*, *California Endowment* y *W. K. Kellogg Foundation*) (121). Un elemento central de estos programas ha sido la aplicación de intervenciones más sostenibles, a nivel de política, de sistema y de entorno, que transformen los entornos locales y eliminen los obstáculos (ambientales y sociales) que de otro modo dificultarían la toma de decisiones individual sobre conductas de salud. Muchos de estos programas financiados han demostrado con éxito que los cambios en el entorno de la comunidad (es decir, la creación de entornos en los que se pueda caminar de modo seguro y con más espacios verdes; el acceso a un coste más asequible, la mayor proximidad y disponibilidad de alimentos nutritivos; y un mayor acceso a los servicios de salud y los programas de bienestar en las escuelas) pueden conducir a resultados de salud pública deseables, sustanciales y sostenibles (121, 122). Otros ejemplos de estrategias de prevención de la obesidad aplicadas en las iniciativas de *Communities Putting Prevention to Work* de los *Centers for Disease Control* que han producido una mayor reducción de la obesidad son los de ámbito comunitario y estatal dirigidos específicamente al entorno de la comunidad (es decir, el lugar en el que vive la persona) y los de modificación de múltiples contextos en los que el entorno de la comunidad puede afectar directamente a muchos individuos (121). La magnitud global del efecto y la sostenibilidad a largo plazo de estas iniciativas a nivel de política, de sistema y de entorno, para reducir la obesidad en diversos contextos de la comunidad no se han determinado aún y es probable que varíen en función de los factores de la comunidad. No obstante, aprovechar la colaboración entre los miembros de la comunidad, los sistemas de asistencia sanitaria, las instancias decisorias

y otras partes interesadas parece ser esencial para optimizar las inversiones futuras en la prevención de la obesidad y para facilitar una mejora más rápida de la salud de la población (123).

Factores de la sociedad/personas de referencia. En la labor de prevención de la obesidad, las acciones emprendidas se han visto dificultadas (estratégicamente) por el debate sobre la responsabilidad de ellas y, más concretamente, por si la obesidad debe aceptarse realmente como una responsabilidad individual o como una tarea ambiental/pública (124, 125). Por consiguiente, el debate sobre las estrategias de prevención de la obesidad se ha trasladado al terreno político (110, 124, 125). Por ejemplo, las opiniones que se decantan por la responsabilidad personal derivan de la creencia de que la obesidad es causada por la irresponsabilidad del individuo al no evitar conductas de estilo de vida poco saludables (por ejemplo, dieta e inactividad, sedentarismo) y por lo tanto parten de la premisa de la decisión individual de seguir una alimentación y unas prácticas de estilo de vida razonables. En general, los defensores de la responsabilidad personal consideran que cualquier forma de interferencia gubernamental es intrusiva, exigente y paternalista; en otras palabras, una clara violación de sus derechos de la primera enmienda y de la libertad de elección (124, 125). Las personas que se alinean con este punto de vista son favorables al sector industrial que aborda los problemas percibidos de la obesidad (124). Al mismo tiempo, estos argumentos son como un eco perturbador que recuerda los vicios de la industria del tabaco, que acumuló el concepto de responsabilidad personal como su primera línea de defensa frente a la regulación (125). En respuesta a lo que solamente puede contemplarse como una campaña exitosa, el gobierno ha adoptado una posición más de apoyo que de reacción al impulsar soluciones que se consideran del tipo "laissez faire"; es decir, el desarrollo de una educación sanitaria aprobada sobre la nutrición y el fomento de la AF/ejercicio a través de la propaganda. Como ponen claramente de manifiesto las estadísticas actuales de obesidad de nuestro país, estas medidas conservadoras no han mostrado aún ningún efecto significativo de retardo de la obesidad en el país.

El concepto de que la obesidad es causada y también exacerbada por nuestro entorno obesogénico es coherente con lo que afirman quienes abogan por la responsabilidad ambiental/gubernamental. Así pues, los defensores de la responsabilidad ambiental fomentan las respuestas mediante reglamentación por parte del gobierno (125). Con mucha perseverancia, se han producido avances a nivel local y estatal para aumentar la concienciación sobre la obesidad, destoxificar nuestro entorno y mejorar la salud del público en general a través de acciones de presión (por ejemplo, *Obesity Society*, *Center for Science in the Public Interest*, *American Diabetes Association*, *AHA*

y *Academy of Nutrition and Dietetics*). Aunque algunas iniciativas, como la de indicar las calorías o la nutrición en los menús y la reglamentación sobre los componentes de los alimentos (es decir, las grasas trans en los restaurantes), han encontrado resistencias por parte de la industria y una oposición por parte del público, otras estrategias más controvertidas, como la de limitar los anuncios de alimentos (en especial los dirigidos a los jóvenes) o los impuestos sobre las BA, han tenido tan solo éxitos regionales, pero con la posibilidad de alcanzar una influencia a nivel nacional. Con independencia de que estos éxitos hayan sido de larga o de corta duración, cada una de estas iniciativas de salud pública ha sido útil para aumentar la percepción de la obesidad como amenaza nacional para nuestra sociedad.

Sin embargo, si el gobierno va a intervenir, puede disponerse de una cierta perspectiva al respecto a partir de la experiencia del Proyecto de Karelia del Norte (126, 127). En las décadas de 1960 y 1970, la mortalidad por ECV en Finlandia era tal vez la más alta del mundo. En 1972 se puso en marcha el Proyecto Karelia del Norte para reducir la mortalidad por EC extremadamente alta a través de un cambio de conducta y una reducción de los principales factores de riesgo para la ECV en el conjunto de la población de Karelia del Norte, con medidas orientadas al tabaquismo, el colesterol y la presión arterial, lo cual condujo a una reducción impresionante de la mortalidad por EC (127). Por consiguiente, algunos de los aspectos gubernamentales del éxito de este tipo de programas podrían trasladarse también a la obesidad en Estados Unidos y en todo el mundo.

¿HACIA DÓNDE VAMOS AHORA?

Dada la existencia de opiniones contrarias respecto a la responsabilidad, no resulta extraño que los debates sobre las soluciones para la obesidad hayan conducido a recomendaciones de políticas divergentes (125). La cuestión principal respecto a la forma en la que nuestra legislación debe responder al problema de la obesidad no se ha resuelto aún. El tratamiento de la obesidad a través de intervenciones médicas (es decir, desde las quirúrgicas hasta las farmacéuticas) ha aumentado de forma significativa en los últimos años, mientras que la prevención de la obesidad, que es el enfoque de sentido común y con una relación coste-efectividad más favorable para revertir la inevitable previsión de obesidad en nuestro país y en todo el mundo (128) ha continuado estando perdida en medio de las políticas para la obesidad. Parece claro que son necesarias iniciativas más potentes para influir en la evaluación de la obesidad en el mundo. Por ejemplo, cualquier estrategia propuesta que aborde la crisis de la obesidad en los Estados Unidos requerirá una base común entre los grupos de presión en salud pública; sin

embargo, la creación de enfoques que aporten un beneficio personal y público continúa siendo un verdadero reto. El aprovechamiento de la responsabilidad personal para “rehabilitar” todos los sectores de nuestro entorno (es decir, programas escolares, sector de la alimentación y prácticas de comercialización, impuestos en los alimentos) ha sido un elemento central en las propuestas que han sugerido grupos de interés específicos, que han partido de la premisa de que crear estas situaciones “por defecto” más saludables en nuestro entorno facilitará una toma de decisiones más responsable, y cerrará la brecha existente entre los puntos de vida individualistas y ambientales compartidos por las instancias normativas (125). Es indudable que las soluciones de ese tipo dependen de una defensa eficaz del público (124) y de un ejercicio de la autoridad más juicioso por parte de todos los sectores de la administración, para regular mejor la conducta individual y fomentar la salud pública (110, 125). En última instancia, reconciliar la división existente respecto a nuestra crisis de obesidad requerirá un mayor compromiso de los individuos y de los responsables de las decisiones políticas del entorno, así como de los grupos de presión (es decir, el gobierno y la industria alimentaria) para crear una cultura proactiva de salud y bienestar que aspire a prevenir la enfermedad crónica más que a tratarla. Ciertamente, los esfuerzos mundiales por aumentar la AF/ejercicio y la FCR a lo largo de toda la vida harán mucho por promover estas medidas (129).

Características específicas de la AF/entrenamiento de ejercicio. Tal como se ha comentado antes, al igual que en otros artículos de esta serie de seminarios, hay evidencias sustanciales que indican que una AF baja es un factor significativo, posiblemente el más importante, que contribuye a producir el aumento de peso y la obesidad (68-70). Ciertamente, la AF y el entrenamiento de ejercicio son mejores para prevenir el aumento de peso que promover determinados niveles de reducción del peso en la obesidad más grave (130). Sin embargo, la AF/ejercicio es crucial para prevenir un mayor aumento del peso en los individuos con sobrepeso/obesidad y para evitar que las personas con sobrepeso pasen a ser obesas y que las que tienen obesidad leve progresen a un nivel de obesidad grave o mórbido. Los investigadores han especulado respecto a la cantidad de AF que es necesaria para prevenir el aumento de peso, fomentar una reducción de peso clínicamente relevante y prevenir que vuelva a aumentar el peso tras una reducción satisfactoria (130). El *American College of Sports Medicine* recomienda de 150 a 250 min/semana de AF moderada o enérgica, con un equivalente energético de 1200 a 2000 kcal/semana para prevenir el aumento de peso. Para inducir una reducción del peso en los pacientes con sobrepeso u obesidad, las necesidades son considerablemente mayores, y la prevención de la recuperación del peso tras una reducción satisfactoria se

encuentra en un punto intermedio entre las dos cosas (**tabla 3**). Aunque muchos de los estudios de reducción del peso han definido la reducción de peso clínicamente relevante como la $\geq 5\%$, nosotros hemos demostrado que se produce una mejora considerable de la resistencia a la insulina con una reducción de peso modesta (3% a 4,9%) con el entrenamiento de ejercicio, que es similar a la obtenida con una reducción de peso más sustancial y puede constituir pues un objetivo de reducción de peso inicial razonable con el entrenamiento de ejercicio (131). Parece claro que la mejora de la FCR con AF y entrenamiento de ejercicio es de extraordinaria importancia y puede ser más importante que la reducción de peso en sí, puesto que hay considerables evidencias que sugieren que la forma física puede ser más importante que la adiposidad en la predicción del pronóstico (47, 113).

CONDUCTAS SEDENTARIAS. Conjuntamente con las medidas destinadas a aumentar la participación en la AF, el abordaje de la conducta sedentaria excesiva ha sido un punto clave en las estrategias de prevención de la obesidad y la enfermedad crónica (132). Sin embargo, el sedentarismo es un constructo diferente del de la inactividad física (57) y por consiguiente se considera un factor determinante específico de las consecuencias de salud (133). Se entiende específicamente por conducta sedentaria el tiempo pasado estando sentado, recostado o en decúbito (por ejemplo, mirando la televisión, jugando con videojuegos, conduciendo un coche, sentado o leyendo) durante las horas de vigilia, lo cual supone un gasto de energía de $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos (MET) (71, 134). En consecuencia, la cantidad de tiempo pasado en conductas sedentarias se asocia a un aumento del riesgo de aumento de peso (135) y por lo tanto se considera un presunto factor de riesgo para la obesidad, otros trastornos crónicos diversos (135) y, en última instancia, una mayor mortalidad (136); los riesgos asociados a la obesidad son independientes de los del peso corporal, la AF y las conductas alimentarias (137). El riesgo máximo de obesidad y comorbilidades es el que se da en las personas inactivas con niveles superiores de sedentarismo (132) y que, por lo tanto, tienen una mayor necesidad de intervenciones de estilo de vida. De todos modos, incluso las personas que por lo demás son físicamente activas, pero pasan períodos prolongados de conducta sedentaria, están sujetas a alteraciones cardiometabólicas adversas (132, 137). Desde un punto de vista fisiológico, estar sen-

tado durante un tiempo prolongado comporta la pérdida del gasto energético acumulado que se produce durante las contracciones de los grupos musculares grandes (por ejemplo, piernas, espalda y tronco) al caminar en las horas de vigilia (135), lo cual contribuye a producir una mayor propensión al sobrepeso o la obesidad. Un cambio de 2 h/día en el que se pase de conductas de intensidad leve (es decir, 2,5 MET) a conductas sedentarias (es decir, 1,5 MET) equivale a 2 MET-h/día (es decir, 2 kcal/kg/día de energía conservada). En este contexto, puede calcularse que en una persona de peso corporal normal y con un gasto de energía en reposo de 67 kcal/h, este aumento de la conducta sedentaria correspondería a un exceso de 134 kcal/día, lo cual equivale a la cantidad de energía que se gasta durante un episodio de 30 minutos de caminar a ritmo vivo (3,5 MET). En cambio, en un individuo obeso, un período de tiempo adicional de 2 h/día pasadas estando sentado corresponde aproximadamente a un exceso de 350 kcal/día (138). Este ejemplo resalta nuevamente la importancia de fomentar la AF en los individuos obesos. Además, un estudio de Ekelund *et al.* (73) puso de manifiesto que una AF alta abolía casi por completo los efectos adversos de permanecer sentado durante un tiempo prolongado sobre la mortalidad por cualquier causa.

Dadas las características de nuestra sociedad contemporánea, y de modo coherente con lo indicado por las publicaciones epidemiológicas, parece claro que tanto la insuficiencia del ejercicio como la de la AF general, combinadas con un tiempo excesivo estando sentado, impulsan el aumento de peso y dificultan, presumiblemente los intentos de reducir el peso. En promedio, para una persona con un peso de 72 kg, cada minuto de conducta sedentaria reemplazado por una AF ligera correspondería presumiblemente a un gasto adicional de 1 kcal (cálculo basado en la asunción de 1,5 frente a 2,3 MET para una persona de 72 kg de peso) (139). Así pues, por lo que respecta al tratamiento de la obesidad, al recomendar a los pacientes que reduzcan el tiempo que permanecen sentados y reemplacen de manera óptima la conducta sedentaria por moverse un poco más (133), es probable que se obtenga una reducción del peso, un control adecuado del peso, y lo que es más importante, una mejora de la salud, sobre todo en las personas en las que hay una carga sustancial de enfermedad o un riesgo considerable. En favor de ello cabe indicar que cada vez hay más evidencias que sugieren que interrumpir las actividades sedentarias con una AF ligera mejora de manera efectiva diversos dominios de los factores de riesgo cardiometabólicos en las poblaciones con sobrepeso/obesidad, y en especial en las que presentan disglucemia (140) o DMT2 (141). De igual modo, se ha demostrado que la sustitución de dosis incluso modestas de tiempo de sedentarismo (por ejemplo, 10 minutos) por cantidades iguales de AF (142) o la interrupción del tiempo de permanencia

TABLA 3 Recomendaciones de actividad física

- Mantenimiento y mejora de la salud: 150 min/semana
- Prevención del aumento de peso: 150 a 250 min/semana
- Fomento de una reducción de peso clínicamente significativa relevante: 225 a 420 min/semana
- Prevención del aumento de peso tras una pérdida de peso: 200 a 300 min/semana

sentado con período de 2 minutos de caminar a una intensidad leve o moderada cada 20 minutos (102) tiene efectos favorables clínicamente relevantes en el IMC y el PC, al igual que en la hemoglobina glucosilada, los lípidos (142), la glucosa posprandial y los niveles de insulina (102, 140). En última instancia, aunque se base principalmente en estudios de observación, la evidencia existente es prometedora respecto a la reversión de las consecuencias que tiene para la salud la obesidad. En el esfuerzo por tratar la obesidad, la participación en estrategias que interrumpen o sustituyen el tiempo de sedentarismo con cantidades modestas de una AF ligera es un enfoque prudente, pero viable, para fomentar la reducción del peso y optimizar el cumplimiento de la terapia de estilo de vida conductual a lo largo del tiempo (139, 142).

FARMACOTERAPIA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA

De manera similar a lo que ocurre con otras enfermedades crónicas en las que la modificación de estilo de vida por sí sola puede no ser lo bastante eficaz para controlar los síntomas y/o los resultados adversos, la farmacoterapia y la cirugía bariátrica son 2 tratamientos basados en la evidencia que pueden emplearse para intensificar la terapia de la obesidad. El objetivo del uso de estas intervenciones es potenciar la reducción del peso y mejorar las comorbilidades asociadas, como la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipidemia. Según la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, los medicamentos para la obesidad se han autorizado para pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² o con un IMC ≥ 27 kg/m² si hay enfermedades o factores de riesgo relacionados con la obesidad concomitantes y las medidas de dieta y AF no han sido eficaces. Los medicamentos para la obesidad requieren la

aplicación de una modificación del estilo de vida como base para la acción del fármaco, dada la importancia de la interacción entre el medicamento y la conducta; en otras palabras, con la modificación farmacológica de la sensación de hambre y/o saciedad, los pacientes deben modificar de manera deliberada y consciente su conducta alimentaria para conseguir que se produzca una reducción del peso, causando con ello un balance de energía (calorías) negativo.

De entre los 6 medicamentos autorizados por la *Food and Drug Administration* que se utilizan actualmente (tabla 4), 5 han sido autorizados para la reducción del peso y el mantenimiento de la reducción del peso (orlistat, lorcaserina, fentermina/topiramato, naltrexona de liberación sostenida, bupropión de liberación sostenida y liraglutida), y 1 ha sido autorizado tan solo para un uso a corto plazo (fentermina). Excepto en el caso de orlistat, que actúa periféricamente como inhibidor competitivo de la lipasa gastrointestinal, los otros 5 medicamentos tienen acción central y afectan a lugares del centro del apetito del hipotálamo, el núcleo del tracto solitario o los centros de recompensa del cerebro. Los pacientes que responden a la medicación presentan percepciones diversas de menos hambre, una saciedad más temprana y prolongada, menos pensamientos sobre alimentos y una reducción del deseo imperioso de comer. Por consiguiente, los pacientes son más capaces de cumplir una dieta con una cantidad controlada de calorías.

Excepto por la fentermina, que fue autorizada en 1959 como fármaco para la reducción de peso a corto plazo, los otros 4 medicamentos de acción central han sido autorizados después de 2012 y se ha estudiado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados. Se presenta un resumen de

TABLA 4 Resumen de las medicaciones para la obesidad de acción central autorizadas para el control del peso a largo plazo

	Fentermina - Topiramato	Lorcaserina	Naltrexona - Bupropión	Liraglutida
Mecanismo de acción	Modulación simpaticomimética de los receptores de ácido gamma-aminobutírico y/o inhibición de los receptores de AMPA/kainato glutamato	Agonista selectivo de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina)2c	Inhibidor de la recaptación de antagonistas de opioides de dopamina y noradrenalina	Agonista de péptido de tipo glucagón-1
Porcentaje medio de reducción del peso: fármaco frente a placebo*	7,8-10,9 frente a 1,2-1,6	4,8-5,8 frente a 3,0-3,6	6,1-6,5 frente a 1,3-1,9	6,2-8,0 frente a 0,2-2,6
Cambio de categoría en la reducción de peso del 5%: fármaco frente a placebo*	62,0-66,7 frente a 17,3-21,0	47,2-47,5 frente a 20,3-25,0	48,0-50,5 frente a 16,0-17,1	63,2-81,4 frente a 27,1-48,9
Eventos adversos más frecuentes	Sequedad de boca, parestesias, cefalea, insomnio	Cefalea, mareo, diarrea	Náuseas, síntomas GI, cefalea, insomnio	Náuseas, síntomas GI
Posología y forma de administración	Una vez al día	Dos veces al día o una vez al día, formulación de liberación prolongada	2 comprimidos dos veces al día	Una vez al día mediante inyección subcutánea

*Media de resultados a 1 año en los ensayos clínicos.
AMPA = ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolepropiónico; GI = gastrointestinal.

las medicaciones, los resultados de reducción de peso y los eventos adversos en la **tabla 4** (143-150). Tiene interés señalar que la fentermina, el topiramato, la naltrexona, el bupropión y la liraglutida han sido autorizados anteriormente en otras indicaciones y son medicamentos que los clínicos ya deben conocer. Cuando se usan en combinación o a una dosis diferente, son eficaces para la reducción del peso. En cambio, la lorcaserina es un compuesto nuevo que se ha desarrollado de manera selectiva como agonista serotoninérgico. Se observan mejoras clínicas y estadísticas, dependientes de la dosis, en los parámetros metabólicos y CV intermedios, que están relacionados con la reducción del peso. La elección de la medicación a utilizar se basa en varios factores, como son las comorbilidades, las interacciones farmacológicas, los efectos secundarios, la vía de administración, la frecuencia de administración y el coste. La guía de la *Endocrine Society* sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad resalta la importancia de una toma de decisión compartida en el uso y la elección de los fármacos (151).

Dado su mayor riesgo y coste, la cirugía bariátrica debe contemplarse para los pacientes con obesidad grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) y para los que presentan una obesidad moderada ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) asociada a un trastorno médico grave, como diabetes, cardiopatía, apnea del sueño, anomalía lipídica o enfermedad de hígado graso no alcohólico. Según la guía de AHA/*American College of Cardiology/The Obesity Society*, a los pacientes que están motivados para perder peso y que no han respondido al tratamiento conductual, con o sin farmacoterapia, con una reducción de peso suficiente para alcanzar los objetivos pretendidos en cuanto a los resultados de salud, se les debe informar de que la cirugía bariátrica puede ser una opción apropiada para mejorar la salud (90).

Las 2 intervenciones realizadas con más frecuencia son la gastroplastia en manga por vía laparoscópica y la derivación gástrica en Y de Roux. Los beneficios clínicos que aporta la cirugía bariátrica para alcanzar una reducción del peso y aliviar las comorbilidades metabólicas se han atribuido en gran parte a los cambios de la respuesta fisiológica de las hormonas intestinales, el metabolismo de los ácidos biliares, la microbiota y el metabolismo del tejido adiposo. La media de reducción de peso a los 2 a 3 años de la intervención quirúrgica oscila entre el 20% y el 34% del peso corporal inicial, según cuál sea la intervención. Se han descrito mejoras significativas de los resultados de ECV, como infarto de miocardio, ictus, riesgo y eventos de ECV, y mortalidad en estudios controlados y con emparejamiento (152, 153). Uno de los resultados clínicos más importantes es el papel de la cirugía bariátrica en el tratamiento de los pacientes con DMT2, en los que la cirugía bariátrica/metabólica ha producido un control glucémico de los pacientes con DMT2 superior al obtenido con diversas intervenciones médicas y de estilo

de vida (154, 155). A la vista de estos datos, las Normas de asistencia de la diabetes de 2018 de la *American Diabetes Association* han incluido la cirugía bariátrica en el algoritmo de tratamiento de la DMT2. Todos los pacientes quirúrgicos deben participar en programas posoperatorios de apoyo a la modificación del estilo de vida ya que la obesidad se considera una enfermedad crónica.

CUIDADORES DE LA PROMOCIÓN DE LA SALUD

En los Estados Unidos, al igual que en la mayoría de los países del mundo, la asistencia sanitaria está siendo objeto de un importante y necesario cambio de paradigma que comporta el reconocimiento de 5 puntos importantes: 1) La principal preocupación de la asistencia sanitaria en todo el mundo es el rápido aumento que las consecuencias negativas de la enfermedad crónica, tanto en la crisis actual como en las predicciones futuras, tendrán en los resultados de salud y en la economía. 2) La obesidad es el principal factor de riesgo para la aparición de una enfermedad crónica. 3) De cara al futuro, será necesario centrarse mucho más en la prevención de las enfermedades crónicas, a poder ser antes de que se manifiesten los factores de riesgo principales, incluido el exceso de masa corporal. 4) La MVS, que incluye la AF y en general un mayor movimiento, una nutrición saludable, un peso corporal saludable y no fumar, es crucial para la prevención y para el tratamiento de la enfermedad crónica. 5) Para avanzar hacia un enfoque más centrado en la prevención de la enfermedad crónica y el necesario aumento de aplicación de la MVS, es preciso que evolucione la forma en la que formamos a nuestros profesionales de la salud.

Recientemente, la AHA ha publicado una declaración científica titulada "Formación de los médicos para alcanzar una competencia en el asesoramiento sobre vida: un fundamento esencial para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y otros trastornos médicos crónicos" (156). Esta declaración, centrada en la formación médica, reconoce que la MVS no se aplica con frecuencia en la práctica clínica actual; $\approx 34\%$ de los médicos declaran que aconsejan sobre estilo de vida a sus pacientes en las visitas en la consulta. Tiene interés señalar que los pacientes refieren que reciben una MVS con una frecuencia aún más baja; a título de ejemplo, los pacientes obesos señalaron que sus médicos de atención primaria les asesoraron respecto a la AF y la nutrición en $\approx 20\%$ y $\approx 25\%$ de las visitas en la consulta, respectivamente (90). Esto contrasta con las guías actuales para el sobrepeso y la obesidad que asignan a los consejos sobre estilo de vida, el principal de los cuales es el de AF y nutrición saludable, una recomendación de clase A y nivel 1 (90). Un mecanismo principal por el que se produce la actual baja utilización de la MVS por parte de los

médicos es la falta de formación en este campo crucial a lo largo de los estudios de medicina; en la actualidad son muy pocas las facultades de medicina que disponen de un programa bien elaborado sobre MVS (156, 157). Los estudiantes de medicina a los que no se concientiza de la importancia de un estilo de vida saludable para la prevención y el tratamiento de la enfermedad crónica, o que no están preparados para aplicar la MVS, tienen una baja probabilidad de integrar esta intervención importante en su práctica clínica una vez titulados. Los datos existentes indican que, cuando la formación médica incluye temas

de MVS de un modo relevante, los estudiantes comprenden su importancia para la prevención y el tratamiento de la enfermedad crónica (158). La AHA, la *American College of Cardiology Foundation*, el *American College of Physicians* y el *Institute of Medicine* han hecho llamamientos para que los planes de estudio de las facultades de medicina incluyan en mayor medida la MVS (156, 159, 160). La reciente declaración de la AHA sobre la formación médica para la MVS propuso incluir competencias de ciencia de la conducta, nutrición y AF en los estudios de grado de medicina (**tablas 5 a 7**). Los autores de esta

TABLA 5 Objetivos docentes respecto al conocimiento de ciencias de la conducta y desarrollo de competencias en la formación médica de pregrado

Dominios	Objetivos docentes
Conocimientos	Describir los pasos del asesoramiento que fomentan el cambio de conducta. Describir un enfoque centrado en el paciente y los conceptos básicos de las principales teorías del cambio de la conducta. Identificar el conocimiento experto de un asesor de conducta y diferenciar a los profesionales de la salud que tienen un conocimiento experto para respaldar tipos concretos de cambio de conducta de estilo de vida.
Competencias	Evaluar las conductas de estilo de vida y la confianza y disposición de los pacientes a introducir cambios en ellas. Mostrar capacidades de comunicación eficaces centradas en el paciente para facilitar que este establezca objetivos de cambio de conducta y elabore un plan. Utilizar técnicas apropiadas de cambio de conducta, como el establecimiento de objetivos, la automonitorización y el refuerzo, para respaldar a los pacientes en la aplicación de cambio de estilo de vida saludable. Adaptar adecuadamente el asesoramiento a la edad, sexo, raza u origen étnico, cultura y preferencias de los pacientes. Remitir al paciente a un asesor de conducta u otro profesional de la salud con un conocimiento experto en conducta cuando ello sea apropiado.
Reproducido con permiso de Hivert et al. (156).	

TABLA 6 Objetivos docentes de la evaluación nutricional y el asesoramiento al respecto en la formación médica de pregrado

Dominios	Objetivos docentes
Evaluación de la nutrición	Describir los beneficios de salud de los patrones de alimentación recomendados y las guías de alimentación actuales para el mantenimiento de la salud y para la prevención y el tratamiento de diversos trastornos médicos. Evaluar las conductas alimentarias y determinar el consumo habitual de alimentos de los pacientes. Identificar la necesidad de una evaluación nutricional detallada y la derivación a un dietista titulado u otro profesional de la salud con un conocimiento experto nutricional cuando ello sea adecuado.
Diagnóstico de la nutrición	Describir la patogenia de los diagnósticos relacionados con la nutrición. Diagnosticar los problemas relacionados con la nutrición y priorizarlos. Identificar y utilizar los diagnósticos para la documentación en las historias clínicas de los pacientes. Comunicarse de manera eficaz con un dietista titulado, incluido el conocimiento de la información transmitida mediante el sistema de "problema, etiología, signos y síntomas" que utilizan con frecuencia los dietistas.
Intervención de nutrición	Evaluar la confianza y disposición de los pacientes al cambio a una conducta de estilo de vida saludable que incluya buenas prácticas nutricionales. Asesorar a los pacientes sobre los beneficios de las prácticas nutricionales recomendadas basadas en la evidencia, por lo que respecta a la prevención y el tratamiento de diversos trastornos médicos. Utilizar competencias y herramientas apropiadas para el cambio conductual, con objeto de ayudar a los pacientes a iniciar y mantener buenas prácticas nutricionales. Mostrar capacidades de comunicación efectiva con los pacientes y con otros profesionales de la salud que tengan un conocimiento experto nutricional. Asesorar a los pacientes adecuadamente según la edad, sexo, raza u origen étnico, cultura y otras características personales. Identificar la necesidad y el momento apropiado para derivar al paciente a un dietista titulado u otro profesional de la salud con un conocimiento experto en nutrición con objeto de modificar una conducta relacionada con la nutrición. Respaldar la aplicación de la intervención de nutrición con los miembros del equipo de asistencia sanitaria.
Monitorización y evaluación de la nutrición	Facilitar el establecimiento de objetivos y la evaluación periódica de las recomendaciones alimentarias. Respaldar los cambios de conducta mediante la recomendación de usar herramientas de monitorización para alcanzar los objetivos relativos a la nutrición. Evaluar los efectos de salud de las modificaciones de la nutrición realizadas por los pacientes.
Reproducido con permiso de Hivert et al. (156).	

TABLA 7 Objetivos docentes de la evaluación de la AF y el ejercicio y del asesoramiento al respecto en la formación médica de pregrado

Dominios	Objetivos docentes
Evaluación de la AF	Describir las respuestas fisiológicas normales a un episodio agudo de ejercicio y las adaptaciones al entrenamiento de ejercicio aeróbico y de resistencia. Describir los beneficios para la salud de la AF para el mantenimiento de la salud y en diversos trastornos médicos así como las guías recomendadas para un estilo de vida activo. Evaluar las conductas de AF con el empleo de las herramientas apropiadas para los pacientes que están sanos, los que tienen una enfermedad controlada y los que viven con una discapacidad. Identificar la necesidad de evaluaciones adicionales como las pruebas de esfuerzo limitadas por los síntomas y remitir a los pacientes a los profesionales de la salud o al ámbito clínico apropiados.
Prescripción de AF y ejercicio	Identificar a los individuos que no cumplen las recomendaciones actuales de AF. Desarrollar una prescripción de AF o ejercicio que sea segura para personas aparentemente sanas, personas con un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad no transmisible crónica y pacientes con trastornos médicos específicos. Identificar las limitaciones/riesgos y las contraindicaciones de manera individualizada para realizar AF o un programa de ejercicio estructurado y adaptar las recomendaciones en consecuencia.
Asesoramiento de AF y ejercicio, estrategias de conducta	Evaluar la confianza y disposición de los pacientes al cambio a una conducta de estilo de vida saludable por lo que respecta a la AF y el ejercicio. Asesorar a los pacientes sobre los efectos beneficiosos de la AF en el mantenimiento de la salud y la prevención y tratamiento de trastornos médicos específicos. Utilizar herramientas y competencias adecuadas de cambio de conducta para apoyar a los pacientes en el inicio o el mantenimiento de un plan de AF. Mostrar capacidades de comunicación efectiva con los pacientes en relación con la evaluación y el asesoramiento sobre AF y ejercicio en todos los contextos clínicos. Asesorar a los pacientes adecuadamente según la edad, sexo, raza u origen étnico, cultura y otras características personales. Identificar la necesidad de programas de AF individualizados o supervisados al remitir a un paciente a profesionales de la salud apropiados que tengan un conocimiento experto de la AF o el ejercicio. Respaldar la aplicación de la intervención de AF en estrecha colaboración con otros miembros del equipo de asistencia sanitaria. Utilizar estrategias de conducta para mantener un estilo de vida activo, incluida la monitorización, el establecimiento de objetivos y la reevaluación periódica. Evaluar los efectos de salud de las modificaciones de la AF junto con los pacientes y reforzar o adaptar el plan en consecuencia.
Salud personal del médico	Identificar la importancia de un estilo de vida activo para su propia calidad de vida, equilibrio profesional y como modelo de rol para los pacientes.
Reproducido con permiso de Hivert <i>et al.</i> (156). AF = actividad física.	

revisión respaldan incondicionalmente un plan de estudios que incluya contenidos potentes de MVS en todas las facultades de medicina, con la inclusión de las competencias enumeradas en las tablas 5 a 8.

Aunque los médicos deben desempeñar un papel de liderazgo en la aplicación de la MVS, todos los profesionales de la salud (por ejemplo, enfermeras, farmacéuticos, dentistas, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales) pueden y deben desempeñar un papel importante. En todos los contextos de práctica clínica, desde la atención primaria hasta las clínicas especializadas en el tratamiento de enfermedades crónicas (por ejemplo, cardiología, neumología, endocrinología), los pacientes deben recibir un mensaje de MVS coincidente. Lamentablemente, al igual que sucede con los planes de estudio de las facultades de medicina, otros profesionales dedicados a la salud no disponen con frecuencia tampoco de una formación suficiente en MVS (161, 162). Para abordar esta cuestión, Hivert *et al.* (157) y Arena *et al.* (163) han propuesto recientemente un programa con el título de graduado de *Healthy Living Practitioner* (HLP). Este programa de 22 créditos es una “credencial acumulable”, por cuanto puede cursarse como una secuencia electiva, en

paralelo con la formación en la profesión sanitaria del estudiante; los estudiantes de cualquier disciplina se consideran aptos para este programa, que incluye un modelo de formación interprofesional. La Universidad de Illinois en Chicago introdujo el programa en otoño de 2017 (164). Tanto la Universidad de Tasmania de Australia como la Universidad de Belgrado de Serbia están preparando la introducción del programa de HLP en los próximos 1 a 2 años. Tras ello se ampliará a otros centros académicos de todo el mundo. La AHA ha registrado la marca de HLP, con objeto de asegurar un modelo de formación uniforme y con un alto rigor académico. En la **tabla 8** se muestra el programa de certificación como graduado de HLP. Este modelo tiene la posibilidad de formar a un gran número de profesiones sanitarias de todas las disciplinas y crear con ello una fuerza de trabajo en asistencia sanitaria que domine la aplicación de la MVS.

Los estudios publicados indican que el asesoramiento sobre estilo de vida por parte de profesionales de la salud puede dar lugar a mejoras significativas y clínicamente relevantes de las conductas y el perfil de salud, incluida la reducción del peso en las personas con sobrepeso u obesidad (165-168). La mayor parte de la investigación ha

TABLA 8 Plan de estudios para la certificación de *Healthy Living Practitioner*

Curso	Objetivos docentes	Carga de créditos
Cursos de otoño		
Prevención inicial: Epidemiología, economía y política	- Describir la incidencia y prevalencia de las conductas que conducen a estados de enfermedad y los parámetros de salud clave, así como la forma en que se inician en una fase temprana de la vida. - Describir la relación entre la puntuación LS7 u otras calculadoras del riesgo basadas en la evidencia (por ejemplo, Framingham, calculadora de riesgo de ECVA (ASCVD), Reynolds) y el riesgo de enfermedad crónica. - Describir las interrelaciones entre las conductas saludables, los determinantes sociales de la salud, la política, los sistemas y el entorno en cuanto a los resultados de salud en la población y las ramificaciones económicas. - Describir las políticas de incentivos centradas en la mejora de las características de vida sana y otras iniciativas de prevención a nivel poblacional.	3
Comunicación sobre la salud y conocimientos sanitarios básicos	- Leer como pensador crítico para traducir mejor la ciencia de la nutrición y el ejercicio, tanto regulada como no regulada (por ejemplo, suplementos de salud general y ejercicio) para un público amplio y diverso. - Comprender el papel del pragmatismo para respaldar un diálogo bilateral sobre la salud. - Apreciar la distinción entre la evidencia científica y la testimonial en lo relativo a la salud y el bienestar y la forma en la que esta distinción influye en el diálogo bidireccional sobre la salud. - Apreciar que hay muchas formas de conocimientos sobre la salud que carecen de jerarquía pero pueden organizarse de manera que fomenten de manera eficaz y respetuosa una transacción de la información sobre la salud.	3
Screening de salud preventivo	- Ser capaz de utilizar las evaluaciones de un <i>screening</i> de salud básico, con el empleo de herramientas basadas en la evidencia, para determinar el riesgo de desarrollar o la posible presencia de 1 o varias enfermedades crónicas. - Familiarizarse con las herramientas actuales de predicción del riesgo basadas en la evidencia (por ejemplo, LS7, Framingham, calculadora de riesgo de ECVA (ASCVD), Reynolds).	1
Nutrición para una vida sana	- Comprender los principios básicos de la nutrición a lo largo de todo el ciclo de vida (desde el embrión hasta la persona anciana). - Comprender los conceptos básicos de la nutrición y la enfermedad crónica, tanto para las enfermedades deficitarias como para las degenerativas (artritis, osteoporosis no relacionada con traumatismos). - Ser capaz de realizar una evaluación nutricional básica. - Ser capaz de proporcionar una orientación básica sobre una nutrición adecuada. - Ser capaz de indicar sustituciones de nutrición frecuentes para conductas y valores sobre alimentos específicos de una determinada cultura (centrándose en los alimentos).	3
Cursos de primavera		
Ejercicio y actividad física para una vida sana	- Comprender los principios básicos del ejercicio y la actividad física en la salud y los estados de enfermedad. - Ser capaz de interpretar las evaluaciones del ejercicio y la actividad física - Ser capaz de proporcionar una orientación básica sobre el ejercicio y la actividad física.	3
Asesoramiento sobre conducta para una vida sana	- Comprender los retos que comporta la adopción de conductas de vida sana. - Ser capaz de emplear estrategias básicas de asesoramiento de la conducta centradas en la mejora de las puntuaciones LS7, la salud mental y el bienestar. - Ser capaz de utilizar estrategias básicas de asesoramiento sobre la conducta para quienes afrontan retos socioeconómicos (por ejemplo, vales para alimentos, ayuda de la administración).	2
Uso de tecnología para una vida sana	- Comprender los principios básicos de los sistemas de información sobre la salud y la informática que tienen consecuencias para el seguimiento y el manejo de las características de LS7. - Ser capaz de utilizar de manera eficaz la tecnología (por ejemplo, Internet, medios sociales, aplicaciones de móviles, dispositivos llevados por el paciente) para el seguimiento de las características LS7 y potenciar las intervenciones de vida sana. - Comprender el papel de la tecnología en un enfoque de ciencia ciudadana (por ejemplo, realizar fotografías del entorno construido; de qué manera fomenta/dificulta el entorno la vida sana).	2
Seminario de vida sana	A través de un proyecto de grupo interprofesional, desarrollar y presentar una propuesta de programas de vida sana en una amplia variedad de contextos y entornos (por ejemplo, comunidad, centro de trabajo, sistema escolar, organización de asistencia sanitaria).	2
Componente práctico		
Curso de verano		
Prácticas en vida sana	Participar en la elaboración y/o aplicación de un programa de vida sana en una amplia variedad de contextos y entornos (por ejemplo, comunidad, centro de trabajo, sistema escolar, organización de asistencia sanitaria).	3

Reproducido con permiso de Hivert et al. (157).

ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; LS7 = *Life's Simple 7*.

examinado la eficacia de médicos y enfermeras en el asesoramiento sobre estilo de vida y los resultados posteriores obtenidos con ello. Hay menos estudios que hayan sugerido el posible papel importante de otros profesio-

nales de la salud, como farmacéuticos (169-172), dentistas (162, 173), fisioterapeutas (174) y terapeutas ocupacionales (161). En la actualidad, las publicaciones sobre los beneficios de las intervenciones en el estilo de

vida aplicadas por farmacéuticos son las que parecen más robustas y prometedoras (169-171). Además, el empleo de la farmacia como plataforma de tipo comunitario para aplicar la MVS parece prometedora. En una comunidad rural de Australia, Kellow (175) demostró que un programa de estilo de vida aplicado a 40 individuos de menos de 50 años con factores de riesgo para la enfermedad crónica produjo una reducción significativa del peso así como un aumento significativo del consumo de frutas y verduras y de la AF. El programa, de un año de duración, constó de un asesoramiento nutricional gratuito (fuera de horario) por parte de un dietista, un examen de la medicación liderado por un farmacéutico y un miembro del gimnasio, así como la oportunidad de participar en clases de cocina y en visitas guiadas a supermercados. En términos generales, la investigación para examinar los beneficios aportados por un conjunto más amplio de profesionales de la salud que participan en la MVS se encuentra actualmente en sus fases iniciales y deberá ampliarse para determinar las funciones, mensajes e intervenciones que son óptimos. Además, parece que la falta de formación respecto a la aplicación de la MVS es un obstáculo para que los profesionales de la salud apliquen de manera apropiada la MVS en su práctica clínica (161, 162), cuestión esta que puede y debe abordarse con cambios en la preparación académica en todas las disciplinas.

Conviene señalar que parece que el asesoramiento intensivo sobre estilo de vida, con un mayor contacto con profesionales de la salud que dominen la aplicación de la MVS en un formato individualizado o de grupo, y el establecimiento de objetivos es necesario para alcanzar una mejora más importante y duradera (176-178). En una revisión sistemática y metanálisis de “Resultados de intervenciones de estilo de vida para la reducción del peso en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad”, Franz *et al.* (178) llegaron a la conclusión de que era necesaria una pérdida de peso >5% para alcanzar mejoras clínicamente relevantes de la hemoglobina glucosilada, así como de los lípidos y la presión arterial. Para alcanzar este objetivo de reducción de peso, se llegó a la conclusión de que eran necesarias intervenciones de estilo de vida intensivas, como la restricción del consumo de energía, un programa de ejercicio regular y un contacto frecuente con un profesional de la salud cualificado

(178). Dada la frecuente necesidad de intervenciones de estilo de vida intensivas en las personas con un riesgo elevado o a las que se ha diagnosticado ya 1 o varias enfermedades crónicas, como suele ocurrir en las personas con sobrepeso u obesidad, será importante formar a médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud, que son el punto inicial de contacto con el paciente, sobre cuándo debe remitirse a estas personas a un asesoramiento intensivo de estilo de vida para optimizar el cumplimiento a largo plazo y los resultados de salud.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y CONCLUSIONES

Parece claro que son necesarios mejores estudios a largo plazo para determinar el peso óptimo en varios grupos de pacientes, especialmente en estudios que controlen adecuadamente la AF, el ejercicio y la FCR. Asimismo, son necesarios estudios que evalúen las repercusiones de diversas estrategias de reducción del peso en lo relativo a la aparición de ECV y otras enfermedades crónicas, así como la relación coste-efectividad de esas estrategias. Además, son necesarios estudios de la reducción de peso tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, incluida la evaluación de los eventos clínicos y la supervivencia en pacientes con EC, en la IC con fracción de eyección tanto preservada como reducida. Por último, es necesario determinar las repercusiones de diversos programas aplicados en niños en edad escolar y adultos, incluidos los impuestos sobre determinados productos alimentarios como las BA, por parte de diversos programas gubernamentales. Parece claro que, según lo revisado aquí (**ilustración central**), será necesario un enfoque de multimodalidad para reducir las consecuencias devastadoras de la obesidad progresiva en nuestra sociedad y especialmente para la prevención y el tratamiento de la ECV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Carl J. Lavie, Medical Director, Cardiac Rehabilitation, Director, Exercise Laboratories, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School, The University of Queensland School of Medicine, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana 70121-2483. Correo electrónico: clavie@ochsner.org.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:45-56.
2. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis: the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:537-47.
3. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018;319:1723-5.
4. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ* 2012;31:219-30.
5. Cawley J, Rizzo JA, Haas K. Occupation-specific absenteeism costs associated with obesity and morbid obesity. *J Occup Environ Med* 2007;49:1317-24.
6. Gates D, Succop P, Brehm B, Gillespie GL, Sommers BD. Obesity and presenteeism: the impact of body mass index on workplace productivity. *J Occup Environ Med* 2008;50:39-45.

7. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:393-400.
8. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118:1752-70.
9. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44583>. Accessed June 1, 2018.
10. Turco JV, Inath-Veith A, Fuster V. Cardiovascular health promotion: an issue that can no longer wait. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:908-13.
11. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhani S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:391-400.
12. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and management. *Transl Res* 2014;164:345-56.
13. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:436-43.
14. Sung JK, Kim JY. Obesity and preclinical changes of cardiac geometry and function. *Korean Circ J* 2010;40:55-61.
15. Kaltman AJ, Goldring RM. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med* 1976;60:645-53.
16. Aurigemma GP, de Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:142-52.
17. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, et al. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens* 2008;21:1144-51.
18. Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002;10:767-73.
19. Fazio S, Ferraro S, De Simone G, et al. [Hemodynamic adaptation in severe obesity with or without arterial hypertension]. *Cardiologia* 1989;34:967-72.
20. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983;99: 757-61.
21. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6: 800-7.
22. Tumuklu MM, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/ strain rate imaging. *Echocardiography* 2007;24: 802-9.
23. Peterson LR. Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function and substrate metabolism. *Curr Hypertension Rep* 2006; 8:451-6.
24. McGavock JM, Victor R, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:515-24.
25. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S303-9.
26. Akinnusi ME, Saliba R, Porhomayon J, El-Solh AA. Sleep disorders in morbid obesity. *Eur J Intern Med* 2012;23:219-26.
27. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 185-92.
28. Arena R, McNeil A, Sagner M, Lavie CJ. Healthy living: the universal and timeless medicine for healthspan. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;59: 419-21.
29. Reynolds RM, Labad J, Strachan MW, et al., for the ET2DS Investigators. Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischemic heart disease and its risk factors in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1602-8.
30. Tomiyama AJ. Weight stigma is stressful: a review of evidence for the cyclic obesity/weight-based stigma model. *Appetite* 2014;82:8-15.
31. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:407-19.
32. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
33. Halfon N, Larson K, Slusser W. Associations between obesity and comorbid mental health, developmental, and physical health conditions in a nationally representative sample of US children aged 10 to 17. *Acad Pediatr* 2013;13:6-13.
34. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
35. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168:1617-24.
36. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 2013;34:389-97.
37. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
38. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1429-37.
39. Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Sui X, Blair SN, Lavie CJ. Role of fitness in the metabolically healthy but obese phenotype: a review and update. *Prog Cardiovasc Dis* 2015:58-76.
40. Blüher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood: does weight status alone matter? *Metabolism* 2014;63: 1084-92.
41. Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Migueles JH, et al. Role of physical activity and fitness in the characterization and prognosis of the metabolically healthy obesity phenotype: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61:190-205.
42. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? Systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-69.
43. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013;168:4761-8.
44. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, et al. Beyond BMI: the "metabolically healthy obese" phenotype and its association with clinical/sub-clinical cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review. *BMC Public Health* 2014;14:14.
45. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:1024-31.
46. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:956-66.
47. Bea JW, Sweitzer NK. More appropriate cardiovascular risk screening through understanding complex phenotypes: mind the gap. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1438-40.
48. Deedwania P, Lavie CJ. Dangers and long-term outcomes in metabolically healthy obesity: the impact of the missing fitness component. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1866-8.
49. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:55-62.
50. Lavie CJ, Ortega FB, Kokkinos PF. Impact of physical activity and fitness in metabolically healthy obesity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:812-3.
51. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc* 2016;91: 443-55.
52. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Lavie CJ, Blair SN. The fat but fit paradox: what we know and don't know about it. *Br J Sports Med* 2017;52: 151-3.
53. Kennedy AB, Lavie CJ, Blair SN. Fitness or fatness, what is more important? *JAMA* 2018;319: 231-2.
54. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases:

- implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1345-54.
55. Oktay AA, Lavie CJ, Kokkinos PF, Parto P, Pandey A, Ventura HO. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:30-44.
 56. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2022-35.
 57. McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87: 443-51.
 58. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:251-8.
 59. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:209-13.
 60. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1368-77.
 61. Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Sustained physical activity, and not weight loss, associated with improved survival in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1094-101.
 62. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet* 2006;15:R124-30.
 63. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1453-6.
 64. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, Patil H, Helzberg JH, Lavie CJ. Lifestyle choices fuel epidemics of diabetes and cardiovascular disease among Asian Indians. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58:505-13.
 65. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58:464-72.
 66. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 774-9.
 67. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001;357:505-8.
 68. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One* 2011;6:e19657.
 69. Archer ER, Shook RP, Thomas DM, et al. 45-Year trends in women's use of time and household management energy expenditure. *PLoS One* 2013;8:e56620.
 70. Archer E, Lavie CJ, McDonald SM, et al. Maternal inactivity: 45-year trends in mothers' use of time. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1368-77.
 71. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, et al., for the SBRN Terminology Consensus Project Participants. Sedentary Behavior Research Network (SBRN): Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14: 75.
 72. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.
 73. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016;388:1302-10.
 74. Campbell SDI, Brosnan BJ, Chu AKY, et al. Sedentary behavior and body weight and composition in adults: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *Sports Med* 2018; 48:585-95.
 75. Chastin SF, Egerton T, Leask C, Stamatakis E. Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1800-10.
 76. Biddle SJH, Garcia Bengoechea E, Pedisic Z, Bennie J, Vergeer I, Wiesner G. Screen time, other sedentary behaviours, and obesity risk in adults: a review of reviews. *Curr Obes Rep* 2017;6:134-47.
 77. Ghosh S, Bouchard C. Convergence between biological, behavioural and genetic determinants of obesity. *Nat Rev Genet* 2017;18:731-48.
 78. Stokes A, Preston SH. How smoking affects the proportion of deaths attributable to obesity: assessing the role of relative risks and weight distributions. *BMJ Open* 2016;6:e009232.
 79. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2016;17:1014.
 80. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252-60.
 81. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311:183-92.
 82. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4439.
 83. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:164-8.
 84. Pisinger C, Jorgensen T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study. *Prev Med* 2007;44:290-5.
 85. Tuovinen EL, Saarni SE, Mannisto S, et al. Smoking status and abdominal obesity among normal- and overweight/obese adults: Population-based FINRISK study. *Prev Med* 2016;4:324-30.
 86. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006219.
 87. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133: 187-225.
 88. McGuire S. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Adv Nutr* 2016; 7: 202-4.
 89. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al., for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
 90. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2985-3023.
 91. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:97-102.
 92. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1-15.
 93. Fung TT, Pan A, Hou T, et al. Long-term change in diet quality is associated with body weight change in men and women. *J Nutr* 2015; 145:1850-6.
 94. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392-404.
 95. Bertola ML, Mukamal KJ, Cahill LE, et al. Changes in intake of fruits and vegetables and weight change in United States men and women followed for up to 24 years: analysis from three prospective cohort studies. *PLoS Med* 2015;12: e1001878.
 96. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiol Behav* 2009;97:609-15.
 97. Kaiser KA, Brown AW, Bohan Brown MM, Shikany JM, Mattes RD, Allison DB. Increased fruit and vegetable intake has no discernible effect on weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:567-76.
 98. Liese AD, Schulz M, Fang F, et al. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005;28: 2832-8.
 99. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-23.
 100. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012;307:2627-34.
 101. Hu FB. Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *Am J Clin Nutr* 2010;91:1541-2.
 102. Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, et al. Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. *Diabetes Care* 2012;35:976-83.

103. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: the toxic truth about sugar. *Nature* 2012; 482:27-9.
104. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125: 1735-41.
105. Arsenault BJ, Lamarche B, Despres JP. Targeting overconsumption of sugar-sweetened beverages vs. overall poor diet quality for cardiometabolic diseases risk prevention: place your bets! *Nutrients* 2017;9pii:E600.
106. Odegaard AO, Choh AC, Czerwinski SA, Towne B, Demerath EW. Sugar-sweetened and diet beverages in relation to visceral adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:689-91.
107. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with change of visceral adipose tissue over 6 years of follow-up. *Circulation* 2016;133:370-7.
108. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al., for the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1011-20.
109. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1084-102.
110. Khan TA, Sievenpiper JL. Controversies about sugars: results from systematic reviews and metaanalyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr* 2016;55:25-43.
111. Williams RA, Roe LS, Rolls BJ. Assessment of satiety depends on the energy density and portion size of the test meal. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:318-24.
112. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012;125:1157-70.
113. Horowitz CR, Robinson M, Seifer S. Community-based participatory research from the margin to the mainstream: are researchers prepared? *Circulation* 2009;119:2633-42.
114. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG. Translating the Diabetes Prevention Program into the community: the DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008;35: 357-63.
115. Boltri JM, Davis-Smith M, Okosun IS, Seale JP, Foster B. Translation of the National Institutes of Health Diabetes Prevention Program in African American churches. *J Natl Med Assoc* 2011;103: 194-202.
116. Amundson HA, Butcher MK, Gohdes D, et al., for the Montana Cardiovascular Disease and Diabetes Prevention Program Workgroup. Translating the diabetes prevention program into practice in the general community: findings from the Montana Cardiovascular Disease and Diabetes Prevention Program. *Diabetes Educ* 2009;35: 209-20.
117. Seidel MC, Powell RO, Zgibor JC, Siminerio LM, Piatt GA. Translating the Diabetes Prevention Program into an urban medically underserved community: a nonrandomized prospective intervention study. *Diabetes Care* 2008;31: 684-9.
118. Jiang L, Manson SM, Beals J, et al., for the Special Diabetes Program for Indians Diabetes Prevention Demonstration Project. Translating the Diabetes Prevention Program into American Indian and Alaska Native communities: results from the Special Diabetes Program for Indians Diabetes Prevention demonstration project. *Diabetes Care* 2013;36:2027-34.
119. Katula JA, Vitolins MZ, Rosenberger EL, et al. One-year results of a community-based translation of the Diabetes Prevention Program: Healthy-Living Partnerships to Prevent Diabetes (HELP PD) Project. *Diabetes Care* 2011;34:1451-7.
120. Kramer MK, Kriska AM, Venditti EM, et al. Translating the Diabetes Prevention Program: a comprehensive model for prevention training and program delivery. *Am J Prev Med* 2009;37:505-11.
121. Bunnell R, O'Neil D, Soler R, et al., for the Communities Putting Prevention to Work Program Group. Fifty communities putting prevention to work: accelerating chronic disease prevention through policy, systems and environmental change. *J Community Health* 2012;37:1081-90.
122. Arena R, Bond S, O'Neill R, et al. Public park spaces as a platform to promote healthy living: introducing a HealthPark Concept. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:152-8.
123. Wolfenden L, Wiggers J. Strengthening the rigour of population-wide, community-based obesity prevention evaluations. *Public Health Nutr* 2014;17:407-21.
124. Kersh R. The politics of obesity: a current assessment and look ahead. *Milbank Q* 2009;87: 295-316.
125. Brownell KD, Kersh R, Ludwig DS, et al. Personal responsibility and obesity: a constructive approach to a controversial issue. *Health Aff (Millwood)* 2010;29:379-87.
126. Puska P, Vartiainen E, Nissinen A, Laatikainen T, Jousilahti P. Background, principles, implementation, and general experiences of the North Karelia Project. *Glob Heart* 2016;11:173-8.
127. Jousilahti P, Laatikainen T, Salomaa V, Pietila A, Vartiainen E, Puska P. 40-year CHD mortality trends and the role of risk factors in mortality decline: the North Karelia Project experience. *Glob Heart* 2016;11:207-12.
128. Robert Wood Johnson Foundation. Return on Investments in Public Health: Saving Lives and Money. Policy Highlight Brief. Princeton, N.J.: Robert Wood Johnson Foundation, 2013.
129. Lavie CJ, Arena R, Blair SN. A call to increase physical activity across the globe in the 21st century. *Future Cardiol* 2016;12:605-7.
130. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:441-7.
131. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effects of clinically significant weight loss with exercise training on insulin resistance and cardiometabolic adaptations. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:812-9.
132. Warburton DE, Bredin SS. Reflections on physical activity and health: what should we recommend? *Can J Cardiol* 2016;32:495-504.
133. Arena R, McNeil A, Lavie CJ, et al. Assessing the value of moving more—the integral role of qualified health professionals. *Curr Probl Cardiol* 2018;43:138-53.
134. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:540-2.
135. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56:2655-67.
136. Patel AV, Bernstein L, Dekker A, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2010;172:419-29.
137. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:998-1005.
138. Matthews CE, Chen KY, Freedson PS, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. *Am J Epidemiol* 2008;167:875-81.
139. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE. Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:1138-41.
140. Henson J, Davies MJ, Bodicoat DH, et al. Breaking up prolonged sitting with standing or walking attenuates the postprandial metabolic response in postmenopausal women: a Randomized Acute Study. *Diabetes Care* 2016;39:130-8.
141. Benatti FB, Ried-Larsen M. The effects of breaking up prolonged sitting time: a review of experimental studies. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47:2053-61.
142. Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Effects of substituting sedentary time with physical activity on metabolic risk. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46: 1946-50.
143. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20: 330-42.
144. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
145. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al., for the BLOOM Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
146. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al., for the BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77.

147. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al., for the COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376: 595-605.
148. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al., for the COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935-43.
149. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al., for the NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obesity (Lond)* 2013;37:1443-51.
150. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al., for the NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obesity (Lond)* 2013;37:1443-51.
151. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342-62.
152. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
153. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 2015;313:62-70.
154. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304.
155. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al., for the STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
156. Hivert MF, Arena R, Forman DE, et al., for the American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, the Behavior Change Committee, a joint committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and the Council on Epidemiology and Prevention, the Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Medical training to achieve competency in lifestyle counseling: an essential foundation for prevention and treatment of cardiovascular diseases and other chronic medical conditions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134: e308-27.
157. Hivert MF, McNeil A, Lavie CJ, Arena R. Training health professionals to deliver healthy living medicine. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;59: 471-8.
158. Luckman S, Xiao C, McLennan E, Anderson AS, Mutrie N, Moug SJ. An investigation into UK medical students' knowledge of lifestyle factors on cancer. *Scott Med J* 2017;62:110-4.
159. Bairey Merz CN, Alberts MJ, Balady GJ, et al. ACCF/AHA/ACP 2009 competence and training statement: a curriculum on prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/ American College of Physicians Task Force on Competence and Training (Writing Committee to Develop a Competence and Training Statement on Prevention of Cardiovascular Disease): developed in collaboration with the American Academy of Neurology; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; American College of Preventive Medicine; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association; American Society of Hypertension; Association of Black Cardiologists; Centers for Disease Control and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Lipid Association; and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1336-63.
160. Institute of Medicine (US) Committee on Behavioral and Social Sciences in Medical School Curricula. In: Cuff PA, Vanselow NA, editors. Improving Medical Education: Enhancing the Behavioral and Social Science Content of Medical School Curricula. The National Academies Collection. Washington, D.C.: National Academies Press, 2004.
161. Lang J, James C, Ashby S, et al. The provision of weight management advice: an investigation into occupational therapy practice. *Austr Occup Ther J* 2013;60:387-94.
162. Curran AE, Caplan DJ, Lee JY, et al. Dentists' attitudes about their role in addressing obesity in patients: a national survey. *J Am Dent Assoc* 2010; 141:1307-16.
163. Arena R, Lavie CJ, Hivert MF, Williams MA, Briggs PD, Guazzi M. Who will deliver comprehensive healthy lifestyle interventions to combat non-communicable disease? Introducing the healthy lifestyle practitioner discipline. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:15-22.
164. University of Illinois, College of Applied Health Sciences. Healthy Living Practitioner Certificate: Develop healthy living interventions. Available at: <https://ahs.uic.edu/physical-therapy/admissions-and-programs/healthy-living-practitioner-certificate-program/>. Accessed October 31, 2017.
165. Rose SA, Poynter PS, Anderson JW, Noar SM, Conigliaro J. Physician weight loss advice and patient weight loss behavior change: a literature review and meta-analysis of survey data. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:118-28.
166. Mohammad S, Ahmad J. Management of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10: 171-81.
167. Yang K, Lee YS, Chasens ER. Outcomes of health care providers' recommendations for healthy lifestyle among U.S. adults with prediabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:231-7.
168. Vermunt PW, Milder IE, Wieland F, et al. A lifestyle intervention to reduce type 2 diabetes risk in Dutch primary care: 2.5-year results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29: e223-31.
169. Phimarn W, Pianchana P, Limpikanchakavit P, et al. Thai community pharmacist involvement in weight management in primary care to improve patient's outcomes. *Int J Clin Pharm* 2013;35: 1208-17.
170. Brown TJ, Todd A, O'Malley CL, et al. Community pharmacy interventions for public health priorities: a systematic review of community pharmacy-delivered smoking, alcohol and weight management interventions. *Public Health Res* 2016;4(2).
171. Um IS, Krass I, Armour C, Gill T, Chaar BB. Developing and testing evidence-based weight management in Australian pharmacies: a healthier life program. *Int J Clin Pharm* 2015;37:822-33.
172. Hourihan F, Krass I, Chen T. Rural community pharmacy: a feasible site for a health promotion and screening service for cardiovascular risk factors. *Aust J Rural Health* 2003;11:28-35.
173. Lee JY, Caplan DJ, Gizlice Z, Ammerman A, Agans R, Curran AE. US pediatric dentists' counseling practices in addressing childhood obesity. *Pediatr Dent* 2012;34:245-50.
174. Morris DM, Kitchin EM, Clark DE. Strategies for optimizing nutrition and weight reduction in physical therapy practice: the evidence. *Physiother Theory Pract* 2009;25:408-23.
175. Kellow N. Evaluation of a rural community pharmacy-based Waist Management Project: bringing the program to the people. *Aust J Prim Health* 2011;17:16-22.
176. Lin JS, O'Connor E, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, Groom HC. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;161:568-78.
177. Patnode CD, Evans CV, Senger CA, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017;318:175-93.
178. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, Van-Wormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, peso saludable, obesidad

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

COMENTARIO EDITORIAL

¿Existe la obesidad metabólicamente saludable?

Fernando Stuardo Wyss, MD

■ Existen los obesos sanos? Esta es una pregunta difícil de resolver, dado que se ha hecho evidente que aquellos individuos que tienen obesidad como su principal factor de riesgo cardiovascular, logran vidas más prolongadas y una mayor supervivencia.

La prevalencia de obesidad en nuestro continente muestra diferentes prevalencias, alcanzado un 36.9% en Estados Unidos de América, mientras que de forma alarmante en Latinoamérica afecta casi a la mitad de la población, entonces surge la pregunta ¿por qué tenemos adultos obesos?, la respuesta es sencilla: tenemos niños obesos. La Organización Panamericana de la Salud afirma que en los países en desarrollo con economías emergentes (clasificados por el Banco Mundial como países de ingresos económicos bajos y medianos) la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños en edad preescolar supera el 30%.⁽¹⁾

En una publicación previa de JACC, Khalid y colaboradores después de analizar 1,487 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), de los cuales 35% tenían sobrepeso y 47% obesidad pre mórbida, en un seguimiento a 10 años, demostraron una asociación positiva de estas condiciones con la supervivencia, cuando los compararon con aquellos pacientes con índice de masa corporal normal (IMC) normal. Resulto interesante que este efecto fue consistente en grupos con historia clínica de cáncer, tabaquismo y diabetes, concluyéndose en este estudio que los pacientes obesos previamente a la aparición de insuficiencia cardíaca desarrollaron una menor mortalidad previa al diagnóstico de IC, y que la pérdida de peso debido a IC avanzada, no podía explicar completamente el efecto protector de un IMC más alto en pacientes con IC (1).

Lavie y colaboradores, recientemente publicaron su estudio "Prevención de Obesidad y Peso Saludable"; en donde analizaron tres diferentes fenotipos: peso normal metabólicamente saludables (PNMS), Obesidad metabólicamente saludable (OMSa) y la Obesidad metabólicamente no saludable (OMNSa).⁽²⁾

Así que, contrario a lo que parecería lógico analicemos la "paradoja de la obesidad" y tratemos de contrade-

cir un poco la opinión general de que los individuos obesos tienen más riesgo de morir de un evento cardiovascular y demos respuesta a esta contradicción. Si tenemos en cuenta los efectos fisiopatológicos de la obesidad: relacionados con la dieta y ejercicio, el impacto socioeconómico y sobre todos los aspectos preventivos; sonaría irreal que en este grupo de pacientes el futuro fuera menos deplorable, teniendo en consideración que es bien conocido que la obesidad por ejemplo, podría llevar a una mayor aparición de IC (2).

Para definir la OMSa, los parámetros propuestos son: IMC ≥ 30 kg/m² y ausencia de los siguientes 4 criterios: triglicéridos elevados ≥ 150 mg/dl, HDL ≤ 40 mg/dl hombres y HDL ≤ 50 mg/dl mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg y glucosa en ayunas elevada ≥ 100 mg/dl, así que por definición en la ausencia de factores de riesgo coronario (FRC), estos serían individuos de bajo riesgo, lo cual explicaría lo favorable de su pronóstico en comparación con los otros fenotipos. Sin embargo existe inconsistencia en estas definiciones ya que existe alto grado de variabilidad (10 a 34%) en torno a la prevalencia, según los criterios utilizados, siendo esta más prevalente en mujeres y disminuyendo con la edad en ambos sexos (2, 3).

Existen múltiples estudios en los que se ha comparado el pronóstico de la Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) en OMSa y en pacientes metabólicamente sanos con peso normal (PNMS), con resultados similares en ambos grupos, tanto a favor del pronóstico como en contra, lo que hace más difícil su interpretación, sin embargo, OMNSa tienen un mayor número de eventos al compararse con los PNMS, lo que establecería que en realidad la obesidad incide en el futuro cardiovascular del paciente y que la diferencia sería por la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular (2).

El estudio de Caleyachetty y col. después de analizar 3.5 millones de pacientes demostró que los individuos MHO tienen un mayor riesgo de ECV que los individuos PNMS y enfatizó que se debe prestar atención a los niveles de adiposidad y a los factores de riesgo cardiovascular (4).

Hasta el momento no hay consenso, las opiniones y recomendaciones son divergentes y aún hay preguntas sin respuesta sobre el tratamiento de la obesidad y su pronóstico. En el futuro mediano deberán resolverse estas interrogantes y queda muy claro que la prevención de la obesidad (tanto primaria como secundaria) es la política más rentable, siendo la prevención desde la misma infancia un factor clave para mejorar el pronóstico cardiovascular de forma global.

Así que la conclusión más importante del estudio es: iniciar programas escolares preventivos, impuestos a los alimentos, participación de la comunidad y desarrollo de programas de prevención tanto primaria como secundaria (2).

La OMSa es común entre la población obesa y constituye un subconjunto único de características que reducen los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares a pesar de la presencia de una masa grasa excesiva (3).

Se están dilucidando los factores de protección que otorgan un perfil más saludable a las personas con OMSa. A pesar del conocimiento de que el depósito de grasa visceral es el factor determinante de la resistencia a la insulina, el perfil inflamatorio y hormonal perjudiciales, que contribuyen a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, sigue sin conocerse si la OMSa tiene factores genéticos predisponentes y si finalmente sucumbe a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Khalid U, et al Pre-morbid body mass index and mortality after incident heart failure: the ARIC study J. Am. Coll Cardiol 2014; 64 (25): 2743 - 9.
2. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, et al. Healthy Weight and Obesity Prevention. J Am Coll Cardiol 2018; 72: 1506 - 31.
3. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? Nutrients 2016; 8 (320); 2 - 10.
4. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. J Am Coll Cardiol 2017; 70:1429-37.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Tromboaspiración en pacientes con carga de trombo elevada en el ensayo TOTAL



Sanjit S. Jolly, MD, MSc,^a John A. Cairns, MD,^b Shahar Lavi, MD,^c Warren J. Cantor, MD,^d Ivo Bernat, MD, PhD,^e Asim N. Cheema, MD, PhD,^f Raul Moreno, MD, PhD,^g Sasko Kedev, MD, PhD,^h Goran Stankovic, MD,ⁱ Sunil V. Rao, MD,^j Brandi Meeks, MSc,^a Saqib Chowdhary, MD, PhD,^k Peggy Gao, MSc,^a Matthew Sibbald, MD, PhD,^a James L. Velianou, MD,^a Shamir R. Mehta, MD, MSc,^a Michael Tsang, MD, MSc,^a Tej Sheth, MD,^a Vladimír Džavík, MD,^l por los investigadores del ensayo TOTAL

RESUMEN

ANTECEDENTES El empleo sistemático de la tromboaspiración en pacientes a los que se practica una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria por un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) no mejora los resultados clínicos. Sin embargo, continúa sin estar claro el posible beneficio aportado en los pacientes con una carga de trombo elevada, en los que hay un fundamento biológico para prever un beneficio superior.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar el beneficio aportado por la tromboaspiración en pacientes con IAMCEST y una carga de trombo elevada.

MÉTODOS El estudio TOTAL (*ThrOmbecTomy with PCI vs. PCI ALone in patients with STEMI*) fue un ensayo aleatorizado en el que se comparó la trombectomía manual sistemática con la ICP sola en pacientes con IAMCEST (n = 10.732). La carga de trombo elevada (grado de trombo ≥ 3 de *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) fue un criterio pre-especificado para definir un subgrupo.

RESULTADOS La variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular (CV), el IM, el shock cardiogénico y la insuficiencia cardíaca no mostró diferencias a 1 año con la tromboaspiración en los pacientes con una carga de trombo elevada (8,1% frente a 8,3% con la tromboaspiración; *hazard ratio* [HR]: 0,97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,84 a 1,13) ni en los pacientes con una carga de trombo baja (6,0% frente a 5,0% con la tromboaspiración; HR: 1,22; IC del 95%: 0,73 a 2,05; p para la interacción = 0,41). Sin embargo, en los pacientes con una carga de trombo elevada, los ictus a 30 días fueron más frecuentes con la tromboaspiración (31 [0,7%] con la tromboaspiración frente a 16 [0,4%] con la ICP sola, HR: 1,90; IC del 95%: 1,04 a 3,48). En el grupo de carga de trombo elevada, la tromboaspiración no mejoró de manera significativa la mortalidad CV a los 30 días (HR: 0,78; IC del 95%: 0,61 a 1,01; p = 0,06) ni a 1 año (HR: 0,88; IC del 95%: 0,72 a 1,09, p = 0,25). Con independencia del tratamiento asignado, la carga de trombo elevada fue un factor predictivo independiente para la mortalidad (HR: 1,78; IC del 95%: 1,05 a 3,01).

CONCLUSIONES En los pacientes con una carga de trombo elevada, el empleo sistemático de la tromboaspiración no mejoró los resultados a 1 año y se asoció a un aumento de la tasa de ictus. La carga de trombo elevada continúa siendo un factor predictivo importante de los resultados en el IAMCEST. (*A Trial of routine aspiration ThrOmbecTomy with PCI vs. PCI ALone in patients with STEMI* [TOTAL]; NCT01149044) (J Am Coll Cardiol 2018;72:1589-96)
© 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



^aDepartment of Medicine, Division of Cardiology, McMaster University and Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canadá; ^bDepartment of Medicine, Division of Cardiology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; ^cDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Western University, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canadá; ^dDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Southlake Regional Health Center,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CV** = cardiovascular**HR** = hazard ratio**ICP** = intervención coronaria
percutánea**IAMCEST** = infarto de miocardio
con elevación del segmento ST**TIMI** = Thrombolysis in myocardial
infarction

La intervención coronaria percutánea (ICP) primaria es el método de tratamiento preferido para el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) cuando puede aplicarse en el momento oportuno. Sin embargo, una de las limitaciones de la ICP primaria es la embolización distal del trombo y la obstrucción de la circulación microvascular (1). En ensayos clínicos previos se han observado resultados diferentes con la tromboaspiración (2, 3). El reciente ensayo clínico TOTAL (*Thrombectomy with PCI vs. PCI Alone in patients with STEMI*), que es el más grande llevado a cabo, ha puesto de manifiesto que una estrategia de uso sistemático de la tromboaspiración redujo la embolización distal, pero ello no se asoció a una mejora de la eficacia y comportó en cambio un aumento del riesgo de ictus (4-6).

Desde hace mucho tiempo se ha considerado que los pacientes con una carga de trombo elevada son los que obtienen un mayor efecto beneficioso con la tromboaspiración, ya que la carga de trombo elevada constituye un factor de riesgo independiente para la muerte y las complicaciones, incluida la falta de restablecimiento del flujo (7). El objetivo de este análisis es determinar los beneficios y riesgos de la tromboaspiración en pacientes con una alta carga de trombo y determinar si la carga de trombo continúa siendo un factor de riesgo importante en la época actual.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El diseño del ensayo TOTAL se ha publicado ya con anterioridad (8). Fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, iniciado por el investigador, de la trombectomía manual sistemática con el catéter Export (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) más ICP en comparación con la ICP sola en pacientes con IAMCEST. Se consideraron aptos para el estudio los pacientes con IAMCEST que habían sido remitidos a una ICP primaria en las primeras 12 horas siguientes al inicio de los síntomas. No se consideraron aptos los pacientes a los que se había practicado anteriormente una operación

de bypass arterial coronario ni los que habían recibido tratamiento fibrinolítico. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Se aleatorizó a los pacientes en una relación 1:1 a la tromboaspiración sistemática con ICP o a la ICP sola. La carga de trombo la clasificó el investigador antes del paso de la guía, basándose en el grado de trombo del *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) (grado de TIMI superior, mayor carga de trombo) (9). La carga de trombo (grado ≥ 3 o < 3) fue un criterio especificado *a priori* para un análisis de subgrupos. Se llevó a cabo también un análisis de subgrupo adicional con el criterio de grado de trombo ≥ 4 o < 4 . No se documentó el grado de trombo tras el paso de la guía.

MÉTODO DE TROMBECTOMÍA. Se proporcionaron a los investigadores unas recomendaciones detalladas para una técnica óptima de trombectomía por aspiración. La aspiración debía iniciarse antes del paso de la lesión culpable y se recomendó una recuperación de un mínimo de 2 jeringas de material aspirado. Se indicó a los investigadores que se aseguraran de que el catéter guía estuviera en los ostia coronarios al retirar el catéter de trombectomía. Por último, se recomendó una aspiración por el catéter guía tras la trombectomía, con objeto de evitar la embolización de aire o de trombo procedente del catéter guía.

ICP SOLA. La operación de ICP debía realizarse sin una trombectomía inicial sistemática, utilizando métodos rutinarios. No se consideró obligatorio el implante directo de *stents* en ninguno de los dos grupos. Se permitió una trombectomía de rescate tras el fallo de la estrategia inicial de ICP sola, definido por la persistencia de la oclusión del vaso (grado de flujo TIMI 0 o 1) con un trombo grande tras la predilatación con balón o un trombo grande tras el despliegue del *stent*, con independencia del flujo TIMI.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal fue la combinación de la muerte de causa cardiovascular (CV), la reaparición del IM, el shock cardiogénico o la insuficiencia cardiaca de clase IV, y el parámetro fundamental de seguridad fue el ictus, tal como se ha publicado anteriormente (4, 8).

Un comité central, al que se ocultó la asignación del tratamiento, adjudicó (validó) todos los eventos de la va-

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^eUniversity Hospital and Faculty of Medicine Pilsen, Pilsen, República Checa;

^fDepartment of Medicine, Division of Cardiology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá;

^gDepartment of Medicine, Division of Cardiology, University Hospital La Paz, Madrid, España; ^hUniversity Clinic of Cardiology,

Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia; ⁱClinical Center of Serbia, Department of Cardiology, Medical Faculty,

University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^jDuke Clinical Research Institute, Durham, Carolina del Norte; ^kDepartment of

Medicine, Division of Cardiology, University Hospitals South Manchester, Manchester Academic Health Science Centre,

Manchester, Reino Unido; y ^lDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre, University Health

Network, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canadá. El Dr. Jolly ha recibido subvenciones de Boston Scientific. Los

Drs. Jolly, Cairns y Džavík han recibido apoyo de subvenciones de Medtronic y los Canadian Institutes of Health Research para

el estudio. El Dr. Moreno ha recibido pagos por conferencias de Medtronic fuera del ámbito del trabajo presentado. Todos los

demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

riable de valoración principal, los ictus, los accidentes isquémicos transitorios, las hemorragias mayores y las trombosis de *stents*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Para el análisis principal, se utilizó un análisis por intención de tratar modificado, que se había especificado a priori, y que incluía tan solo a los pacientes aleatorizados en los que se había realizado una ICP primaria. Los pacientes debían ser analizados en el grupo de tratamiento al que habían sido asignados inicialmente en la aleatorización. Los pacientes a los que no se había practicado una ICP para el IAMCEST índice (por ejemplo, pacientes con arterias coronarias normales) no se incluyeron en el análisis principal.

Se utilizó una prueba de orden logarítmico (*log-rank*) bilateral para comparar los 2 grupos aleatorizados y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% con el empleo de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como variable predictora. Para los análisis de subgrupos se calcularon los valores de HR, IC del 95% y p para la interacción. Las interacciones estadísticas se evaluaron con un nivel de significación de 0,05, sin introducir ningún ajuste por multiplicidad de comparaciones.

Realizamos un análisis observacional para determinar si la carga de trombo elevada era un factor predictivo independiente para la mortalidad, con el empleo de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariable, utilizando las variables de edad, sexo, clase de Killip, diabetes, enfermedad arterial periférica, IM de cara anterior, frecuencia cardíaca en la presentación inicial, presión arterial sistólica de la presentación inicial y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la colocación del primer dispositivo, además del grado de trombo ≥ 3 del TIMI. Se realizó un análisis de sensibilidad con la exclusión de los pacientes con un grado de trombo 5 del TIMI. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

En el ensayo TOTAL se incluyó a 10.732 pacientes de 87 hospitales de 20 países, y en 10.064 (93,8%) de estos pacientes se realizó una ICP primaria por un IAMCEST. De los pacientes a los que se practicó una ICP primaria, 8983 (89%) tenían una carga de trombo elevada (grado de trombo ≥ 3 del TIMI).

En los pacientes con una alta carga de trombo, hubo una mayor probabilidad de que fueran varones, de que presentaran un IM de cara inferior y de que la forma de presentación fuera un shock cardiogénico, y una menor probabilidad de diabetes (**tabla 1**). En la **tabla 1** online se

TABLA 1 Características iniciales, medicaciones e intervenciones invasivas para la carga de trombo alta (grado ≥ 3) y la carga de trombo baja (grado < 3)

	Carga de trombo alta (n = 8983)	Carga de trombo baja (n = 1073)	Valor de p
Características demográficas			
Media de edad, años	61,0 $\pm$ 11,9	61,3 $\pm$ 11,5	0,359
Varones	6993 (77,8)	797 (74,3)	0,008
Insuficiencia cardíaca de clase de Killip ≥ 2 al inicio	397 (4,4)	34 (3,2)	0,056
Ubicación del IM			
Cara anterior	3538 (39,4)	476 (44,4)	0,002
Cara inferior	4983 (55,5)	531 (49,5)	<0,001
Lateral u otra	454 (5,1)	66 (6,2)	0,127
Antecedentes			
Tabaquismo actual	4093 (45,6)	502 (46,8)	0,448
Hipertensión	4478 (49,8)	568 (52,9)	0,056
Diabetes mellitus	1626 (18,1)	228 (21,2)	0,012
Infarto de miocardio previo	809 (9,0)	99 (9,2)	0,812
Intervención coronaria percutánea previa	756 (8,4)	82 (7,6)	0,386
Intervención de ICP inicial			
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, min	125	118	<0,001
Tiempo entre la puerta del hospital y la colocación del dispositivo, min	52	66	<0,001
Acceso radial	6082 (67,7)	779 (72,6)	0,001
Heparina no fraccionada	7415 (82,5)	891 (83,0)	0,687
Bivalirudina	1685 (18,8)	185 (17,2)	0,228
Enoxaparina	741 (8,2)	114 (10,6)	0,008
Uso inicial de un inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa	2224 (24,8)	193 (18,0)	<0,001
Uso de un inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa como tratamiento de rescate	1441 (16,0)	110 (10,3)	<0,001
Grado de trombo TIMI inicial			
0. Ausencia de trombo	0 (0,0)	276 (25,7)	
1. Posible presencia de trombo	0 (0,0)	515 (48,0)	
2. Presencia definitiva de trombo, <0,5 de diámetro vascular	0 (0,0)	282 (26,3)	
3. Presencia definitiva de trombo, 0,5-2,0 diámetros vasculares	1064 (11,8)	0 (0,0)	
4. Presencia definitiva de trombo, >2,0 diámetros vasculares	1418 (15,8)	0 (0,0)	
5. Oclusión total	6501 (72,4)	0 (0,0)	
Grado de flujo TIMI 0/1 antes de la intervención	7194 (80,8)	256 (24,2)	<0,001
Implante de <i>stent</i> directo	2635 (29,4)	366 (34,1)	0,001
Stent			
Stent metálico sin recubrimiento	4719 (52,5)	544 (50,7)	0,256
≥ 1 <i>stent</i> farmacoactivo	3992 (44,4)	520 (48,5)	0,012
Número medio de <i>stents</i>	1,4 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,6	0,072
Longitud media de los <i>stents</i> , mm	28,9 $\pm$ 15,3	26,8 $\pm$ 15,3	<0,001
Cirugía de bypass arterial coronario	279 (3,1)	41 (3,8)	0,207
Balón de contrapulsación intraaórtico	192 (2,1)	15 (1,4)	0,107
Tratamientos al alta			
Ácido acetilsalicílico	8734 (97,8)	1057 (98,8)	0,030
Clopidogrel	5470 (61,2)	715 (66,8)	<0,001
Prasugrel	1115 (12,5)	106 (9,9)	0,015
Ticagrelor	1922 (21,5)	213 (19,9)	0,228
Betabloqueante	7060 (79,0)	896 (83,7)	<0,001
Anticoagulantes orales	539 (6,0)	51 (4,8)	0,097
Inhibidor de la ECA	6372 (71,3)	779 (72,8)	0,303
Estatina	8463 (94,7)	1022 (95,5)	0,73

Los valores corresponden a media $\pm$ DE, mediana o n (%), salvo que se indique lo contrario.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

TABLA 2 Tromboaspiración frente a ICP sola en los subgrupos de carga de trombo alta y baja

	Tromboaspiración*	ICP sola*	HR (IC del 95%)	Valor de p	Valor de p para interacción
Variable de valoración principal a 30 días					
Carga de trombo alta	263 (5,8)	272 (6,1)	0,95 (0,80-1,12)	0,54	
Carga de trombo baja	22 (4,4)	18 (3,2)	1,39 (0,75-2,60)	0,30	0,24
Ictus a 30 días					
Carga de trombo alta	31 (0,7)	16 (0,4)	1,90 (1,04-3,48)	0,03	
Carga de trombo baja	2 (0,4)	0 (0,0)	No estimable	0,13	0,99
Muerte por cualquier causa a 30 días					
Carga de trombo alta	111 (2,5)	136 (3,1)	0,80 (0,62-1,03)	0,08	
Carga de trombo baja	8 (1,6)	7 (1,2)	1,29 (0,47-3,57)	0,62	0,37
Muerte de causa CV a 30 días					
Carga de trombo alta	107 (2,4)	134 (3,0)	0,78 (0,61-1,01)	0,06	
Carga de trombo baja	8 (1,6)	6 (1,1)	1,51 (0,52-4,36)	0,44	0,24
IM a 30 días					
Carga de trombo alta	69 (1,5)	58 (1,3)	1,17 (0,82-1,66)	0,39	
Carga de trombo baja	5 (1,0)	8 (1,4)	0,71 (0,23-2,16)	0,54	0,40
Insuficiencia cardíaca de clase IV a 30 días					
Carga de trombo alta	78 (1,7)	71 (1,6)	1,08 (0,78-1,49)	0,65	
Carga de trombo baja	7 (1,4)	4 (0,7)	1,99 (0,58-6,81)	0,26	0,34
Shock cardiogénico a 30 días					
Carga de trombo alta	84 (1,9)	94 (2,1)	0,88 (0,65-1,18)	0,38	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	4 (0,7)	1,70 (0,48-6,04)	0,41	0,32
Trombosis de stent definitiva a 30 días					
Carga de trombo alta	46 (1,0)	53 (1,2)	0,85 (0,57-1,26)	0,42	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	6 (1,1)	1,13 (0,36-3,51)	0,83	0,64
Revascularización del vaso diana a 30 días					
Carga de trombo alta	113 (2,5)	113 (2,6)	0,98 (0,75-1,27)	0,88	
Carga de trombo baja	14 (2,8)	17 (3,0)	0,93 (0,46-1,89)	0,84	0,89
Variable de valoración principal a 1 año					
Carga de trombo alta	364 (8,1)	366 (8,3)	0,97 (0,84-1,13)	0,72	
Carga de trombo baja	30 (6,0)	28 (5,0)	1,22 (0,73 - 2,05)	0,44	0,41
Muerte por cualquier causa a 1 año					
Carga de trombo alta	197 (4,4)	209 (4,7)	0,92 (0,76-1,12)	0,42	
Carga de trombo baja	16 (3,2)	15 (2,7)	1,21 (0,60-2,46)	0,59	0,46
Muerte de causa CV a 1 año					
Carga de trombo alta	165 (3,7)	183 (4,1)	0,88 (0,72-1,09)	0,25	
Carga de trombo baja	13 (2,6)	9 (1,6)	1,64 (0,70-3,84)	0,25	0,17
IM a 1 año					
Carga de trombo alta	114 (2,6)	103 (2,4)	1,08 (0,83-1,41)	0,55	
Carga de trombo baja	11 (2,2)	15 (2,7)	0,83 (0,38-1,81)	0,64	0,53
Insuficiencia cardíaca de clase IV a 1 año					
Carga de trombo alta	98 (2,2)	92 (2,1)	1,04 (0,78-1,39)	0,77	
Carga de trombo baja	8 (1,6)	4 (0,7)	2,28 (0,69-7,57)	0,17	0,22
Shock cardiogénico a 1 año					
Carga de trombo alta	89 (2,0)	100 (2,3)	0,87 (0,66-1,16)	0,35	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	5 (0,9)	1,36 (0,41-4,47)	0,61	0,48
Trombosis de stent definitiva a 1 año					
Carga de trombo alta	59 (1,3)	65 (1,5)	0,89 (0,62-1,26)	0,51	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	8 (1,4)	0,85 (0,29-2,45)	0,76	0,94
Revascularización del vaso diana a 1 año					
Carga de trombo alta	247 (5,6)	222 (5,2)	1,09 (0,91-1,30)	0,36	
Carga de trombo baja	27 (5,5)	34 (6,1)	0,90 (0,54-1,49)	0,68	0,49

Los valores se indican en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.

CV = cardiovascular; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

* Porcentaje basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

muestran las características iniciales de los pacientes según la aleatorización y para los subgrupos de carga de trombo alta o baja.

De los pacientes con una carga de trombo alta (n = 8983), el 72,4% tenían un grado 5 (oclusión total), el 15,8% un grado 4 (trombo >2,0 diámetros del vaso) y el 11,8% un grado 3 (trombo de 0,5 a 2,0 diámetros del vaso). De los pacientes con una carga de trombo baja (n = 1073), un 25,7% tenían un grado 0 (ausencia de trombo visible), un 48% un grado 1 (posible presencia de trombo, es decir, una lesión borrosa) y un 26,3% un grado 2 (trombo <50% del diámetro del vaso).

En los pacientes con una carga de trombo alta, la incidencia de ausencia de restablecimiento del flujo no fue diferente en los asignados aleatoriamente a la tromboaspiración sistemática (2,5% con la trombectomía frente a 3,0% con la ICP sola; p = 0,20), pero hubo una reducción de la embolización distal (1,6% con la trombectomía frente a 3,3% con la ICP sola; p < 0,001).

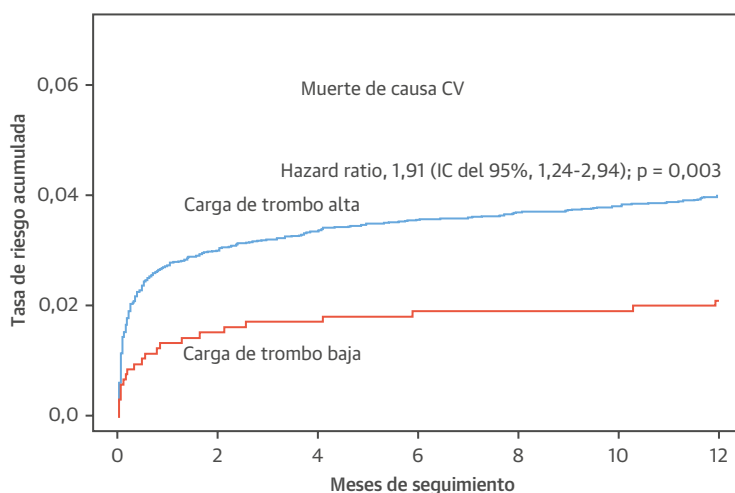
En los pacientes con una carga de trombo elevada, los episodios de la variable de valoración principal formada por la muerte CV, la reaparición del IM, el shock y la insuficiencia cardiaca de clase IV a los 30 días se produjeron en 263 (5,8%) de 4529 pacientes asignados aleatoriamente a la trombectomía en comparación con 272 (6,1%) de los 4454 pacientes asignados a la ICP sola (HR: 0,95; IC del 95%: 0,80 a 1,12; p = 0,54; p para la interacción = 0,24) (tabla 2). En los pacientes con una carga de trombo alta, la tasa de mortalidad de causa CV a los 30 días fue de un 2,4% en los pacientes asignados aleato-

riamente a la trombectomía en comparación con el 3,0% en los asignados a la ICP sola (HR: 0,78; IC del 95%: 0,61 a 1,01; p = 0,06; p para la interacción = 0,24). En los pacientes con una carga de trombo alta, las tasas de reaparición del IM, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca y trombosis del *stent* no fueron diferentes con la tromboaspiración y la ICP sola (tabla 2).

En los pacientes con una carga de trombo alta, el ictus a los 30 días se dio en 31 pacientes (0,7%) en el grupo de trombectomía en comparación con 16 pacientes (0,4%) en el grupo de ICP sola (HR: 1,90; IC del 95%: 1,04 a 3,48; p = 0,03; p para la interacción = 0,99). En los pacientes con una carga de trombo baja, el ictus a los 30 días se dio en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de trombectomía en comparación con ningún paciente (0%) en el grupo de ICP sola (HR no estimable; p = 0,13).

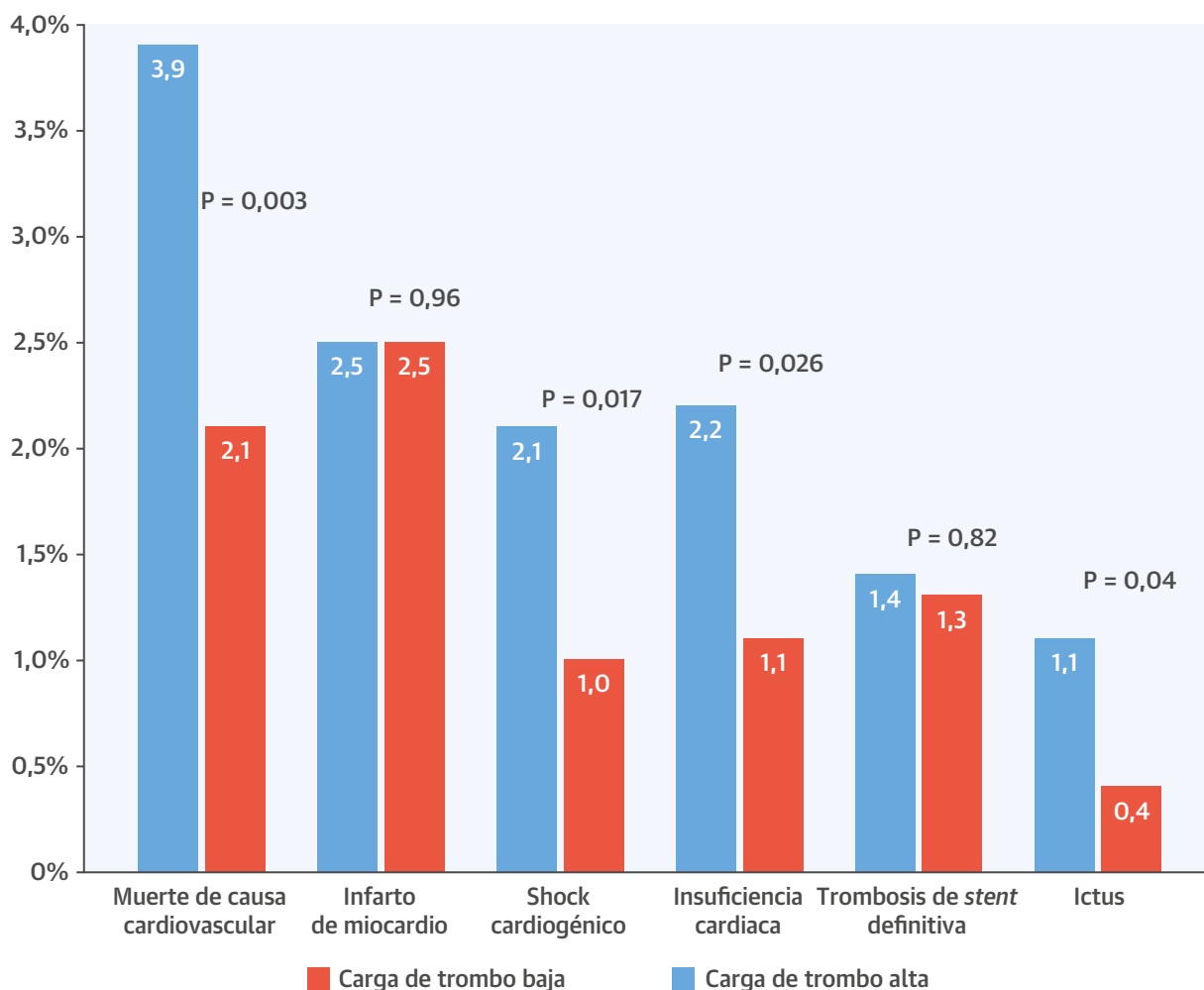
Un análisis de sensibilidad con el empleo del grado de trombo ≥ 4 del TIMI no mostró diferencias de eficacia pero sí un aumento del riesgo de ictus con la trombectomía (tabla 2 online). Un análisis con punto temporal de referencia realizado para el ictus (tabla 3 online) mostró un aumento significativo del ictus en un plazo de 48 horas tras la intervención en el subgrupo de carga de trombo alta. En la tabla 4 online se muestra la gravedad del ictus evaluada con la puntuación de Rankin. En un análisis de sensibilidad en el que se excluyó a los pacientes con un grado de trombo 5 (oclusión del vaso) del grupo de carga de trombo alta, no hubo diferencias en la variable de valoración principal con el empleo de la tromboaspiración (tabla 5 online).

FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad cardiovascular en pacientes con una carga de trombo alta o una carga de trombo baja



Número en riesgo							
Carga de trombo alta	8983	8643	8600	8575	8526	8502	8412
Carga de trombo baja	1073	1046	1043	1040	1038	1036	1020

Carga de trombo alta (grado de trombo ≥ 3 del *Thrombolysis In Myocardial Infarction* [TIMI]) frente a carga de trombo baja (grado de trombo <3 del TIMI). IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Carga de trombo alta y baja: estimaciones de Kaplan-Meier de los resultados a los 12 meses

Jolly, S.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):1589-96.

Los pacientes con una carga de trombo alta muestran tasas más altas de resultados adversos

CARGA DE TROMBO ALTA FRENTE A CARGA DE TROMBO BAJA (ANÁLISIS OBSERVACIONAL).

La tasa de mortalidad de causa CV a 1 año fue significativamente mayor en los pacientes con una carga de trombo alta en comparación con los que tenían una carga de trombo baja (3,9% con la carga alta frente a 2,1%; HR: 1,91; IC del 95%: 1,24 a 2,94; $p = 0,003$) (figura 1). Hubo una tasa de shock cardiogénico y una tasa de insuficiencia cardíaca más altas, pero no se observaron diferencias en el IM ni en la trombosis del stent (ilustración central).

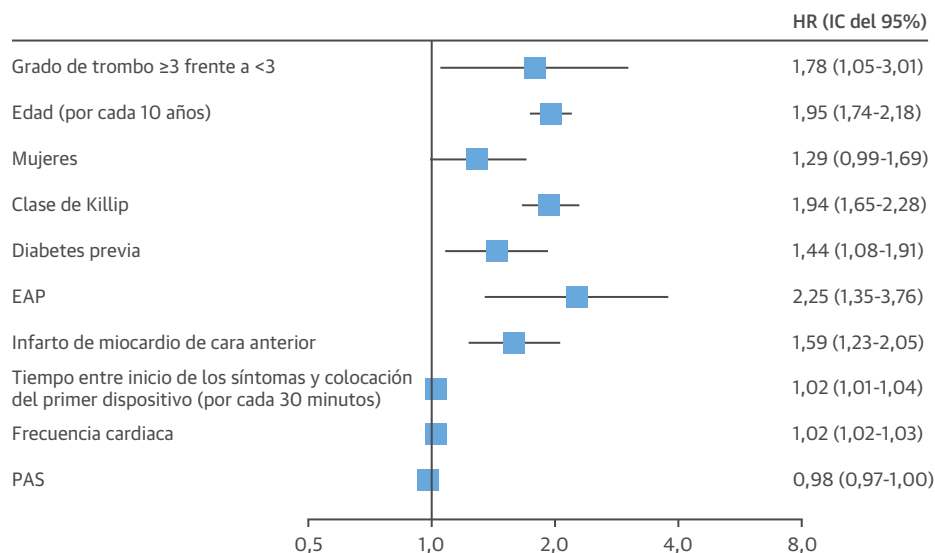
En el análisis multivariable, la carga de trombo alta fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,05 a 3,01) (figura 2) además de los parámetros de edad, sexo, clase de Killip, diabetes, enfermedad arterial periférica, IM de cara anterior, tiempo hasta la colocación del primer dispositivo,

frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica en la presentación inicial. En un análisis de sensibilidad en el que se excluyó a los pacientes con un grado de trombo 5 del TIMI, la carga de trombo dejó de ser un factor predictivo significativo para la mortalidad de causa CV (tabla 6 online).

DISCUSIÓN

En los pacientes con una carga de trombo elevada, la trombectomía durante la ICP primaria por un IAMCEST no redujo la mortalidad de causa CV, el IM, el shock cardiogénico ni la insuficiencia cardíaca de clase IV en comparación con la ICP sola. Sin embargo, la trombectomía se asoció a un aumento significativo del ictus en los pacientes con una carga de trombo alta.

FIGURA 2 Valores de HR y sus correspondientes IC del 95% obtenidos en un modelo de predicción multivariable para la mortalidad a 30 días en pacientes del ensayo TOTAL



Carga de trombo alta (grado de trombo ≥ 3 del Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI]) y carga de trombo baja (grado de trombo <3 del TIMI). IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; EAP = enfermedad arterial periférica; PAS = presión arterial sistólica; TOTAL = *Thrombectomy with PCI vs. PCI Alone in patients with STEMI*.

El efecto sobre la mortalidad de causa CV a los 30 días no fue estadísticamente significativo para la trombectomía; sin embargo, la estimación puntual de la HR es coherente con el beneficio observado en un reciente metanálisis basado en los datos de pacientes individuales (10). En dicho metanálisis se observó una reducción nominal de la mortalidad de causa CV a los 30 días con la tromboaspiración, pero con un aumento del riesgo de ictus no hubo un efecto neto en la mortalidad a 1 año. De igual modo, nosotros no observamos una diferencia en la mortalidad por cualquier causa a 1 año. La dificultad está en que el grupo en el que es más probable la obtención de un beneficio con la tromboaspiración es también el grupo con un mayor riesgo de ictus. El análisis de los ictus en el estudio TOTAL ha mostrado anteriormente que el grado de trombo alto es un factor predictivo independiente para el ictus (5). Con los futuros dispositivos de extracción del trombo, es posible que haya una posibilidad de reducir la mortalidad, si son capaces de evitar el aumento del riesgo de ictus. Serán necesarias nuevas innovaciones e investigación en esta población de alto riesgo.

Tal vez sea posible reducir el riesgo de ictus durante la tromboaspiración asegurando el encaje del catéter guía durante la retirada del catéter de trombectomía y la aspiración con el catéter guía tras la retirada para extraer el trombo o el aire. Por otra parte, es preciso evitar una manipulación excesiva del catéter guía si no se logra superar la lesión con el catéter de trombectomía. Por último, los

resultados de ictus en el estudio TOTAL se basan en un número relativamente modesto de eventos, por lo que deben interpretarse con precaución.

La carga de trombo continúa siendo un factor de riesgo importante para la mortalidad en la época actual. Este resultado es coherente con los obtenidos en estudios más antiguos, en los que se observó que la carga de trombo alta durante la ICP primaria se asocia a un aumento de la mortalidad (7). En este análisis, los pacientes en los que hubo un mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y la colocación del dispositivo y los que tenían un shock cardiogénico en la presentación inicial mostraron una mayor probabilidad de tener una carga de trombo alta. Una pregunta pendiente de responder es la de si la carga de trombo es simplemente un marcador del riesgo o si los tratamientos dirigidos empleados para retirar el trombo pueden mejorar los resultados en esos pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La carga de trombo angiográfica no se volvió a evaluar tras el paso de la guía, y por consiguiente no podemos descartar un efecto beneficioso en los pacientes con una carga de trombo alta tras el paso de la guía. Sin embargo, en el amplio ensayo clínico TASTE (*Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia*) sí se evaluó la carga de trombo tras el paso de la guía y no se observó un efecto beneficioso en este subgrupo (3, 11). Por último, el ensayo TASTE no observó diferencias en el ictus, por lo que es preciso interpretar con precaución este resultado con un número

bajo de eventos (3). Debe señalarse que el metanálisis con datos de pacientes individuales no observó un aumento significativo global de los ictus, pero sí un aumento en los pacientes con una carga de trombo alta (10).

CONCLUSIONES

En este amplio ensayo aleatorizado y multicéntrico, una estrategia de uso sistemático de la tromboaspiración en comparación con la ICP sola en pacientes con una carga de trombo elevada no mejoró los resultados, y se asoció a un aumento del riesgo de ictus. La carga de trombo continúa siendo un factor de riesgo importante para la mortalidad durante la ICP primaria y son necesarios nuevos tratamientos para mejorar los resultados en estos pacientes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Sanjit S. Jolly, Room C3 118 CVSRI Building, Hamilton General Hospital, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario L8L 2X2, Canadá. Correo electrónico: sanjit.jolly@phri.ca. Twitter: @SanjitSJolly.

PERSPECTIVAS

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

En los pacientes con un IAMCEST agudo y una carga de trombo arterial coronario elevada a los que se practicó una angioplastia primaria, la tromboaspiración no redujo los eventos de la variable de valoración principal combinada, formada por la insuficiencia cardíaca, el shock cardiogénico, la reaparición del infarto y la muerte de causa CV, ni tampoco el IM, el shock cardiogénico ni la mortalidad de causa CV en el año siguiente, y se asoció a un aumento del riesgo de ictus.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarias mejores tecnologías para la extracción del trombo coronario en los pacientes con un IAMCEST agudo que presentan una carga de trombo elevada.

BIBLIOGRAFÍA

- Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23: 1112-7.
- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
- Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369: 1587-97.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372:1389-98.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015;36:2364-72.
- Sharma V, Jolly SS, Hamid T, et al. Myocardial blush and microvascular reperfusion following manual thrombectomy during percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: insights from the TOTAL trial. *Eur Heart J* 2016;37:1891-8.
- Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:573-83.
- Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J* 2014;167:315-21.e1.
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103:2550-4.
- Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017;135:143-52.
- Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371: 1111-20.

PALABRAS CLAVE ICP, IAMCEST, trombectomía

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

COMENTARIO EDITORIAL

Tromboaspiración rutinaria en pacientes con elevada carga trombótica durante la fase aguda del infarto

¿Es tiempo para un *requiem*?

Francisco J. Romeo^a, Carla R. Agatiello^a

La angioplastia primaria representa el tratamiento de elección para el infarto agudo de miocardio (1,2). Sin embargo, a pesar de lograr la apertura de la arteria culpable en la mayoría de los casos, la reperusión del tejido miocárdico puede no ocurrir debido al daño microvascular, generando un mayor tamaño cicatrizal post infarto, menor recuperación de la fracción de eyección y en general un peor pronóstico (3-5). Esta cascada de eventos son en general una consecuencia del fenómeno conocido como “no reflow” el cual obedece a diversos fenómenos fisiopatológicos (injurias por isquemia-reperusión, disfunción endotelial y tromboembolia distal) (6). La incidencia de carga trombótica elevada durante la fase aguda del infarto ronda el 17% (7). Es sabido que este subgrupo de pacientes presenta mayor incidencia de “no reflow” y peor evolución clínica (8). En este contexto, el cardiólogo intervencionista debe saber adaptar su estrategia de angioplastia.

Durante la última década, la tromboaspiración ha sido empleada como una estrategia relativamente sencilla de eliminación de material trombótico, y en consecuencia, menor embolia distal logrando una mejoría en la reperusión miocárdica. En este sentido, los primeros ensayos clínicos con un tamaño muestral moderado, lograron demostrar un beneficio incremental de la tromboaspiración como terapia coadyuvante a la angioplastia primaria en términos de mejoría de los índices de perfusión miocárdica (flujo TIMI, blush miocárdico, resolución del ST, etc) (9-11). Sumado a esto, tanto el seguimiento a largo plazo del estudio TAPAS (12) junto con los primeros meta-análisis (13) permitieron plantear si la mejoría en los índices de perfusión miocárdica podrían trasladarse a mejor evolución clínica a largo plazo (menor remodelado adverso, menor tasa de arritmia ventricular y por ende menor mortalidad). Este escenario ha cambiado a la luz de los resultados de los estudios TOTAL (14,15) y TASTE

(16,17) junto con evidencia surgida de un nuevo meta-análisis (18) donde la tromboaspiración manual rutinaria queda en jaque a expensas de un incremento preocupante en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) periprocedimiento.

En un reciente artículo publicado en JACC se analiza el rol de la tromboaspiración manual y su potencial beneficio clínico en el subgrupo de pacientes con infarto agudo de miocardio y elevada carga trombótica (19). Este análisis se ha efectuado en el marco del estudio TOTAL (14) (Thrombectomy with PCI vs. PCI Alone in patients with STEMI) el cual aleatorizó en una relación 1:1 un total de 10,732 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio de menos de 12 horas de evolución a tromboaspiración manual seguido por angioplastia primaria versus sólo angioplastia (tromboaspiración sólo como “rescate” definido como flujo TIMI 0-1 con elevada carga trombótica después de la predilatación y/o persistencia de elevada carga trombótica después del implante del stent en el vaso culpable). Los pacientes con antecedente de by-pass coronario previo ó infusión previa de fibrinolíticos fueron excluidos del estudio. El subgrupo pre-especificado como elevada carga trombótica fue definido acorde a la clasificación TIMI-Thrombus Grade ≥ 3 . El objetivo final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, infarto, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca clase funcional IV en un seguimiento a 180 días. El objetivo de seguridad fue definido como ACV isquémico a 30 días de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en el evento final primario combinado (HR 0.99; IC 95% =0.85-1.15, P=0.86). Por otro lado, se observó un incremento de 2 veces en la tasa de ACV isquémico en el grupo sometido a tromboaspiración en forma rutinaria versus sólo angioplastia (HR 2.08; IC 95%=1.29-3.35, P=0.002). En forma consistente con los resultados del estudio TOTAL, este subanálisis (19)

^aServicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas en el evento final primario al año de seguimiento entre los grupos con elevada carga trombótica (8.1% vs. 8.3% para el grupo tromboaspiración; HR: 0.97; IC 95%= 0.84-1.13) y baja carga trombótica (6.0% vs. 5.0 % para el grupo tromboaspiración; HR=1.22; IC 95%=0.73-2.05, interacción P=0.41). Sin embargo, entre los pacientes con elevada carga trombótica la tasa de ACV a 30 días fue mayor entre los pacientes que fueron sometidos a tromboaspiración rutinaria (31[0.7%] vs. 16 [0.4%] para el grupo de sólo angioplastia (HR 1.90; IC 95%=1.04-3.48).

Finalmente, en el grupo con elevada carga trombótica, la tromboaspiración no sólo no mejoró la mortalidad cardiovascular a 30 días y al año sino que mediante un análisis multivariado por regresión de Cox, la presencia de elevada carga trombótica independientemente del grupo designado fue un predictor independiente de muerte (HR=1.78; IC 95%=1.05-3.01)¹⁹.

Este trabajo aporta información muy relevante que amplía el conocimiento sobre los riesgos de la tromboaspiración en pacientes cursando un infarto agudo de miocardio en una subpoblación donde la lógica llevaría a pensar que el uso de esta herramienta lograría cierto grado de beneficio clínico. Algunos aspectos merecen ser comentados con detalle.

En primer lugar, a pesar de la significancia estadística en el número de eventos cerebrovasculares en ambas poblaciones, el número absoluto de los mismos continúa siendo muy bajo por lo cual uno debería al menos tomar estos datos con precaución. En este sentido, se abre un gran campo de desarrollo e innovación para el potencial

advenimiento de dispositivos de tromboaspiración que logren reducir las tasas de embolia sistémica.

Por otro lado, nos deberíamos preguntar si a pesar de la evidencia reciente, todavía existe un nicho para la tromboaspiración manual en estos pacientes. En los últimos años, hemos aprendido que mediante el uso de estos dispositivos podemos lograr una mejor visualización de la longitud y la magnitud de placa aterosclerótica en el vaso culpable, mejor selección de la longitud y diámetro del stent a implantar, efectuar stent directo, y reducir la longitud y el número de stents a implantar. Como comentamos previamente, los dispositivos de tromboaspiración manual han permitido disminuir la embolia distal, mejorando la perfusión microvascular y resolver rápidamente el segmento ST. Es por eso que las guías americanas actualizadas ACC/AHA del 2015 para el manejo de los pacientes con infarto agudo de miocardio todavía deja un lugar para el uso de estos dispositivos en presencia de elevada carga trombótica residual “terapia bailout” con nivel de recomendación 2B nivel de evidencia C. Nos podríamos plantear que la ausencia de beneficio clínico, no necesariamente genera daño a este grupo de pacientes, por lo cual antes de arrojar conclusiones apresuradas deberíamos esperar evidencia de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra. Carla Agatiello, Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 Buenos Aires, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:78-140.
- Ibañez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 39: 119-177.
- Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223-228.
- Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109: 1121-1126.
- Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 499-506.
- Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: state of the art. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108:661-674.
- Svilaas T, Vlaar PJ, Van der Horst IC et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358 (6): 557-67.
- Sianos G, Papafakis M, Daemen J, et al. Angiographic Stent Thrombosis After Routine Use of Drug-Eluting Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The Importance of Thrombus Burden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:73-583.
- Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:371-376.
- De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 951-957.
- Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1552-1559.
- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915-1920.
- Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 2193-2203.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015; 372: 1389-1398.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocar-

dial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet* 2016; 387: 127-135.

16. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 369: 1587-1597.

17. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1-year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1111-1120.

18. Taglieri N, Bacchi Reggiani ML, Guetti G, et al. Efficacy and safety of thrombus aspiration in ST-segment elevation myocardial infarction:

an updated systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018 [Epub ahead of print].

19. Jolly S, Cairns J, Lavi S et al. Thrombus Aspiration in Patients With High Thrombus Burden in the TOTAL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72 (14): 1589-1596.