



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JULIO 2019
NÚMERO 8

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

PRESENTE Y FUTURO

- 1 Diagnóstico y tratamiento de la carditis de Lyme
Cynthia Yeung y Adrian Baranchuk
■ **COMENTARIO EDITORIAL** La carditis de Lyme.
Una bomba de tiempo que debemos reconocer
Iván José Mendoza Mújica, Iván José Mendoza Britto
y Karina González Carta
- 14 Fibrilación auricular y función cognitiva
Hans-Christoph Diener, Robert G. Hart *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** ¿Podemos reducir el riesgo
de deterioro cognitivo y demencia en pacientes
con fibrilación auricular?
Manuel Martínez-Sellés
- 26 Estrategias multi-diana para reducir la lesión miocárdica
de isquemia/reperfusión
Sean M. Davidson, Péter Ferdinandy *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Isquemia / Reperfusión
Miocárdica: un largo camino hacia un presente
y futuro prometedor
Rosa-Maria Lidón y Laia Milà
- 41 Asociación de la duración y calidad del sueño
con la aterosclerosis subclínica
Fernando Domínguez, Valentín Fuster *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Sueño y aterosclerosis:
¿El huevo, la gallina, ambos, o ninguno?
Álvaro Sosa Liprandi y Ezequiel José Zaidel

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 54 Consecuencias a largo plazo de la fibrilación auricular
en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa
Francesco Grigioni, Giovanni Benfari *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Prolapso valvular mitral
y fibrilación auricular concomitante ¿momento para
intervención quirúrgica o Mitraclip?
Pedro Iturralde Torres y Jorge Gómez-Flores

PRESENTE Y FUTURO

- 69 Uso de medicación para enfermedades cardiovasculares
durante el embarazo
Dan G. Halpern, Catherine R. Weinberg, *et al.*
■ **COMENTARIO EDITORIAL** Uso de medicación para las
enfermedades cardiovasculares durante el embarazo
Luz Teresa Cabral Gueyraud y Gustavo Lorenzo Escalada Lesme



La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la traducción, el lector debe basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información presentada en esta publicación, y debe verificarla siempre en fuentes originales. Ni traductor ni el Redactor Jefe de la revista en español asumen responsabilidad alguna en relación con el uso de cualquier información contenida en la publicación, ni tampoco de cualquier posible error, omisión o inexactitud, debidos a negligencia o a cualquier otro motivo, ni de las consecuencias derivadas de ello.

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, metodología, compuesto o experimento de los descritos aquí. Dados los rápidos avances que se producen, en particular, en las ciencias médicas, deberá realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y la posología de los medicamentos. En el grado máximo que permita la ley, Elsevier, la American College of Cardiology Foundation, el traductor o el Redactor Jefe de la edición en español no asumen responsabilidad alguna por lesión y/o daño alguno sufridos por personas o por propiedades como consecuencia de responsabilidad de productos, negligencia ni ninguna otra, ni por uso u operación algunos de cualquier método, producto, instrucción o idea contenidos en este material. Aunque es de esperar que todo el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), la inclusión en esta publicación no constituye ninguna garantía ni aval de la calidad o el valor de un producto ni de las afirmaciones realizadas sobre él por su fabricante.

The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



EDITOR-IN-CHIEF

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EXECUTIVE EDITOR

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

DEPUTY EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

GUEST EDITORS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE PRESIDENT, PUBLISHING

Kimberly Murphy, Washington, DC

EDITORIAL DIRECTOR

Justine Varieur Turco, Washington, DC

INTERNATIONAL ADVISORS

Jane Armitage, FRCP,
Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

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

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

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION



REDACTOR JEFE

Prof. Antonio Bayés de Luna
Investigador Senior - ICC
Fundació d'Investigació Cardiovascular
Hospital Sta. Creu i St. Pau
C/ Sant Antoni Maria Claret, 167 - Pab. 11
08025 Barcelona
Spain

EDITOR ASOCIADO

Adrián Baranchuk MD FACC FRCP FCCS

Professor of Medicine (Tenure)
Queen's University
Kingston, Ontario, Canada

COMITÉ EDITORIAL

Agatiello, Carla
Aguinaga, Luis
Alcocer Díaz Barreiro, Luis
Alday, Luis Eduardo
Alfonso, Fernando
Almendral, Jesús
Alonso Pulpón, Luis
Anchique, Claudia
Anguita Sánchez, Manuel
Ariza Solé, Albert
Asín Cardiel, Enrique
Badimon Maestro, Lina
Badimon Maestro, Juan José
Baranchuk, Adrián
Bayés-Genis, Antoni
Brugada, Pedro
Brugada, Ramón
Brugada, Josep
Bryce Moncloa, Alfonso
Bueno, Héctor
Castro Conde, Almudena
Cequier, Ángel
Comín Colet, Josep
Cosín Sales, Juan
Crespo, Marisa
Cruz Fernández, José María
Delgado, Victoria
De Pablo Zarzosa, Carmen
Díaz, Margarita
Diez, Javier
Dubner, Sergio
Elizari, Marcelo
Elosua, Roberto
Enríquez, Andrés
Escobar, Edgardo
Esteban Gómez, Juan
Faella, Horacio
Fernández Avilés, Francisco

Argentina
Argentina
México
Argentina
España
España
España
Colombia
España
España
España
España
Canadá
España
Bélgica
España
España
Perú
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
España
Argentina
Argentina
Argentina
Chile
Chile
Colombia
Argentina
España
Argentina
Chile
Chile
Colombia
Argentina
España

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

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

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

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

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

RESULTADOS DIFERENTES, **REQUIEREN TÉCNICAS DIFERENTES**

Todos tenemos pacientes difíciles de tratar, especialmente cuando hablamos de hipertensión. La Denervación Renal de Medtronic (RDN) es un procedimiento diferente para ayudar a regular la presión sanguínea. Requiere aproximadamente una hora de duración y puede llegar a reducir la carga de medicación diaria.

**Descubre la Denervación Renal hoy.
Empieza a referir pacientes mañana.**

ExploreRDN.es

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

Diagnóstico y tratamiento de la carditis de Lyme



Revisión JACC Tema de la semana

Cynthia Yeung, BSc, Adrian Baranchuk, MD

RESUMEN

La incidencia de la enfermedad de Lyme, una infección bacteriana transmitida por garrapatas, está aumentando de manera drástica en Norteamérica. El diagnóstico de la carditis de Lyme (CL), una manifestación diseminada y temprana de la enfermedad de Lyme, tiene importantes consecuencias para el manejo de los pacientes y para la prevención de ulteriores complicaciones extracutáneas. El bloqueo auriculoventricular de alto grado es la forma de presentación más frecuente de la CL y suele resolverse con tratamiento antibiótico. Un abordaje sistemático del diagnóstico de la CL en los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado facilitará la identificación de este trastorno, generalmente transitorio, y evitará con ello la implantación innecesaria de marcapasos permanentes en individuos jóvenes y por lo demás sanos. (J Am Coll Cardiol 2019;73:717-26) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

La enfermedad de Lyme (EL), una infección que puede tener manifestaciones de naturaleza multisistémica, está cobrando un interés creciente. La bacteria espiroqueta gramnegativa causal procede de reservorios en roedores y es transmitida por las garrapatas *Ixodes* de cuerpo duro (1). Aunque, estrictamente, la única especie bacteriana de Norteamérica es *Borrelia burgdorferi*, la EL es causada también por *B. garinii*, *B. afzelii* y *B. spielmanii* (2). Durante la fase temprana diseminada de la EL, la diseminación hematogena y el organotropismo dan lugar a manifestaciones extracutáneas, entre las que se encuentran las cardíacas, neurológicas y articulares (2).

Nuestra revisión se centra en la carditis de Lyme (CL) diseminada inicial y en su manifestación más frecuente, el bloqueo auriculoventricular (BAV) de alto grado.

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EL La EL es la enfermedad transmitida por vectores que se registra con mayor frecuencia

en Norteamérica (3). En Estados Unidos se notificaron 26.203 casos confirmados (incidencia = 8,1 casos/100.000 habitantes) y 36.429 casos probables de EL en 2016 (4); sin embargo, las estimaciones realizadas sugieren que la incidencia real es de aproximadamente 300.000 casos al año (5). La incidencia de casos notificados de EL ha presentado un aumento drástico en Canadá, pasando de 144 casos en 2009 a 2025 casos en 2017 (6). Los modelos del riesgo sugieren que el número de casos continuará aumentando rápidamente a medida que *I. scapularis*, que es transportado por aves migratorias que se ven afectadas por el cambio climático, invada de manera creciente las zonas densamente pobladas del sur de Canadá (7).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA CL La incidencia de afectación cardíaca en la EL ha sido históricamente de hasta un 10% en los estudios previos, pero en investigaciones más recientes se han descrito valores de incidencia inferiores, de un 0,3% a un 4% (8-11). Se ha estimado que el BAV de alto grado se produce en aproximadamente un 80% a 90% de los casos de CL (11, 12). La CL es mucho menos



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

Del Department of Cardiology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá. Los dos autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 11 de octubre de 2018; original revisado recibido el 13 de noviembre de 2018, aceptado el 26 de noviembre de 2018.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AV** = auriculoventricular**BAV** = bloqueo auriculoventricular**ELC** = enfermedad de Lyme crónica**MCD** = miocardiopatía dilatada**i.v.** = Intravenoso**CL** = carditis de Lyme**EL** = enfermedad de Lyme**SELPT** = síndrome de enfermedad de Lyme postratamiento**SILC** = índice de sospecha de la carditis de Lyme (*Suspicious Index in Lyme Carditis*)

frecuente en Europa, y ello puede explicarse por la presencia de cepas bacterianas distintas con una virulencia diferente en Europa y Norteamérica (8). Es posible que la afectación miocárdica tenga una prevalencia superior en los pacientes pediátricos con EL, de aproximadamente un 30% con alteraciones electrocardiográficas (13).

CARDITIS DE LYME

FISIOPATOLOGÍA DE LA CL La fisiopatología de la CL consiste en una invasión directa del miocardio por las bacterias y los procesos inmunológicos y autoinmunológicos posteriores que conducen a una respuesta inflamatoria exagerada. Las autopsias muestran un marcado tropismo de las espiroquetas hacia los tejidos cardiacos (14). Las espiroquetas infiltran el tejido conjuntivo asociado a fibras de colágeno en la base del corazón, la parte basal del tabique interventricular y, de manera más excepcional, los vasos sanguíneos o las válvulas (10, 15, 16). *B. burgdorferi* puede persistir en la matriz extracelular (17), pero no produce ninguna exotoxina ni endotoxina conocida (18). Los estudios realizados en primates han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre las alteraciones de la conducción, la intensidad de la inflamación miocárdica y el número de espiroquetas presentes en el tejido cardiaco (15).

A diferencia de la inflamación de predominio neutrofílico de la artritis de Lyme, la inflamación transmural o endocárdica en forma de banda que se da en la CL está formada en su mayor parte por macrófagos y linfocitos (15). El miocardio puede estar afectado de manera independiente, en simultaneidad con el pericardio o en el marco de una pancarditis (19, 20). La miocarditis de Lyme suele ser leve, de corta duración y autolimitada (19-22). La discrepancia entre las espiroquetas identificadas tan solo de forma esporádica y la extensión de la infiltración linfocitaria indica la importancia de un componente inmunológico en la etiología de la CL (23, 24). Los anticuerpos de reactividad cruzada inducidos por la exposición inicial a las bacterias pueden reaccionar con componentes del propio paciente, causando con ello una lesión autoinmunitaria (24).

La fisiopatología de la afectación del nódulo AV en la CL puede explicarse por su localización anatómica, histología y mecanismos metabólicos (25, 26). Las presentaciones de casos electrofisiológicos señalan principalmente un BAV supra-His/intranodular y un ritmo de escape de la unión auriculoventricular (AV), tan solo ocasionalmente se documentan bloqueos infra-His (12, 27).

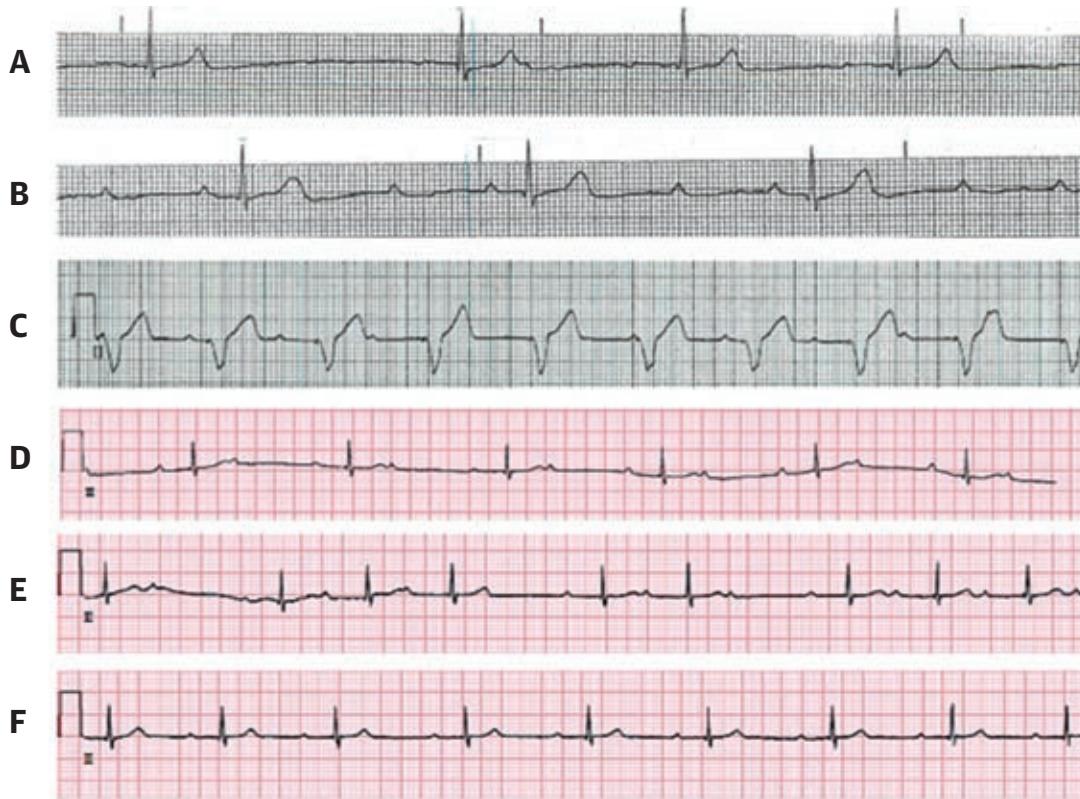
MANIFESTACIONES DE LA CL Steere *et al.* (10) fueron los primeros en describir la CL en 1980 y en señalar que se trata de una manifestación temprana de la enferme-

dad de Lyme, que aparece en el plazo de 1 a 2 meses (límites, <1 a 28 semanas) tras el inicio de la infección (12). El BAV es la forma de presentación más frecuente de la CL (90%), y el BAV de alto grado constituye aproximadamente dos terceras partes de los casos (11, 12). La CL se manifiesta de manera similar en adultos y niños, con una prevalencia más baja del BAV en los niños y una prevalencia más elevada del BAV de primer grado (28). El grado del BAV puede fluctuar a lo largo de minutos, horas o días (9, 12, 22, 27). La progresión a un BAV de tercer grado puede ser rápida y puede resultar mortal si no se trata (14, 29-32). Es de destacar que el BAV de la CL es con frecuencia de carácter transitorio, en especial si se emplea un tratamiento antibiótico (25, 33, 34). En la **figura 1** se muestra la progresión electrocardiográfica de un paciente con BAV en la CL tratada con antibióticos. Los signos, síntomas y manifestaciones electrocardiográficas de los pacientes con BAV en la CL se resumen en la **tabla 1** (35). Aparte del BAV, otras manifestaciones de la CL son las siguientes: enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo intraauricular, fibrilación auricular, taquicardia supra-ventricular, disfunción del nódulo sinusal, bloqueo de rama del haz de His y taquicardia y fibrilación ventricular (8, 11, 20, 28, 36-39).

La CL puede manifestarse también en forma de miocarditis aguda, pericarditis, miopericarditis, endocarditis o pancarditis (11, 19, 21, 22, 36, 37). La miocarditis sintomática puede contribuir a producir la disminución reversible de la función cardiaca ventricular izquierda que se observa en algunos pacientes con síntomas atribuibles a un trastorno de la conducción (12). Se ha descrito que la miopericarditis de Lyme puede simular un síndrome coronario agudo (40). La depresión del segmento ST o la inversión de la onda T, sobre todo en las derivaciones inferolaterales, que se dan en un 60% de los pacientes con CL, reflejan una afectación difusa del miocardio y desaparecen por completo con la remisión clínica (10,41). En casos excepcionales, la miopericarditis de Lyme puede manifestarse por elevaciones del segmento ST y un aumento de los biomarcadores cardiacos en sangre periférica (9).

De manera infrecuente, la CL puede asociarse a valvulopatías (36) y causar una insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico (42). Estas formas de presentación no difieren de las causadas por otros agentes infecciosos, y el diagnóstico de la CL se basa en la historia clínica que lleva a la realización de análisis serológicos. Clínicamente, los pacientes pueden referir síntomas como aturdimiento, presíncope/síncope, dificultad respiratoria, palpitaciones y dolor torácico pero también pueden estar totalmente asintomáticos (8, 32, 38). No es infrecuente que los pacientes soliciten asistencia médica en varias ocasiones en servicios de urgencias antes de que se sospeche una CL (39, 43).

FIGURA 1 Progresión electrocardiográfica de un paciente con CL y una forma de presentación inicial con un BAV de alto grado



(A) BAV de alto grado (día 1). (B) BAV de tercer grado con un ritmo de escape de la unión (día 1). (C) Marcapasos transvenoso temporal colocado a través de la vena yugular debido a una inestabilidad hemodinámica (día 1). (D) BAV 2:1 con un QRS conducido estrecho (día 5). (E) BAV de segundo grado tipo I (Wenckebach 4:3 y 3:2; día 7). (F) BAV de primer grado con un intervalo PR de 280 ms (día 10). Modificado con permiso de Fuster *et al.* (33). BAV = bloqueo auriculoventricular; CL = carditis de Lyme.

PRONÓSTICO DE LA CL El pronóstico de la CL diseminada temprana tratada es muy favorable, y en la mayoría de los pacientes a los que se han administrado antibióticos se produce una recuperación completa (10, 18, 44, 45). El BAV de alto grado se resuelve habitualmente en los primeros 10 días de tratamiento antibiótico (límites, 3 a 42 días) y otros trastornos graves de la conducción se resuelven en 6 semanas (8-10, 12, 25, 27, 33, 34, 46). Un marcador de alto riesgo para la progresión al BAV completo es la presencia de un intervalo PR inicial >300 ms en el momento de la presentación inicial (10). La asistolia breve, el ritmo de escape con un complejo QRS ancho y los bloqueos de rama fluctuantes tienen un peor pronóstico (44). Aunque ha habido presentaciones de casos de muerte atribuibles a la CL, la mortalidad es extraordinariamente rara si la forma de presentación es un BAV de alto grado y el paciente es tratado con antibióticos con prontitud (19, 29, 30). Anteriormente se ha descrito una miocarditis fulminante pero se considera un fenómeno poco frecuente (19).

ABORDAJE SISTEMÁTICO DEL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA CL

FUNDAMENTO Los informes publicados sobre la CL consisten principalmente en presentaciones de casos, y solamente hay unos pocos estudios retrospectivos o prospectivos grandes (10, 11, 32). No hay guías basadas en la evidencia definitivas para el diagnóstico y manejo de la CL (**ilustración central**). La progresión de la EL hace que el diagnóstico resulte difícil, y la afectación cardíaca puede ser la primera, y a veces la única, manifestación de la EL.

El tratamiento estándar del BAV de alto grado es el empleo de un marcapasos; sin embargo, el BAV de la CL puede revertir a una conducción normal y generalmente se resuelve con tratamiento antibiótico (25, 33, 34). La implantación de un marcapasos permanente no está indicada para el BAV asociado a la CL dado su carácter transitorio y su resolución sin que sea de prever una recaída (20, 33, 46, 47). Así pues, la identificación de la CL en los pacientes con un BAV de alto grado es imprescindible

TABLA 1 Signos y síntomas, forma de presentación electrocardiográfica, tratamiento y resolución, en los pacientes con CL y una forma de presentación inicial de BAV

	Frecuencia descrita, %
Signos y síntomas	
Eritema migratorio	50,0
Fiebre	28,4
Fatiga/malestar	39,8
Forma de presentación electrocardiográfica	
Bloqueo auriculoventricular de tercer grado	77,3
Bloqueo auriculoventricular de segundo grado	33,0
Asistolia/pausas sinusales	12,5
Tratamiento	
Antibióticos	93,2
Marcapasos	44,3
Transitorio	71,8
Permanente	17,9
Transitorio y permanente	10,3
Resolución	
Bloqueo auriculoventricular resuelto	94,3
Modificado de Besant <i>et al.</i> (35).	
BAV = bloqueo auriculoventricular; CL = carditis de Lyme.	

para evitar el riesgo inherente a la implantación de un marcapasos, incluidas las infecciones y complicaciones periintervención, el desalojo del electrodo, etc. (48). Además, dadas las características demográficas de edad juvenil de los pacientes con CL, la implantación innecesaria de un marcapasos conduciría a toda una vida posterior con múltiples cambios del generador, secuelas psicológicas y físicas y la carga de unos costes acumulativos de la asistencia sanitaria asociada a todo ello (43).

Presentamos un algoritmo sistemático para el diagnóstico y manejo de la CL, teniendo en cuenta lo siguiente: 1) la ya mencionada prevalencia creciente de la EL y las regiones geográficas cada vez más amplias en las que hay riesgo de infección por *Borrelia*; 2) los retrasos documentados en la obtención del diagnóstico correcto de CL; 3) las consecuencias para evitar la implantación innecesaria de marcapasos en pacientes jóvenes; y 4) la ausencia de guías formales para abordar la CL.

DIAGNÓSTICO DE LA CL Diagnóstico del BAV de alto grado en la CL Dado que el BAV se da en un 90% de los casos de CL y puesto que el diagnóstico de un BAV de alto grado tiene consecuencias importantes para el manejo de los pacientes, los siguientes comentarios se centran principalmente en el BAV de alto grado en la CL. Se presenta un diagrama de flujo que resume nuestro algoritmo para el abordaje sistemático del diagnóstico y tratamiento de la CL en la **figura 2** (49). La puntuación del índice de sospecha de carditis de Lyme (SILC) (**tabla 2**) es una nueva escala de riesgo que evalúa la probabilidad de que el BAV de alto grado de un paciente sea causado por la CL

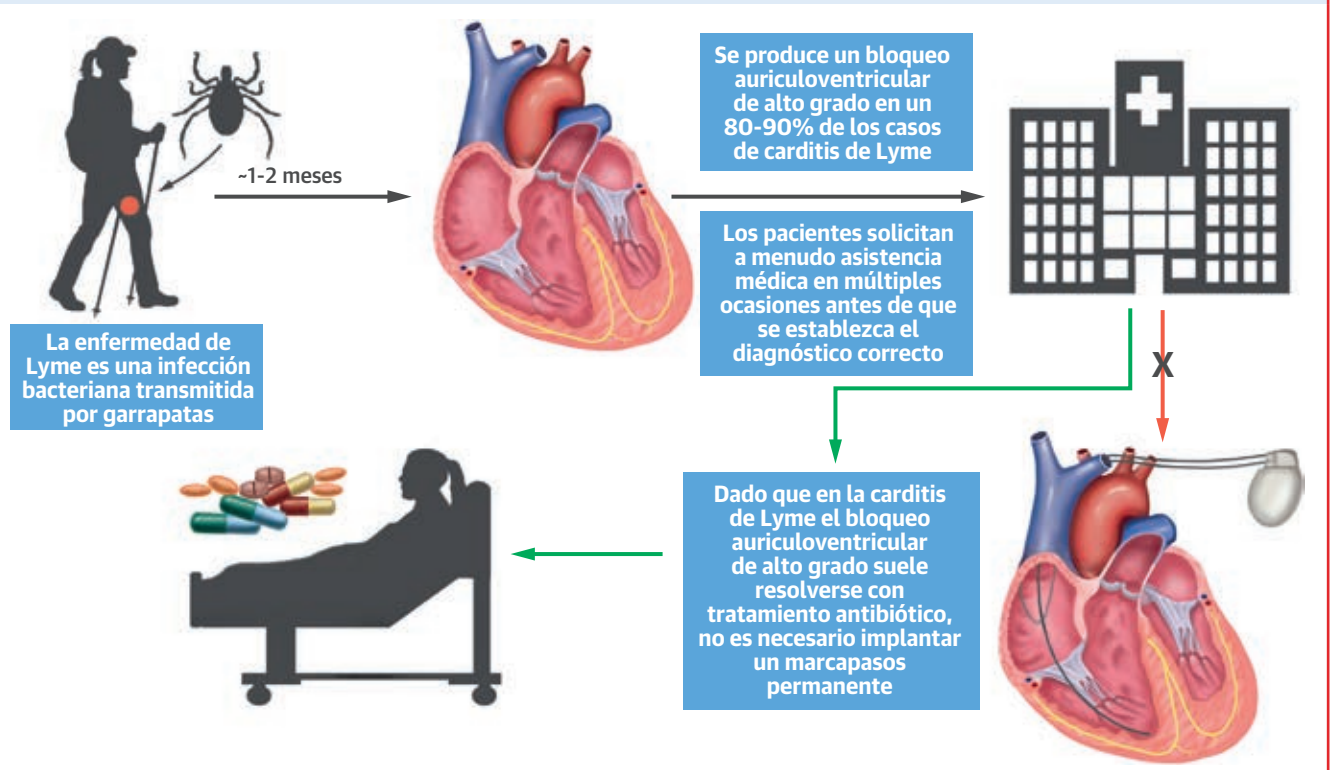
mediante la asignación de una ponderación a cada factor de riesgo, y cuya suma total permite clasificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo (0 a 2), intermedio (3 a 6) o alto (7 a 12) (35).

Las variables incluidas en la puntuación del SILC pueden recordarse en inglés con la regla mnemotécnica “CO-STAR”: síntomas Constitucionales, actividades en el exterior (*Outdoor*)/área endémica, Sexo, picadura de garrapata (*Tick*), edad (*Age*) y erupción (*Rash*) (**tabla 2**) (35). La edad <50 años y los antecedentes de una picadura de garrapata se asocian a la CL (8, 43, 50). A pesar de que la prevalencia de la EL es aproximadamente igual en ambos sexos, en la CL hay un predominio intenso del sexo masculino de 3:1 (10, 18, 30, 44, 51). Las actividades en el exterior y la presencia en áreas endémicas son factores de riesgo para la CL. La distribución geográfica de la EL en los Estados Unidos afecta principalmente a 3 áreas: el Nordeste (por ejemplo, de Maine a Virginia), la parte superior del Medio Oeste (Michigan, Wisconsin y Minnesota) y el Noroeste (por ejemplo, Norte de California y Oregon) (51). En Canadá, *I. scapularis* está expandiendo su ámbito de presencia de Manitoba a Nueva Escocia, y las espiroquetas de la EL están invadiendo poblaciones de garrapatas de reciente instauración. La EL es también endémica en ciertas partes de Europa, China y Japón (36). Los síntomas constitucionales consisten en fiebre, malestar, artralgia y disnea (43, 52). Aunque el eritema migratorio está presente en un 70% a 80% de los casos de EL (50), la erupción patognomónica es menos frecuente en la CL (40%) (8). Un estudio de validación preliminar, en el que se aplicó la herramienta de estratificación del riesgo SILC retrospectivamente a 88 casos de CL, mostró una sensibilidad del 93,2% (35).

La aplicación de esta herramienta de estratificación del riesgo será útil para facilitar la identificación temprana de la CL en los pacientes con un BAV de alto grado. En los pacientes considerados de bajo riesgo según la puntuación SILC, la recomendación consiste en aplicar el tratamiento estándar del BAV de alto grado (marcapasos); en los pacientes de riesgo intermedio o alto, deben realizarse análisis serológicos para confirmar la EL al tiempo que se inicia la administración de un tratamiento intravenoso (i.v.) empírico. Naturalmente, si se produce una bradicardia sintomática, se recomienda el marcapasos transitorio (1, 12, 20, 32, 46). Recomendamos el empleo de una estrategia de marcapasos transitoria ± permanente, que permite una pronta deambulacion de los pacientes (53).

Pruebas serológicas para la EL: una breve revisión El método habitual en 2 pasos incorpora un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) como prueba de detección inicial de anticuerpos IgM e IgG; seguido de una confirmación con un ensayo de inmunoelectrotransferencia (*Western blot*) en los casos de resultado positivo o

ILUSTRACIÓN CENTRAL Diagnóstico y tratamiento de la carditis de Lyme



Yeung, C. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(6):717-26.

La enfermedad de Lyme, una infección bacteriana transmitida por garrapatas, puede tener manifestaciones cardíacas. El bloqueo auriculoventricular de alto grado es la forma de presentación más frecuente de la carditis de Lyme (CL) y suele resolverse con tratamiento antibiótico. La identificación y el tratamiento de la CL evitarán la implantación innecesaria de marcapasos permanentes en individuos jóvenes y, por lo demás, sanos.

límitrofe (54). Una respuesta inmunitaria tardía puede conducir a un resultado falso negativo en el primer análisis de detección de anticuerpos, de manera similar a lo que ocurre con el eritema migratorio que suele preceder a la aparición de anticuerpos detectables (2).

En general, la sensibilidad y especificidad de la serología de Lyme se ven limitadas por la elevada variabilidad del antígeno de *Borrelia* y las diferencias significativas entre las distintas cepas regionales de *Borrelia* (55). Sin embargo, en el contexto de las manifestaciones extracutáneas de la EL, como las cardíacas, la sensibilidad es muy buena (del 87% al 100%) (56). Es de destacar que las respuestas de IgM e IgG frente a *Borrelia* pueden persistir durante 10 a 20 años, y por consiguiente, los resultados serológicos positivos pueden indicar una exposición previa en vez de una infección activa, como causa de unas manifestaciones cardíacas a largo plazo (57).

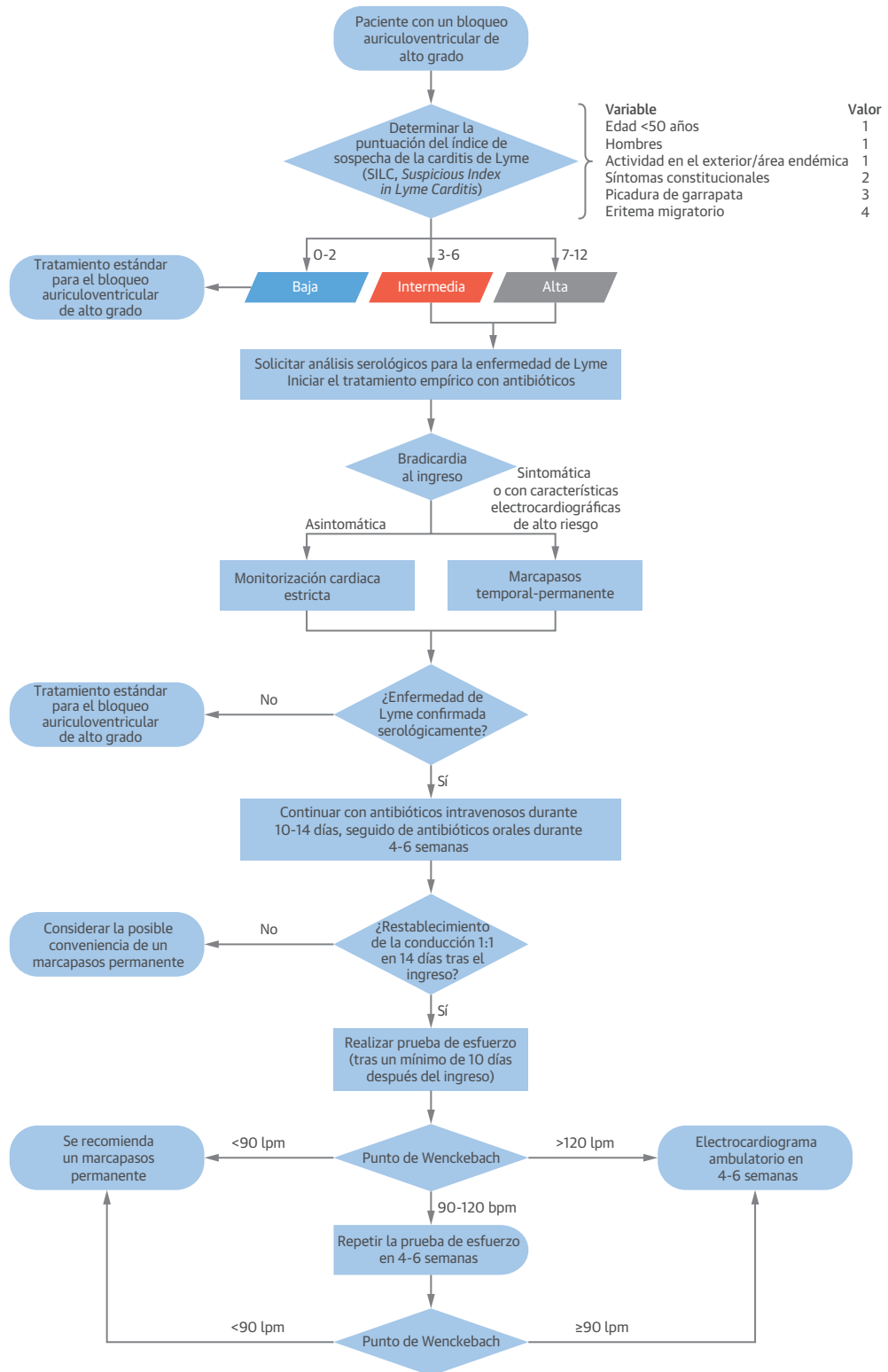
Otras pruebas diagnósticas Aunque los signos observados en las exploraciones de diagnóstico por la imagen no son específicas para la EL, sí son útiles para confirmar el diagnóstico y establecer el pronóstico. En los casos en los

que la CL puede simular un síndrome coronario agudo con las alteraciones electrocardiográficas antes mencionadas y una elevación de los biomarcadores cardíacos, la ecocardiografía muestra una hipocinesia ventricular difusa más que anomalías focales de la motilidad parietal que cabría prever en un síndrome coronario agudo (40, 58). La cardiorresonancia magnética puede mostrar un edema de la pared que corresponde a procesos inflamatorios miocárdicos o irritación inducida por pericarditis (41, 55, 58).

TRATAMIENTO DE LA CL Tratamiento antibiótico para la CL

Aunque la CL puede resolverse espontáneamente, el tratamiento antibiótico acorta la duración de la enfermedad y previene nuevas complicaciones (1, 10, 16). En los pacientes con una puntuación SILC intermedia o alta, en el contexto de un BAV de alto grado, o en los pacientes con otros síntomas cardíacos en los que se sospecha una CL, debe administrarse un tratamiento antibiótico i.v. empírico de forma inmediata, mientras se realiza el estudio citológico de la enfermedad de Lyme (1). La EL confirmada serológicamente debe tratarse con antibióticos i.v. durante 10 a 14 días (se considera que la ceftriaxona

FIGURA 2 Abordaje sistemático del diagnóstico y el tratamiento de la CL y el BAV de alto grado



Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Puntuación SILC

Síntomas constitucionales*	2
Actividad en el exterior/área endémica	1
Sexo: varones	1
Picadura de garrapata	3
Edad <50 años	1
Erupción: eritema migratorio	4

La puntuación del índice de sospecha de carditis de Lyme (SILC, *Suspicious Index in Lyme Carditis*) evalúa la probabilidad de que el bloqueo auriculoventricular de alto grado de un paciente sea causado por una carditis de Lyme. Las variables incluidas en la puntuación del SILC pueden recordarse en inglés con la regla mnemotécnica "CO-STAR". La suma total de la puntuación indica un grado de sospecha de carditis de Lyme bajo (0 a 2), intermedio (3 a 6) o alto (7 a 12). * Fiebre, malestar, artralgia y disnea.

es el tratamiento de primera línea), seguido de antibióticos orales (doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima axetilo) durante 4 a 6 semanas (36, 54). Las pautas de tratamiento antibiótico para la CL se resumen en la **tabla 3**.

El BAV de alto grado suele resolverse de una forma escalonada, pasando de un bloqueo de tercer grado a un bloqueo de Wenckebach de segundo grado y luego a un bloqueo de primer grado, para evolucionar luego a una reducción del intervalo PR hasta llegar a la normalidad, generalmente en un plazo de 1 a 2 semanas de tratamiento antibiótico (8, 12, 46).

Marcapasos y seguimiento del BAV de alto grado en la CL. La forma de abordar la bradicardia presente al ingreso depende de si es o no sintomática. En la bradicardia asintomática, es crucial el empleo de una monitorización cardíaca, ya que los pacientes pueden evolucionar rápidamente de un BAV de primer grado a un BAV completo o una asistolia (1, 8, 18, 21). En los casos de bradicardia sintomática o bradicardia con signos electrocardiográficos de alto riesgo (como el bloqueo de rama alternante) (31) debe utilizarse un marcapasos temporal, con el empleo de un electrodo de marcapasos transvenoso estándar o un marcapasos transvenoso temporal-permanente modificado (1, 12, 20, 32, 46). En el marcapasos transvenoso temporal-transitorio modificado, se utiliza un electrodo de fijación activo que se conecta a un generador de marcapasos permanente reesterilizado, fijado con cinta en la piel del paciente y se emplea un dispositivo temporal externo, que permite una deambulación temprana (31, 47, 53). En

TABLA 3 Tratamiento con antibióticos i.v. u orales para la CL en pacientes adultos

Antibiótico	Dosis	Duración	
		Forma de presentación grave	Forma de presentación leve
Intravenoso			
Ceftriaxona	2 g por vía intravenosa una vez al día	10-14 días (hasta los 28 días)	—
Oral			
Doxiciclina	100 mg por vía oral dos veces al día	Después de tratamiento intravenoso, 4-6 semanas	14-21 días
Amoxicilina	500 mg por vía oral 3 veces al día		
Cefuroxima axetilo	500 mg por vía oral dos veces al día		

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la forma de presentación. Las formas de presentación graves de la carditis de Lyme incluyen el bloqueo auriculoventricular de alto grado, o incluso el bloqueo auriculoventricular de primer grado con un intervalo PR ≥ 300 ms. Las formas de presentación leves de la carditis de Lyme incluyen el bloqueo auriculoventricular de primer grado con un intervalo PR ≥ 300 ms.
i.v. = por vía intravenosa; CL = carditis de Lyme.

hasta una tercera parte de los pacientes con CL puede ser necesario un marcapasos temporal (12, 33, 43).

Si no se restablece una conducción AV 1:1 en un plazo de 14 días tras el ingreso, se recomienda un marcapasos permanente. En cuanto se ha restablecido la conducción AV 1:1, puede retirarse el marcapasos temporal.

Si la conducción 1:1 se restablece en los 14 días posteriores al ingreso, se recomienda una prueba de esfuerzo previa al alta (no antes de transcurridos 10 días tras el ingreso) con objeto de evaluar la estabilidad de la conducción AV. Si la conducción AV 1:1 se mantiene con >120 latidos/min, el paciente puede ser dado de alta con una pauta de tratamiento antibiótico oral. Si la conducción falla a <90 latidos/min, podría recomendarse un marcapasos permanente (59, 60). Si el punto de Wenckebach (punto en el que el nódulo AV empieza a disminuir) se encuentra entre 90 y 120 latidos/min, es aconsejable repetir las pruebas de esfuerzo en un plazo de 4 a 6 semanas antes de decidir la implantación de un marcapasos permanente. Generalmente, la conducción mejora de manera considerable más allá del punto de Wenckebach, y rara vez está indicado el marcapasos permanente. Deberá programarse un electrocardiograma ambulatorio y un seguimiento clínico a realizar de 4 a 6 semanas después del alta, con objeto de confirmar la ausencia de anomalías del ritmo o de la conducción.

FIGURA 2 (continuación)

La puntuación del índice de sospecha de carditis de Lyme se determina en los pacientes con una forma de presentación de bloqueo auriculoventricular de alto grado. En los pacientes de riesgo intermedio a alto se cursan las pruebas serológicas de la enfermedad de Lyme y se inicia un tratamiento empírico con antibióticos intravenosos. La bradicardia asintomática es objeto de una monitorización cardíaca estricta, mientras que la bradicardia sintomática o las características electrocardiográficas de alto riesgo (como el bloqueo de rama alternado) son indicaciones para el uso de un marcapasos temporal-permanente. Los pacientes con una enfermedad de Lyme confirmada serológicamente continúan con un tratamiento de antibióticos intravenosos durante 10 a 14 días, seguido de 4 a 6 semanas de antibióticos orales. Si se restablece una conducción 1:1 en los 14 días siguientes al ingreso, se evalúa la estabilidad de la conducción AV mediante una prueba de esfuerzo. Modificado de Yeung et al. (49). lpm = latidos por minuto; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

Son necesarios estudios multicéntricos prospectivos grandes, con un seguimiento a largo plazo para validar la puntuación SILC y el abordaje sistemático sugerido.

PERSPECTIVAS FUTURAS

AFECCIÓN CARDIACA EN LA EL CRÓNICA/SÍNDROME DE EL POST-TRATAMIENTO Tal vez la cuestión más polémica y de mayor visibilidad pública en cuanto a la EL sea la existencia, etiología y tratamiento adecuado (si lo hay) de la EL crónica (ELC) y el síndrome de EL post-tratamiento (SELPT) (1, 61). Se propone que la ELC engloba multitud de síntomas persistentes, entre los que se encuentran formas de presentación cardiacas como los retrasos en la conducción eléctrica y la miocardiopatía dilatada (MCD), así como fatiga, disfunción cognitiva, cefaleas, alteración del sueño, formas de presentación neuropsiquiátricas y problemas osteomusculares.

Se ha planteado la hipótesis de que la afectación cardiaca en los casos de ELC/SELPT se debe a un proceso inflamatorio continuado o a una respuesta autoinmunitaria desencadenada por la persistencia de bacterias/antígenos en el tejido cardiaco. Los estudios realizados en macacos *rhesus* han mostrado la presencia muy infrecuente de espiroquetas morfológicamente intactas en el cerebro y el corazón de los animales tratados y una tinción antigénica de probables espiroquetas en cortes de corazón, músculo esquelético y zonas próximas a los nervios periféricos de animales tratados y no tratados (62).

Sin embargo, teniendo en cuenta que no se ha podido identificar ninguna infección activa mediante cultivos ni otras técnicas moleculares sofisticadas en los pacientes, muchos médicos dudan que exista una relación causal entre la EL tratada y los diversos síntomas vagos e inespecíficos descritos posteriormente. Las pruebas serológicas carecen de actividad para el estudio del SELPT ya que se sabe que persisten diversos niveles de anticuerpos IgG e IgM que continúan siendo detectables varios años después de un tratamiento antibiótico adecuado (57). Además, no se ha descrito ninguna cepa de *B. burgdorferi* que sea resistente a los antibióticos recomendados (63). En consecuencia, las guías de práctica clínica de numerosas sociedades médicas de Norteamérica y Europa desaconsejan el diagnóstico de ELC y recomiendan no tratar a los pacientes con tandas de antibióticos prolongadas y repetidas, que en ensayos controlados y aleatorizados no se ha observado que aporten un efecto beneficioso sostenido (64, 65).

Además, existe también una controversia respecto a la posible relación entre la infección por *Borrelia* y la aparición de una MCD (20). La correlación entre el aumento de los anticuerpos contra *Borrelia* en los pacientes y la MCD fue sugerida inicialmente por Stanek *et al.* (66, 67), pero no se confirmó en estudios posteriores (44, 68, 69). Aunque en algunas investigaciones basadas en el empleo de la

reacción en cadena de polimerasa se observó una prevalencia genómica de *B. burgdorferi* significativamente superior en pacientes con un diagnóstico reciente de MCD en comparación con los controles (23, 70), la función ventricular izquierda no mejoró con el tratamiento antibiótico en los pacientes que presentaban resultados positivos para el genoma de *Borrelia* (23).

VACUNACIÓN En la actualidad no hay ninguna vacuna preventiva para la EL. Dos vacunas basadas en OspA, LYMErix (SmithKline Beecham, Brentford, Reino Unido) e ImuLyme (Pasteur Mérieux-Connaught, Lyon, Francia), han resultado eficaces en ensayos clínicos, y una vacuna de OspA multivalente (Baxter Bioscience, Deerfield, Illinois, Estados Unidos) se ha estudiado en ensayos clínicos de fase I/II (71-73). En los Estados Unidos, LYMErix (SmithKline Beecham, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos) mostró una efectividad del 80% y se autorizó su uso comercial entre 1998 y 2002 (74). Sin embargo, el fabricante retiró voluntariamente la vacuna cuando hubo una amplia cobertura mediática, litigios en marcha y una reducción de las ventas (a pesar de la autorización unánime por parte de la *Food and Drug Administration* y los estudios que indicaban que la vacuna constituía una intervención de salud pública con una relación coste-efectividad favorable) (74, 75).

La alta variabilidad de las proteínas antigénicas de *Borrelia* implica que una nueva vacuna puede requerir una combinación de varios antígenos o múltiples epítomos basados en proteínas transportadas por el vector o varias proteínas de la membrana externa para ser eficaz. Muchos estudios se han centrado en subunidades antigénicas como OspA, OspB, OspC, DbpA y Bbk32 (36). La aplicación de las técnicas ómicas y del análisis bioinformático al desarrollo de las vacunas constituye un camino prometedor para la identificación de dianas de las vacunas contra *Borrelia* de mayor poder antigénico (76).

CONCLUSIONES

La CL es una manifestación temprana de la EL que tiene un pronóstico muy favorable con un tratamiento antibiótico apropiado. Un abordaje sistemático del diagnóstico y el tratamiento de la CL facilitará la identificación de la CL en pacientes con un BAV de alto grado y ello evitará la implantación innecesaria de marcapasos permanentes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Adrian Baranchuk, Department of Cardiology, Kingston General Hospital, Queen's University, 76 Stuart Street, Kingston, Ontario K7L 2V7, Canadá. Correo electrónico: Adrian.Baranchuk@kingstonhsc.ca. Twitter: @adribaran, @yeung2020.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-134.
2. Shapiro ED, Wormser GP. Lyme disease in 2018: what is new (and what is not). *JAMA* 2018;320:635-6.
3. Rosenberg R, Lindsey NP, Fischer M, et al. Vital signs: trends in reported vectorborne disease cases - United States and Territories, 2004-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:496-501.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease: Data and Surveillance. Available at: <https://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html>. Accessed September 4, 2018.
5. Hinckley AF, Connally NP, Meek JI, et al. Lyme disease testing by large commercial laboratories in the United States. *Clin Infect Dis* 2014;59: 676-81.
6. Public Health Agency of Canada. Surveillance of Lyme disease. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/lyme-disease/surveillance-lyme-disease.html>. Accessed September 3, 2018.
7. Ripoche M, Gasmis S, Adam-Poupart A, et al. Passive tick surveillance provides an accurate early signal of emerging Lyme disease risk and human cases in southern Canada. *J Med Entomol* 2018;55: 1016-26.
8. Krause PJ, Bockenstedt LK. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. *Circulation* 2013;127:e451-4.
9. Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. *Am Heart J* 1991;122:1449-55.
10. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:8-16.
11. van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:81-4.
12. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110:339-45.
13. Woolf PK, Lorsung EM, Edwards KS, et al. Electrocardiographic findings in children with Lyme disease. *Pediatr Emerg Care* 1991;7: 334-6.
14. Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, et al. Cardiac tropism of *Borrelia burgdorferi*: an autopsy study of sudden cardiac death associated with Lyme carditis. *Am J Pathol* 2016;186:1195-205.
15. Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, Narayan K, Barthold SW, Pachner AR. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lab Invest* 2004;84:1439-50.
16. Haddad FA, Nadelman RB. Lyme disease and the heart. *Front Biosci* 2003;8:s769-82.
17. Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trends Microbiol* 2007;15:350-4.
18. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:115-25.
19. Yoon EC, Vail E, Kleinman G, et al. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:317-21.
20. Robinson ML, Kobayashi T, Higgins Y, Calkins H, Melia MT. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:255-68.
21. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285-96.
22. Manzoor K, Aftab W, Choksi S, Khan IA. Lyme carditis: sequential electrocardiographic changes in response to antibiotic therapy. *Int J Cardiol* 2009;137:167-71.
23. Kubanek M, Sramko M, Berenova D, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:588-96.
24. Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, et al. Evidence of *Borrelia* autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. *J Clin Microbiol* 2005;43:850-6.
25. Sharma AK, Almaddah N, Chaudhry K, Ganatra S, Chaudhry GM, Silver J. Without further delay: Lyme carditis. *Am J Med* 2018;131:384-6.
26. Imai DM, Feng S, Hodzic E, Barthold SW. Dynamics of connective-tissue localization during chronic *Borrelia burgdorferi* infection. *Lab Invest* 2013;93:900-10.
27. van der Linde MR, Crijs HJ, Lie KI. Transient complete AV block in Lyme disease. Electrophysiologic observations. *Chest* 1989;96:219-21.
28. Kostic T, Momcilovic S, Perisic ZD, et al. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol* 2017; 232:24-32.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis - United States, November 2012-July 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62: 993-6.
30. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, et al. Notes from the field: update on Lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:982-3.
31. Khalil S, Padala SK, Hui CM, Steckman DA, Sidhu MS, Torosoff MT. Lyme carditis in the fast lane: from alternating bundle branch block to asystole in 12 hours. *Conn Med* 2015;79:517-20.
32. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with Lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014;59:996-1000.
33. Fuster LS, Gul EE, Baranchuk A. Electrocardiographic progression of acute Lyme disease. *Am J Emerg Med* 2017;35:1040. e5-e6.
34. Fu Md J, Bhatta L. Lyme carditis: early occurrence and prolonged recovery. *J Electrocardiol* 2018;51:516-8.
35. Besant G, Wan D, Yeung C, et al. Suspicious Index in Lyme Carditis (SILC): systematic review and proposed new risk score. *Clin Cardiol* 2018;41: 1611-6.
36. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness-Lyme disease. *Dis Mon* 2018;64:195-212.
37. Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, Hightower AW, Russell H, Broome CV. Lyme disease surveillance in the United States, 1983-1986. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 6:S1435-41.
38. Chaus A, Kazmi FN, Adil A, Pavlovic T, Hertzberg A. Lyme carditis: a case of reversible complete heart block and atrial flutter (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2018;71:A2540.
39. Banga G, Temple J. Sudden cardiac arrest and electrical storm: an unusual presentation of Lyme carditis (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2018;71:A2559.
40. Horowitz HW, Belkin RN. Acute myopericarditis resulting from Lyme disease. *Am Heart J* 1995;130:176-8.
41. Munk PS, Orn S, Larsen AI. Lyme carditis: persistent local delayed enhancement by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2007; 115:e108-10.
42. Koene R, Boulware DR, Kemperman M, et al. Acute heart failure from Lyme carditis. *Circ Heart Fail* 2012;5:e24-6.
43. Wan D, Blakely C, Branscombe P, Suarez-Fuster L, Glover B, Baranchuk A. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. *Am J Cardiol* 2018;121:1102-4.
44. Lelovas P, Dontas I, Bassiakou E, Xanthos T. Cardiac implications of Lyme disease, diagnosis and therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2008;129: 15-21.
45. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics* 2009;123:e835-41.
46. Sangha M, Chu A. Permanent pacemaker avoided in high grade atrioventricular block (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2018;71:A363.
47. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-62.
48. Wan D, Baranchuk A. Lyme carditis and atrioventricular block. *CMAJ* 2018;190:E622.
49. Yeung C, Baranchuk A. Systematic approach to the diagnosis and treatment of Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. *Healthcare (Basel)* 2018;6:E119.
50. Nagi KS, Joshi R, Thakur RK. Cardiac manifestations of Lyme disease: a review. *Can J Cardiol* 1996;12:503-6.
51. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS, Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57:1-9.
52. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685-98.
53. Wang C, Chacko S, Abdollah H, Baranchuk A. Treating Lyme carditis high-degree AV block using a temporary-permanent pacemaker. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018:e12599.

54. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461-73.
55. Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis-diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:202-8.
56. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schriefer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1169-77.
57. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Rut-hazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001;33: 780-5.
58. Maher B, Murday D, Harden SP. Cardiac MRI of Lyme disease myocarditis. *Heart* 2012;98:264.
59. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315-21.
60. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:358-65.
61. Feder HM Jr., Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422-30.
62. Crossland NA, Alvarez X, Embers ME. Late disseminated Lyme disease: associated pathology and spirochete persistence posttreatment in rhesus macaques. *Am J Pathol* 2018;188:672-82.
63. Hunfeld K-P, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Kraicz P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1294-301.
64. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:325-40.
65. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
66. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1990;322:249-52.
67. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. *Borrelia burgdorferi* as an etiologic agent in chronic heart failure? *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:85-7.
68. Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76:97-100.
69. Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1998;128:346-53.
70. Palecek T, Kuchynka P, Hulinska D, et al. Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2010;199:139-43.
71. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al., Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. *N Engl J Med* 1998;339:216-22.
72. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al., Lyme Disease Vaccine Study Group. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998;339: 209-15.
73. Wressnigg N, Pollabauer EM, Aichinger G, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:680-9.
74. Plotkin SA. Correcting a public health fiasco: the need for a new vaccine against Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 3:s271-5.
75. Meltzer MI, Dennis DT, Orloski KA. The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease. *Emerg Infect Dis* 1999;5:321-8.
76. Bencurova E, Gupta SK, Oskoueian E, Bhide M, Dandekar T. Omics and bioinformatics applied to vaccine development against *Borrelia*. *Mol Omics* 2018;14:330-40.

PALABRAS CLAVE bloqueo auriculoventricular, *Borrelia*, carditis de Lyme, enfermedad de Lyme

COMENTARIO EDITORIAL

La carditis de Lyme. Una bomba de tiempo que debemos reconocer

Iván José Mendoza Mújica,^a Iván José Mendoza Britto,^b Karina González Carta^c

La Enfermedad de Lyme (EL) es una enfermedad infecciosa causada por bacterias espiroquetas de la misma familia del *Treponema pallidum* causante de la sífilis, pero de un género diferente la *Borrelia*. Esta bacteria presenta flagelos que le permiten un movimiento giratorio y le ayudan a desplazarse hacia adelante. Son gérmenes gram-negativos de naturaleza anaerobia. La más importante es la *B. burgdorferi*, pero la EL también es causada por la *B. garinii*, *B. spielmanii* y *B. afzelii* (1-3). La enfermedad es transmitida por la picadura de las garrapatas o más frecuente de sus ninfas. Un artrópodo hematófago, que incluso se ha mencionado, puede ser más peligroso para el mundo que el Zika y el Ébola. La EL es una zoonosis, ya que se transmite de forma natural al ser humano desde los animales que actúan como reservorio de las espiroquetas, principalmente roedores, aves y reptiles (1-4). Aunque la EL es conocida desde hace muchos años, la palabra Lyme proviene de un pueblo de Connecticut, Estados Unidos, donde se describió la enfermedad con más detalles (1-5). La EL ha sido denominada al igual que la sífilis “la gran imitadora” por el amplio número de síntomas que pueden producir, afectando múltiples órganos y sistemas. Se han descrito tres etapas o estadios: localizada, temprana, diseminada temprana y diseminada tardía (1-5).

Entre un 50 y un 80% de los pacientes con EL desarrollan una manifestación en la piel denominada eritema migrans o migratorio. Es una erupción en forma de círculos, diana, y en ocasiones como ojo de buey. Comienza con una lesión roja generalmente en el sitio de picadura de la garrapata, luego se desplaza y aparece como un anillo rojo rodeando un área central pálida con un centro rojo. Otras veces la lesión expansiva conserva por igual su color rojo intenso. El eritema aparece después de un período de incubación de 3 a 30 días. Puede manifestarse luego en cualquier sitio. En un 10 a 20% se presenta en lesiones múltiples. Su resolución es espontánea (1-5).

Las manifestaciones de la etapa diseminada temprana incluyen la Carditis de Lyme (CL), afecciones de la piel, sis-

tema nervioso y sistema músculo-esquelético (1-5). Lo fundamental de esta fase es la CL, y su manifestación más frecuente el Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de alto grado. Este es el tema del excelente y exhaustivo trabajo de revisión publicado en este número de los autores Yeung y Baranchuk, que viene a llenar un vacío de información por la falta de guías específicas y el escaso número de trabajos prospectivos diferente a los casos clínicos (2). Este es también el objetivo de este editorial.

En el trabajo antes mencionado se propone un algoritmo sistemático para el diagnóstico y manejo de la CL, basado en 5 aspectos fundamentales:

EPIDEMIOLOGIA La EL se encuentra repartida por todo el mundo, siguiendo un patrón de zona endémica paralela a la distribución de las garrapatas (2-4). La EL predomina en el hemisferio norte, donde se dan las condiciones climáticas adecuadas, particularmente en primavera, verano y comienzo del otoño. El cambio climático ha sido considerado como una bomba de tiempo para la EL, estimándose que por el incremento de 2°C de temperatura aumentara la incidencia de EL un 20% en las próximas décadas, con las implicaciones que esto tiene, y la importancia para el equipo de salud y la población. La EL es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente, en los Estados Unidos de Norte América, con una incidencia de casos confirmados de 8.1/100,000 habitantes. A pesar de que es de denuncia obligatoria existe un subregistro, estimándose en 300.000 casos anuales (2-4). Igualmente en Canadá se ha incrementado dramáticamente la incidencia por los cambios climáticos y el incremento de garrapatas transportadas por aves en la parte sur de ese país. En varios países de Europa la EL es endémica, con una prevalencia de un 4%, aunque entre un 5 y un 27% de la población muestra evidencias serológicas de infección por *Borrelia* con una incidencia en Austria y Eslovenia de 120 a 130 casos por cada 100,000 habitantes (2-4). En España no es una enfermedad de denuncia obligatoria por lo que se estima que la incidencia reportada de 0.25/100,000 habitantes es un subregistro. Es

^aChair Tropical Cardiology, Venezuelan Central University; ^bAssociate Director, Cardiology Section, Jackson Memorial, Miami Florida; ^cDepartment of Cardiovascular Medicine, Divisions of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN

más frecuente en la mitad norte de la península Ibérica (6). En México se ha reportado en 3,4% las serologías positivas para la *Borrelia* en el Distrito Federal y 6,2% en la zona norte (7). En América Latina no hay estudios de incidencia, con reportes aislados de casos en Colombia, Brasil, Chile y Venezuela (8,9).

La incidencia de la afectación cardíaca es del 0,3 a 4%. De los casos con Carditis de Lyme el 80 a 90% presentan BAV.

DIAGNOSTICO El retardo documentado en el diagnóstico apropiado de CL. Las fallas en el diagnóstico son frecuentes con sus implicaciones (2).

DIAGNOSTICO BAV La importancia del diagnóstico en pacientes con bloqueo AV de alto grado tomando en consideración que el 90% de los pacientes con CL tienen este trastorno de conducción y que en la mayoría de los casos el bloqueo AV es transitorio y mejora rápidamente con antibióticos sin ameritar marcapaso definitivo (2,10). Un aporte del trabajo de Yeung y Baranchuk es la recomendación de un índice: "Suspicious Index in Lyme Carditis" (SILC) con una puntuación que permite evaluar la posibilidad de que un BAV sea causado por una CL. Esto permite la clasificación en bajo riesgo (0 a 2 puntos), riesgo intermedio (3 a 6 puntos), o alto riesgo (7-12 puntos).

Las variables consideradas en el índice son: (a) síntomas constitucionales: (fiebre, malestar, artralgia y disnea esta se cuantifican en (2 puntos); (b) actividades al aire libre/área endémica (1 punto); (c) sexo masculino (1 punto); (d) picadura de garrapata (3 puntos); (e) edad < 50 años (1 punto); (f) eritema migrans (4 puntos). La implementación de esta estratificación de riesgo puede facilitar el diagnóstico rápido de CL en pacientes con BAV de alto grado. Para los pacientes con BAV y bajo riesgo en el índice o escala de SILC la recomendación es proceder con el manejo estándar para los BAV que es el marcapaso definitivo. Para los pacientes con riesgo intermedio o alto confirmar con unas pruebas serológicas mientras se administra tratamiento antibiótico intravenoso empírico. Por supuesto, Yeung y Baranchuk recomiendan usar la estrategia de estimulación con un marcapaso temporal o estrategia temporal-permanente si se presenta bradicardia sintomática (2).

Se enfatiza que el BAV en la CL generalmente no va a requerir un marcapaso definitivo en la mayoría de los casos ya que se resuelve espontáneamente o con antibióticos en el 94% de los casos. Con esto se evita la implantación de un marcapaso definitivo que no era necesario (2,10).

Manejo de la bradicardia ¿Cómo manejar la bradicardia en la CL? Si es asintomático es fundamental la monitorización cardíaca porque el paciente puede presentar un progreso rápido desde BAV de primer grado a asistolia. Si por el contrario la bradicardia es sintomática o si es asin-

tomática con alteraciones de alto riesgo como son un bloqueo de rama alternante, intervalo PR de más de 300 mseg, o asistolia breve debe tratarse con marcapasos temporal o la técnica temporal-permanente. Debemos estar conscientes de que hasta 1/3 de los pacientes con CL pueden requerir un marcapasos temporal. Si la conducción AV 1:1 no se restablece a los 14 días, entonces se recomienda un marcapasos definitivo. Si se restablece la conducción 1:1 en ese lapso entonces el marcapasos temporal puede ser retirado. Otra recomendación es realizar una prueba de esfuerzo, (no antes de los 10 días de la admisión) para valorar la estabilidad de la conducción AV. Si la conducción es 1:1 a la frecuencia de 120, se da de alta al paciente con tratamiento antibiótico que se pasa de intravenoso a oral. Si por el contrario aparece un bloqueo a frecuencia menor a 90 por minuto durante la prueba de esfuerzo, entonces se recomienda un marcapasos definitivo. Si el punto de Wenckebach aparece entre las frecuencias sinusales de 90 a 120 latidos por minuto, se repite la prueba en 4 a 6 semanas para decidir la implantación de un marcapasos definitivo (2).

AUSENCIA DE GUIAS La ausencia de guías sobre la EL y la CL es un aspecto en el que la revisión de Yeung y Baranchuk viene a llenar un vacío. Es indudable que se necesitan estudios grandes multicéntricos prospectivos que validen la escala o índice de SILC y aporten información adicional (2).

Otros aspectos revisados que ameritan investigación adicional son la afectación cardíaca en la EL crónica o pos-tratamiento, su relación con arritmias, cardiomiopatía dilatada, y muy infrecuentemente enfermedad valvular cardíaca, utilidad de antibióticos en esta fase, el desarrollo de vacuna (2,7,8,10).

También los autores revisan la fisiopatología de la CL señalando la importancia de la invasión miocárdica por la *Borrelia*, y la respuesta inmunológica que produce una respuesta inflamatoria exagerada. La predilección por la afectación del nodo AV. La presencia de afectación del nodo sinusal, aurículas favoreciendo bradicardia sinusal, bloqueo intra-auricular, fibrilación auricular y excepcionalmente bloqueos de rama, arritmia ventricular, fibrilación ventricular y muerte súbita. También alteraciones electrocardiográficas predominantemente en el segmento ST tipo depresión y onda T invertida especialmente en derivaciones inferiores y laterales, que se han reportado en 60% de los casos (2,10). Según esto sería conveniente realizar un ECG de reposo a todo paciente con EL, y particularmente si se sospecha de CL.

CONCLUSIÓN

En conclusión la Enfermedad de Lyme es una enfermedad infecciosa producida por una bacteria de la familia

espiroqueta, género *Borrelia*, transmitida por la picadura de una garrapata. Su incidencia ha aumentado dramáticamente en el mundo y por su expansión ha sido considerada como una bomba de tiempo a punto de explotar que el equipo médico y la población deben reconocer. La Carditis de Lyme es una complicación precoz cuya manifestación más frecuente es el BAV de alto grado

transitorio y generalmente con un pronóstico benigno, particularmente cuando se diagnostica rápidamente y se administra un tratamiento antibiótico que provoca una respuesta rápida y favorable, con lo que se hace no necesario la implantación de un marcapaso definitivo en la mayoría de los casos. Excepcionalmente la evolución puede ser letal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(9):1089-1134.
2. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(6):717-726.
3. Lyme Disease: Data and Surveillance. 2019; <https://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html>. Accessed March 15, 2019.
4. Dumic I, Severnini E. "Ticking Bomb": The Impact of Climate Change on the Incidence of Lyme Disease. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2018;2018:5719081.
5. García M SC, Salas J, Ocampo J. Enfermedad de Lyme: Actualizaciones. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:84-95.
6. Bonet Alavés E, Guerrero Espejo A, Cuenca Torres M, Gimeno F. *Incidencia de la enfermedad de Lyme en España*. Vol 1472016.
7. Sánchez-Vázquez DR, Márquez MF, Baranchuk A. Afeción cardíaca de la enfermedad de Lyme: ¿Por qué México debe de prestar atención a este tema? *Archivos de Cardiología de México*. 2018;88(3):167-170.
8. Robles A, Fong J, Cervantes J. [Borrelia Infection in Latin America]. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 2018;70(4):158-163.
9. Arocha F AA, Valbuena M. Detección de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* en una muestra poblacional del estado Zulia. *Invest Clin* 1994;2:91-102.
10. Steere A, Batsford W, Weinberg M, et al. Lyme Carditis: Cardiac Abnormalities of Lyme Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1980;93(1_Part_1):8-16.

Fibrilación auricular y función cognitiva



Revisión JACC Tema de la semana

Hans-Christoph Diener, MD, PhD,^a Robert G. Hart, MD,^b Peter J. Koudstaal, MD,^c Deirdre A. Lane, PhD,^d Gregory Y.H. Lip, MD^{d,e}

RESUMEN

Hay numerosos factores de riesgo vascular y enfermedades vasculares que contribuyen al deterioro cognitivo y la demencia. Múltiples estudios y registros han mostrado una asociación entre la fibrilación auricular (FA) y el deterioro cognitivo, la pérdida de capacidad cognitiva y la demencia. Esto se da en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer. Entre los mecanismos multifactoriales que se supone que intervienen en ello se encuentran el ictus isquémico, los microinfartos cerebrales manifiestos y silentes, la hemorragia cerebral y la reducción del flujo sanguíneo cerebral. Diversos estudios observacionales retrospectivos y prospectivos respaldan que la anticoagulación en pacientes con FA puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Esto se ha observado tanto con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina) como con anticoagulantes orales directos. Sin embargo, continúa sin establecerse si la anticoagulación reduce el deterioro cognitivo y la demencia en pacientes con FA en ensayos clínicos aleatorizados. (J Am Coll Cardiol 2019;73:612-9) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

Del ^aDepartment of Neurology, University Hospital Essen and University Duisburg-Essen, Alemania; ^bPopulation Health Research Institute/McMaster University, Vascular and Stroke Research Institute, Hamilton, Ontario, Canadá; ^cDepartment of Neurology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; ^dLiverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido; y la ^eAalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca. El Dr. Diener ha recibido honorarios por su participación en ensayos clínicos, consejos asesores o presentaciones orales de Abbott, Achelios, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Knoll, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Medtronic, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Portola, Sanofi, Schering Plough, Servier, Solvay, St. Jude, Syngis, Talecris, Thrombogenics, WebMD Global y Wyeth; ha recibido apoyo económico para proyectos de investigación de AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi, Syngis y Talecris; su centro de trabajo, el Department of Neurology at the University of Duisburg-Essen, ha recibido subvenciones de investigación del Consejo de Investigación de Alemania, el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania, la Unión Europea, los National Institutes of Health, la Bertelsmann Foundation y la Heinz-Nixdorf Foundation; en el último año ha sido editor de Neurology International Open, Aktuelle Neurologie y Arzneimitteltherapie, coeditor de Cephalalgia, y ha formado parte del consejo editorial de Lancet Neurology, Current Neurology and Neuroscience Reports, European Neurology, y Cerebrovascular Disorders; ha sido presidente del Comité de Guías Terapéuticas de la Sociedad Alemana de Neurología y ha participado en la elaboración de las guías de la EHRA y la ESC para el tratamiento de la FA; y no tiene intereses en la propiedad ni posee acciones de ninguna empresa. El Dr. Hart ha recibido apoyo para investigación y estipendios para investigación respecto a rivaroxabán, y honorarios por la participación en consejos asesores de Bayer AG. El Dr. Koudstaal ha recibido pagos por derechos de autor por el tratado de Neurología, Bohn Stafleu, & Van Loghum; no ha recibido honorarios personales por la participación en ensayos clínicos; como presidente del European Atrial Fibrillation Trial; ha recibido subvenciones de Investigación de la Dutch Heart Foundation, Bayer y Boehringer Ingelheim; su centro de trabajo el Department of Neurology, recibe actualmente subvenciones de investigación de la Dutch Heart Foundation, la Dutch Brain Foundation, el Ministerio de Salud de los Países Bajos, Stryker Neurovascular, Penumbra, Johnson and Johnson y Covidien por el consorcio CONTRAST que coordina varios ensayos clínicos sobre el tratamiento endovascular del ictus agudo; ha sido investigador del estudio Rotterdam durante 25 años, con el apoyo de varias subvenciones no farmacéuticas; y no posee acciones de ninguna empresa farmacéutica. La Dra. Lane ha recibido subvenciones de formación de Bristol-Myers Squibb y Boehringer Ingelheim; ha dictado conferencias para Pfizer; y ha sido consultora de Bristol-Myers Squibb, Bayer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. El Dr. Lip ha sido consultor de Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, Verseeon y Daiichi-Sankyo; y ha dictado conferencias para Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo (no ha recibido ningún pago directo personalmente).



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

Original recibido el 5 de julio de 2018; original revisado recibido el 14 de octubre de 2018, aceptado el 30 de octubre de 2018.

La fibrilación auricular (FA) y la demencia son enfermedades que afectan predominantemente a personas ancianas. La incidencia de la FA y del deterioro cognitivo aumenta con el avance de la edad, y la presencia conjunta de estos 2 trastornos frecuentes podría explicarse por un factor común como la mayor edad. Sin embargo, diversos estudios indican que los factores de riesgo vascular y las enfermedades vasculares no solo contribuyen a producir la demencia vascular, sino también demencias degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (1, 2). Es importante señalar que la FA aumenta el riesgo de ictus en 5 veces, y que el ictus es un factor de riesgo importante y un predictor del deterioro cognitivo y la demencia (3). Así, numerosos estudios han indicado que la presencia de FA podría acelerar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, incluso en pacientes sin un ictus previo.

En esta revisión se presentará una perspectiva general respecto al conocimiento actualmente existente sobre la relación entre FA, deterioro cognitivo y pérdida de capacidad cognitiva y demencia, así como sobre la posible utilidad de la anticoagulación en la prevención de la demencia en pacientes con FA (**Ilustración central**).

¿SE ASOCIA LA FA AL DETERIORO COGNITIVO, LA PÉRDIDA DE CAPACIDAD COGNITIVA Y LA DEMENCIA?

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han investigado la relación entre la FA, la pérdida de capacidad cognitiva y la demencia (**tabla 1**). La base de datos del estudio prospectivo *Intermountain Heart Collaborative Study* evaluó a 37.025 pacientes consecutivos que fueron objeto de un seguimiento durante una media de 5 años para identificar la aparición de FA y de demencia (4). En esta cohorte, 10.161 (27%) pacientes desarrollaron una FA y 1535 (4,1%) presentaron demencia; es importante señalar que la FA mostró una asociación independiente con todos los tipos de demencia, y que el riesgo máximo se observó en el grupo de menor edad (< 70 años). Un análisis *post hoc* de los estudios ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint*) y TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in Angiotensin converting Enzyme inhibitor intolerant subjects with Cardiovascular Disease*) puso de manifiesto que la FA se asociaba a un aumento del riesgo de pérdida de la capacidad cognitiva (*hazard ratio* [HR]: 1,14, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,03 a 1,26), de demencia de nueva aparición (HR: 1,30; IC del 95%: 1,14 a 1,49), de pérdida de la independencia en las actividades de la vida diaria (HR: 1,35; IC del 95%: 1,19 a 1,54) y de ingreso en centros de asistencia crónica (HR: 1,53; IC del 95%: 1,31 a 1,79) (5).

El estudio prospectivo Rotterdam realizó un seguimiento de 6514 participantes sin demencia, entre 1989 y 2010

(6) y observó que la prevalencia de la FA aumentaba el riesgo de demencia (HR: 1,33; IC del 95%: 1,02 a 1,73). En 6196 participantes sin FA durante un total de 79.003 personas-años de seguimiento, 723 (11,7%) desarrollaron una FA y 932 (15,0%) desarrollaron una demencia. Al igual que se observó en otros estudios antes mencionados, la FA se asoció a un aumento del riesgo de demencia en los participantes de menor edad (<67 años). En el estudio Whitehall II se reclutó a 10.308 personas de 33 a 45 años de edad entre 1985 y 1988, y se realizó un seguimiento hasta el año 2013 (7). En esta cohorte, la aparición de demencia fue más frecuente en los pacientes con FA que en las personas sin FA (HR: 1,87; IC del 95%: 1,37 a 2,55).

La relación entre la FA y la demencia se ha evidenciado también en Asia. Por ejemplo, un estudio de Taiwán identificó a 332.665 personas con FA y sin demencia en la base de datos *National Health Insurance Research Database*. Se observó que los pacientes con FA tenían un mayor riesgo de demencia (HR: 1,42; IC del 95%: 1,40 a 1,45) tras aplicar un ajuste respecto a edad, sexo, diferencias en la situación inicial y uso de medicación (8).

La relación entre la FA, el deterioro cognitivo y la demencia se puso de manifiesto también en un metanálisis. Kalantarian *et al.* (9) identificaron 21 estudios con un total de 89.907 participantes e investigaron la asociación de la FA con la pérdida de la capacidad cognitiva y la demencia. La FA mostró una asociación significativa con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, con independencia de los antecedentes de ictus (riesgo relativo: 1,34; IC del 95%: 1,13 a 1,58) (**tabla 2**). El riesgo de demencia mostró también un aumento significativo (riesgo relativo: 1,38; IC del 95%: 1,22 a 1,56) (**tabla 2**).

En resumen, existen evidencias sólidas procedentes de múltiples estudios y registros prospectivos que indican que la FA se asocia al deterioro cognitivo, la pérdida de la capacidad cognitiva y la demencia. Esto se ha observado también en los pacientes que no han sufrido un ictus previo. Sin embargo, una asociación de este tipo no implica necesariamente una relación causal, puesto que es muy probable que exista una interacción multifactorial con diversos factores de riesgo cardiovascular involucrados (por ejemplo, control de la presión arterial y alteraciones de la función renal). Además, el perfil de riesgo del paciente con FA es dinámico, y muchos de los factores de riesgo se modifican a lo largo del tiempo (10,11); muchas de las asociaciones descritas se basan en el riesgo inicial y no se ha realizado un seguimiento de los cambios del riesgo a lo largo del tiempo.

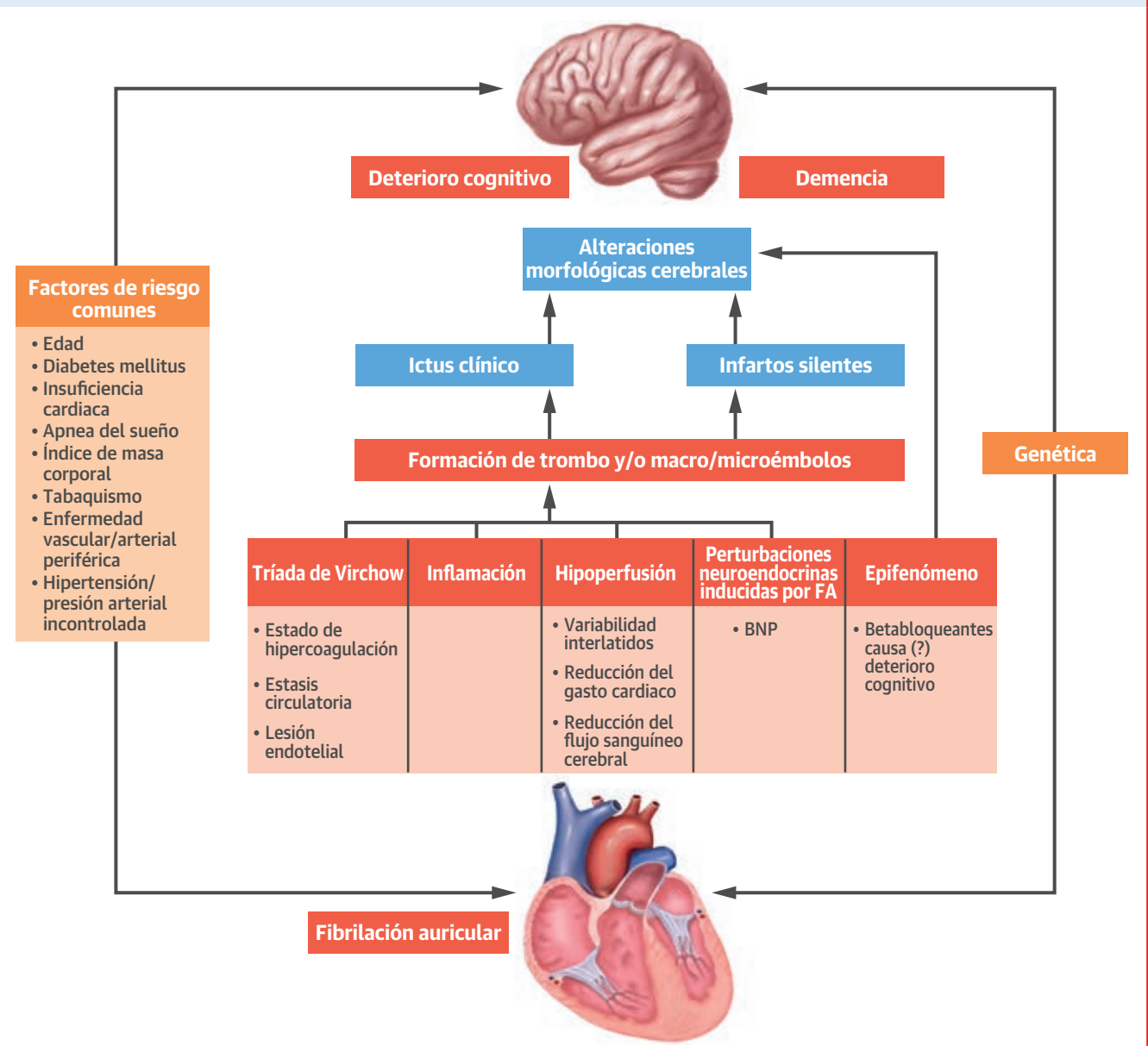
¿SE ASOCIA LA FA A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER O A LA DEMENCIA VASCULAR?

La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son, con mucho, los subtipos más frecuentes de demencia.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación auricular
ACOD = anticoagulación oral directa
HR = *hazard ratio*
TRT = tiempo de permanencia en rango terapéutico

ILUSTRACIÓN CENTRAL Relación entre la fibrilación auricular, el deterioro cognitivo y la demencia a través de diferentes mecanismos



Diener, H.-C. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):612-9.

La fibrilación auricular puede conducir a diversos mecanismos de formación de trombos en la orejuela auricular izquierda y causar un ictus clínico o silente. Ambos conducen a alteraciones morfológicas en el cerebro que fomentan el deterioro cognitivo o la demencia. Los factores genéticos pueden contribuir a producir tanto la demencia como la fibrilación auricular. Se ha observado una asociación de diversas enfermedades vasculares y factores de riesgo vascular con el deterioro cognitivo y la demencia. Adaptado con permiso de Kalantarian y Ruskin (58).

Según lo indicado por las observaciones realizadas en autopsias de pacientes relativamente jóvenes, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia en el cerebro de alteraciones neurodegenerativas, como los depósitos de amiloide y los ovillos neurofibrilares. En las últimas décadas se han acumulado evidencias que han establecido que el ictus y la enfermedad cardiovascular

constituyen factores de riesgo importantes no solo para la demencia vascular, sino también para la enfermedad de Alzheimer (4, 12-20).

Los marcadores preclínicos de la enfermedad cerebrovascular, que pueden visualizarse con diversas técnicas de imagen, como el grosor de la íntima-media de la arteria carótida y las lesiones de la sustancia blanca y los infartos

lacunares en el cerebro, se han relacionado también con la enfermedad de Alzheimer (17, 20-22). Aparte de la enfermedad cardiovascular, los factores de riesgo vascular convencionales, como la hipertensión, la diabetes mellitus y el tabaquismo, se han asociado también con un aumento del riesgo de enfermedad de Alzheimer (23, 24). La semejanza existente entre la presunta fisiopatología subyacente en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer tiene importancia clínica, ya que el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y de los factores de riesgo vasculares podría prevenir una parte significativa de los casos de demencia, la cual es una enfermedad para la que actualmente no disponemos de ningún tratamiento (25).

El estudio de Rotterdam, de base poblacional, ha puesto de manifiesto anteriormente que la prevalencia de la FA era mayor en los participantes que sufrían demencia (26) y que tenía una asociación más intensa con la enfermedad de Alzheimer que con la demencia vascular; sin embargo, el diseño transversal de este estudio no permite extraer conclusiones respecto a una posible relación causal. Más recientemente, el estudio Rotterdam ha explorado la relación longitudinal entre la FA y el riesgo de demencia por separado para la FA ya existente y la FA de nueva aparición, y para la demencia por cualquier causa y la enfermedad de Alzheimer (6). En esta cohorte, la enfermedad de Alzheimer se dio en 787 de 994 (79%) participantes con FA ya existente y en 741 de 932 (80%) con FA de nueva aparición. Tanto para la FA existente como para la de nueva aparición, las asociaciones se atenuaron tan solo levemente cuando se investigó por separado la enfermedad de Alzheimer: en las personas con una FA ya existente, la HR para la demencia por cualquier causa fue de 1,33 (IC del 95%: 1,02 a 1,73) frente a un valor no significativo de 1,29 (IC del 95%: 0,95 a 1,75) para la enfermedad de Alzheimer, y en las personas con una FA de nueva aparición, los valores de HR no fueron significativos para la demencia por cualquier causa, 1,23 (IC del 95%: 0,98 a 1,56) frente a 1,18 (IC del 95%: 0,91 a 1,54) para la enfermedad de Alzheimer.

Dado que la demencia aparece de forma gradual a lo largo de muchos años, es probable que la FA tenga que aparecer a una edad más temprana para que pueda intervenir en la neuropatología de la demencia subyacente (es decir, las alteraciones características de la enfermedad de Alzheimer, las lesiones vasculares o ambas cosas). Las asociaciones de otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la obesidad, con la demencia, parecen diferir con la edad; estos elementos son factores de riesgo para la demencia tan solo cuando se diagnostican en un periodo más temprano de la vida (27-29).

De igual modo, si la FA es un factor causal en la etiología de la demencia, cabría prever que cuanto más largo sea el periodo de tiempo en el que una persona sufre este

TABLA 1 Asociación de la fibrilación auricular con el deterioro cognitivo y la demencia

Primer autor (número de la referencia)	N	Seguimiento (años)	Deterioro cognitivo	Demencia
Bunch et al. (4)	37.025	5		1,06-1,73*
Marzona et al. (5)	31.506	5	1,14 (1,03-1,26)	1,30 (1,14-1,54)
De Bruijn et al. (6)	6514	21		1,33 (1,02-1,73)
Singh-Manoux et al. (7)	10.308	15	1,87 (1,37-2,55)	
Liao et al. (8)	332.664	15		1,42 (1,40-1,45)

Los valores corresponden a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%) salvo que se indique lo contrario. Resultados de 5 registros prospectivos.
* *Odds ratios* en 4 subgrupos de demencia; intervalo de confianza del 95% no presentado.

trastorno, mayor fuera el riesgo de demencia. De hecho, el estudio Rotterdam demostró que el riesgo de demencia por cualquier causa y el riesgo de enfermedad de Alzheimer eran máximos en las personas con el máximo tiempo de evolución de la FA, si bien esta relación dosis-respuesta solamente se daba en los participantes de menor edad. En cambio, en un estudio finlandés se llegó a la conclusión de que la presencia de FA a una edad media de la vida no era un factor de riesgo para la demencia posterior, mientras que la FA a una edad avanzada sí lo era (30); sin embargo, estos resultados podrían verse afectados por un sesgo de supervivencia, puesto que tan solo las personas que sobrevivieron hasta un nuevo examen posterior fueron incluidas en el estudio.

En resumen, es probable que la FA aumente el riesgo tanto de demencia vascular como de enfermedad de Alzheimer; sin embargo, la relación con la demencia es probablemente mayor cuando la FA se inicia en una persona de mediana edad y el tiempo de evolución de la FA es mayor.

¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS QUE CONDUCEN AL DETERIORO COGNITIVO Y A LA DEMENCIA EN PACIENTES CON FA?

El deterioro cognitivo asociado a la FA se produce incluso en ausencia de ictus clínicos. Los ictus identificados clínicamente son tan solo la punta del iceberg de la isquemia cerebral inducida por la FA. Los infartos cerebrales encubiertos (es decir, silentes) detectados mediante explora-

TABLA 2 Asociación de la FA con el deterioro cognitivo y la demencia

	Estudios (n)	RR	IC del 95%
Asociación entre la FA y el deterioro cognitivo con o sin ictus	14	1,40	1,19-1,64
Asociación entre la FA y la demencia	8	1,38	1,22-1,56
Asociación entre la FA y el deterioro cognitivo	9	1,50	1,18-1,91
FA y deterioro cognitivo independiente del ictus	10	1,34	1,13-1,58
FA y deterioro cognitivo después del ictus	7	2,70	1,82-4,00

Resultados de un metanálisis de 14 estudios con 31.506 pacientes con fibrilación auricular (FA) y sujetos de control (9).
IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo.

TABLA 3 Asociación de la FA con el infarto cerebral silente

	Estudios (n)	OR	IC del 95%
Asociación de la FA con el infarto cerebral silente, RM	5	2,30	1,44-3,68
Asociación de la FA con el infarto cerebral silente, TAC	4	3,45	2,03-5,87
Prevalencia del infarto cerebral silente en los pacientes con FA, RM	9	0,40	0,29-0,51
Prevalencia del infarto cerebral silente en los pacientes con FA, TAC	6	0,22	0,12-0,32

Resultados de un metanálisis de 11 estudios con 5317 pacientes con FA y sujetos de control (59).
TAC = tomografía axial computarizada; RM = resonancia magnética; OR = odds ratio; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

ciones de neuroimagen en pacientes con FA son más frecuentes que los ictus clínicos (31), y se asocian a una disfunción cognitiva (32) (**tabla 3**). Además de los infartos cerebrales encubiertos macroscópicos, los microinfartos cerebrales de menor tamaño (que no se detectan con la resolución de las técnicas de neuroimagen convencionales) se asocian a un deterioro cognitivo (33) y la FA constituye un factor de riesgo independiente para esos microinfartos cerebrales (34). De hecho, el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* observó que la pérdida de capacidad cognitiva en los pacientes con FA tan solo se observaba en los que tenían infartos cerebrales subclínicos (35). Así pues, una embolia no identificada constituye un mecanismo plausible que puede explicar el deterioro cognitivo y la demencia asociados a la FA.

Un gasto cardíaco reducido en ausencia de insuficiencia cardíaca clínica se asocia a una reducción del flujo sanguíneo cerebral en los ancianos en especial por lo que respecta al flujo sanguíneo destinado a los lóbulos temporales (36); esto se ha asociado a la aparición de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer (37). La FA se asocia a la reducción del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo cerebral (38, 39), y la hipoperfusión crónica del cerebro (que no responde a la anticoagulación) podría desempeñar un papel en la pérdida de capacidad cognitiva asociada a la FA. De ser así, las medidas destinadas a restablecer el ritmo sinusal podrían tener un efecto favo-

TABLA 4 Posibles mecanismos subyacentes en el deterioro cognitivo asociado a la FA

Asociación	Predisposición genética común a la demencia y la FA Factores de riesgo comunes (por ejemplo edad, hipertensión, diabetes)
Causalidad	Ictus clínico (Macro)infartos encubiertos/silentes detectados mediante exploraciones de neuroimagen Microinfartos cerebrales causados por: Microembolia Estado protrombótico asociado a la FA Alteraciones neuroendocrinas inducidas por la FA (por ejemplo, BNP) Hipoperfusión Inflamación Reducción del flujo sanguíneo cerebral
Epifenómeno	El tratamiento para la FA causa un deterioro cognitivo (por ejemplo, betabloqueantes)

FA = fibrilación auricular; BNP = péptido natriurético tipo B.

table en la función cognitiva, al menos teóricamente. En el ensayo aleatorizado más amplio realizado hasta el momento, la asignación a un tratamiento de control del ritmo no aportó beneficio alguno en la función cognitiva, pero es posible que en este resultado hubiera un factor de confusión derivado del uso desigual de anticoagulación (39). Esto está siendo evaluado con mayor detalle en un amplio ensayo controlado y aleatorizado actualmente en marcha (EAST [*Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial*]) (40). Hay también otros posibles mecanismos que es preciso considerar (**tabla 4**).

Globalmente, es probable que la isquemia cerebral embólica subclínica (infartos cerebrales encubiertos, microinfartos cerebrales) explique la mayor parte del deterioro cognitivo asociado a la FA, pero mientras que ello no se haya establecido de manera más sólida mediante la respuesta a los anticoagulantes evaluada en ensayos aleatorizados (por ejemplo, BRAIN-AF [*Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF*]; NCT02387229), esto es algo que continúa sin haberse demostrado.

¿DE QUÉ FORMA PODRÍA REDUCIRSE EL RIESGO DE PÉRDIDA DE CAPACIDAD COGNITIVA Y LA DEMENCIA MEDIANTE EL TRATAMIENTO DE LA FA?

Si partimos del supuesto de que hay una asociación entre la demencia y la FA, tal vez podamos suponer que la anticoagulación podría reducir el riesgo de pérdida de capacidad cognitiva y la aparición de la demencia en los pacientes con FA.

Hay algunas evidencias de interés, derivadas de estudios observacionales, que indican que la anticoagulación en los pacientes con FA (y un periodo de tiempo óptimo de permanencia en el rango terapéutico [TRT] con la anticoagulación de warfarina) se asocia a una menor pérdida de capacidad cognitiva (41), lo cual respalda la intervención de la embolia en la etiología del deterioro cognitivo. Sin embargo, la posible existencia de factores de confusión en estos estudios observacionales limita la confianza que cabe tener respecto a una relación de causa a efecto.

En un ensayo aleatorizado no se observó ninguna diferencia de función cognitiva entre los pacientes con FA tratados con warfarina y los tratados con ácido acetilsalicílico durante 2,7 años de seguimiento, pero la evaluación de la función cognitiva utilizada no era sensible al deterioro de esta (42). En otro estudio de cohorte prospectivo longitudinal, de pequeño tamaño, realizado en el Reino Unido no se observó un efecto del tratamiento antitrombótico en la función cognitiva en los pacientes con FA (43).

En una revisión sistemática de 19 estudios se evaluó la asociación entre el deterioro cognitivo y la trombo profilaxis en la FA (44). Un ensayo controlado y aleatorizado,

en el que se comparó la anticoagulación con los antiagregantes plaquetarios en lo relativo al cambio de la puntuación de la *Mini Mental State Examination* en la última evaluación de seguimiento respecto a la situación inicial (duración máxima: 5,9 años) sugirió una diferencia no significativa, favorable tal vez a la anticoagulación (diferencia media: 0,90; IC del 95%: 0,29 a 1,51). En otro ensayo controlado y aleatorizado se observó una diferencia media de la puntuación de la *Mini Mental State Examination* de 0,80 (IC del 95%: -0,07 a 1,67) favorable a la anticoagulación. El valor conjunto de la *odds ratio* (OR) sugirió que no había una asociación con la aparición de demencia, al comparar la anticoagulación con el tratamiento antiagregante plaquetario (2 estudios, OR: 1,23; IC del 95%: 0,80 a 1,91) o con la ausencia de tratamiento (3 estudios, OR: 0,89; IC del 95%: 0,47 a 1,69). Así pues, no hay una evidencia definitiva que indique una mejora o un empeoramiento de la función cognitiva con la anticoagulación.

Cuando se emplean antagonistas de la vitamina K como tromboprolifaxis, la eficacia y la seguridad están estrechamente relacionadas con la calidad del control de la coagulación, que se refleja en el valor promedio del TRT (45). Esto tiene importancia por lo que respecta a la repercusión en la demencia. Por ejemplo, las categorías sucesivamente menores del porcentaje de TRT se asociaron a un aumento del riesgo de demencia (en comparación con la categoría de TRT >75%) de la siguiente forma: <25%: HR: 5,34; $p < 0,0001$; 26% a 50%: HR: 4,10; $p < 0,0001$; y 51% a 75%: HR: 2,57; $p = 0,001$ (46).

El estudio poblacional del Olmsted County investigó también la asociación del TRT durante el tratamiento con warfarina con el riesgo de demencia en 2800 pacientes con FA sin demencia (41). El diagnóstico de demencia de nueva aparición se dio en 357 pacientes (12,8%) a lo largo de una media de seguimiento de 5 años. Tras aplicar un ajuste respecto a los factores de confusión, el tratamiento con warfarina se asoció a una reducción de la incidencia de demencia (HR: 0,80; IC del 95%: 0,64 a 0,99); sin embargo, tan solo los 2 cuartiles superiores del TRT mostraron una asociación con un menor riesgo de demencia. En términos generales, una mejor calidad del manejo de la anticoagulación, que se manifiesta en el porcentaje de TRT en los pacientes con FA sin demencia, parece asociarse a una menor incidencia de esta.

En los últimos años, los anticoagulantes orales directos (ACOD) han modificado el panorama de la prevención del ictus en la FA, con su uso creciente en muchos países, en comparación con el de warfarina (47). Se plantea, pues, la cuestión de si el uso de ACOD puede asociarse a un menor riesgo de demencia de nueva aparición, en comparación con lo observado con warfarina. En un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión, los pacientes tratados con ACOD mostraron una probabi-

lidad de sufrir ictus/accidente isquémico transitorio/demencia un 43% inferior al de los tratados con warfarina, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0,57; IC del 95%: 0,17 a 1,97; $p = 0,38$) (48).

Además, en un estudio de registro retrospectivo de todos los pacientes con un diagnóstico hospitalario de FA y sin un diagnóstico previo de demencia realizado en Suecia entre 2006 y 2014, se investigó el posible efecto de la anticoagulación en la incidencia de demencia en los pacientes con FA (49). Se utilizó un emparejamiento por puntuación de propensión, así como variables de resultado falseadas y análisis por intención de tratar y análisis según tratamiento, y el estudio incluyó un total de 444.106 pacientes y >1,5 millones de años-persona en riesgo. Los pacientes sin antecedentes previos de ictus tratados con anticoagulantes en la situación inicial mostraron un riesgo de demencia un 29% inferior al de los pacientes no tratados con anticoagulantes (HR: 0,71; IC del 95%: 0,68 a 0,74) y el riesgo fue un 48% inferior cuando el análisis se realizó según el tratamiento (HR: 0,52; IC del 95%: 0,50 a 0,55). Las comparaciones directas entre los ACOD y la warfarina no mostraron ninguna diferencia significativa.

Un posible mecanismo subyacente en el beneficio observado con la anticoagulación podría ser la prevención de las microembolias cerebrales y los infartos cerebrales silentes. El beneficio aportado por el tratamiento de anticoagulación oral fue más pronunciado en los pacientes en los que el tratamiento se había iniciado de manera temprana tras el primer episodio de FA diagnosticado, lo cual sugiere que podría haber una relación dosis-respuesta entre el tiempo pasado con FA sin protección y la aparición de demencia. Hubo también una tendencia a un efecto beneficioso superior del tratamiento en los pacientes con puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc más altas, lo cual respalda el concepto de que la microembolización podría ser una causa de demencia en los pacientes con FA.

En resumen, tan solo disponemos de evidencias indirectas que indiquen que una anticoagulación eficaz en la FA reduce el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. No obstante, estos resultados observacionales respaldan la propuesta de iniciar ensayos clínicos prospectivos sobre el posible beneficio de la anticoagulación en la FA para la prevención del deterioro cognitivo y la demencia.

REPERCUSIONES DEL CONTROL DEL RITMO La cardioversión o la ablación de la FA pueden contribuir a mantener un ritmo sinusal y mejorar el gasto cardiaco y la perfusión cerebral. Por ejemplo, en el estudio de la FA de Intermountain, Bunch *et al.* (50) compararon a 4212 pacientes consecutivos a los que se practicó una ablación de la FA con 16.848 controles emparejados por edad y sexo que presentaban FA (no tratada con ablación) y 16.848 controles emparejados por edad y sexo sin FA, y realiza-

ron un seguimiento de ≤ 3 años. En el total de 37.908 pacientes, se produjo una demencia de Alzheimer en un 0,2% de los tratados con ablación de la FA en comparación con el 0,9% de los pacientes sin ablación de la FA y el 0,5% de los pacientes sin FA ($p < 0,0001$). Otras formas de demencia mostraron también una reducción significativa en los pacientes con FA tratados con ablación.

Serían necesarios ensayos prospectivos y aleatorizados para investigar el posible beneficio del control del ritmo o la cardioversión en la FA durante como mínimo 10 años para poder poner de manifiesto un efecto sobre el deterioro cognitivo y la demencia, y debería incluirse en ellos a miles de pacientes. Por consiguiente, es improbable que estos ensayos lleguen a realizarse nunca.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Los pacientes ancianos con FA y un deterioro cognitivo pueden ser difíciles de tratar con anticoagulación oral. La anticoagulación debe iniciarse y mantenerse tan solo si hay un familiar/cuidador o enfermera que supervise la toma de la medicación. En el caso de los antagonistas de la vitamina K, son necesarios un control adecuado del índice normalizado internacional (INR) y una adherencia continuada al tratamiento para evitar resultados adversos (51, 52). Con los ACOD, la adherencia a la medicación es crucial, dada la semivida relativamente corta de estos fármacos (53).

Otra cuestión práctica pendiente de resolver es la de si la anticoagulación debe introducirse o no en los pacientes con FA que tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 a 1 en los varones o de 1 a 2 en las mujeres en los que se detectan infartos cerebrales encubiertos (es decir, silentes) mediante exploraciones de neuroimagen realizadas por diversas indicaciones clínicas o en los pacientes con un deterioro cognitivo leve (sin ictus ni accidentes isquémicos transitorios previos). Si los infartos silentes muestran un patrón "embólico" (por ejemplo, infartos múltiples en diferentes territorios vasculares), ello podría justificar el uso de anticoagulación (35). Teniendo en cuenta que la evidencia que respalda que la anticoagulación en la FA previene la progresión del deterioro cognitivo a la demencia es débil, nosotros no recomendaríamos su empleo en estos pacientes simplemente para la prevención de la demencia en este momento.

Los pacientes con deterioro cognitivo y demencia tienen también un mayor riesgo de caídas. Aunque un riesgo muy elevado de caídas podría constituir una contraindicación para la anticoagulación, se ha estimado que un paciente tendría que caer 295 veces/año para que los beneficios de reducción del ictus isquémico con la anticoa-

gulación fueran contrarrestados por los riesgos de hemorragia grave (54). La actual disponibilidad de un fármaco específico para revertir los efectos del dabigatrán (idarucizumab) (55) así como la delandexanet alfa para los inhibidores anti-Xa (56), allí donde se dispone de ellos, hace que el control de las lesiones o hemorragias mayores inducidas por los ACOD resulte mucho más fácil (57).

CONCLUSIONES

Numerosos estudios epidemiológicos recientes han descrito una asociación de la FA con el deterioro cognitivo, la pérdida de capacidad cognitiva y la demencia. El riesgo de demencia aumentó tanto por lo que respecta al total de demencias como en lo relativo a la enfermedad de Alzheimer, con valores de HR de entre 1,03 y 2,9, y la asociación entre la FA y la demencia fue máxima en los pacientes de edad < 65 años. El aumento del riesgo de demencia se observó para la demencia vascular y también para la enfermedad de Alzheimer, pero tal vez esto no sea de extrañar ya que la demencia y la FA tienen numerosos factores de riesgo vascular comunes, como la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, la diabetes y los trastornos lipídicos. Otros factores de riesgo que comparten son la edad, la obesidad y la inactividad física. Además, los ictus silentes y las microhemorragias son más frecuentes en los pacientes con FA que en los que están en ritmo sinusal.

En nuestra opinión, los datos existentes son suficientes para considerar que la FA es un factor de riesgo cardiovascular independiente para el deterioro cognitivo acelerado y la demencia. El ictus clínico es tan solo una parte de la cuestión de la isquemia cerebral asociada a la FA; el mecanismo más probable que relaciona la FA con el deterioro cognitivo es la embolia cerebral encubierta que causa (macro)infartos cerebrales silentes y microinfartos cerebrales. También parece plausible la existencia de una hipoperfusión cerebral crónica. Aunque resulta tentador justificar la instauración de la anticoagulación, hasta el momento no está demostrado que la anticoagulación (que es tan eficaz para reducir el ictus clínico) reduzca también el deterioro cognitivo y la demencia en los pacientes con FA. La cuestión está siendo investigada actualmente en numerosos ensayos clínicos en marcha.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Hans-Christoph Diener, Department of Neurology, University Hospital Essen y University Duisburg-Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen, Alemania. Correo electrónico: hans.diener@uk-essen.de. Twitter: @unidue.

BIBLIOGRAFÍA

- Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement* 2017;7:69-87.
- Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2018;20:408-19.
- Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thrombosis Haemostasis* 2017;117:1230-9.
- Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010;7:433-7.
- Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184: E329-36.
- de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015;72: 1288-94.
- Singh-Manoux A, Fayosse A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J* 2017;38:2612-8.
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2015;199:25-30.
- Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158 5 Pt 1:338-46.
- Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:122-32.
- Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2018;118:1296-304.
- de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3:184-90.
- Hachinski V, Munoz DG. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: cause, effect or epiphenomenon? *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:1-6.
- Kelleher RJ, Soiza RL. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis* 2013;3:197-226.
- Vermeer S, Prins N, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol* 2008;64:168-76.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
- Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008;39:1421-6.
- Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006;166: 1003-8.
- Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1101-7.
- Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke* 2012;43:3319-24.
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531-4.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
- Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Keefe R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166: 367-78.
- de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med* 2015;13:132.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:487-99.
- Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16: 343-54.
- Tolppanen AM, Ngandu T, Kareholt I, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2014;38: 201-9.
- Rusanen M, Kivipelto M, Levalahti E, et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2014;42:183-91.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H. Patients at high risk with atrial fibrillation: a prospective and serial follow-up during 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 919-24.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1990-7.
- van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol* 2017;16:730-40.
- Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2016;47:2450-5.
- Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Stroke* 2014;45:2568-74.
- Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology* 2017;89: 2327-34.
- Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;131:1333-9.
- Wyse DG. Therapeutic considerations in applying rate control therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:11-7.
- Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980;11:35-8.
- Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;166:442-8.
- Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Killian J, Weston SA, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2018;93:145-54.
- Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). *Stroke* 2014;45:1381-6.
- Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2007;36:157-63.
- Moffitt P, Lane DA, Park H, O'Connell J, Quinn TJ. Thromboprophylaxis in atrial fibrillation and association with cognitive decline: systematic review. *Age Ageing* 2016;45:767-75.
- 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.
- Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:2206-13.
- Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *Thromb Haemost* 2017;117: 2376-88.
- Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and

- cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;118:210-4.
49. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-60.
50. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 839-45.
51. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2017;117: 1448-54.
52. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, et al. Reduced time in therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther* 2018; 40:114-22.
53. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209-18.
54. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archiv Intern Med* 1999;159: 677-85.
55. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
56. Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
57. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018 Mar 19 [E-pub ahead of print].
58. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin* 2016;34:279-85.
59. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:650-8.
-
- PALABRAS CLAVE** anticoagulación, fibrilación auricular, deterioro cognitivo, demencia

COMENTARIO EDITORIAL

¿Podemos reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en pacientes con fibrilación auricular?

Manuel Martínez-Sellés

"Not only may cardiac disease give rise to the serious and fatal lesions of the brain now adverted to, but to various other symptoms indicative of disturbed cranial circulation..., and even insanity, may often be traced to the operation of cardiac disease, which has not attracted the notice of the patient or his medical attendant".

Burrows G. On disorders of the cerebral circulation, and on the connection between affections of the brain and diseases of the heart. *Med Chir Rev.* 1846;4:34-48.

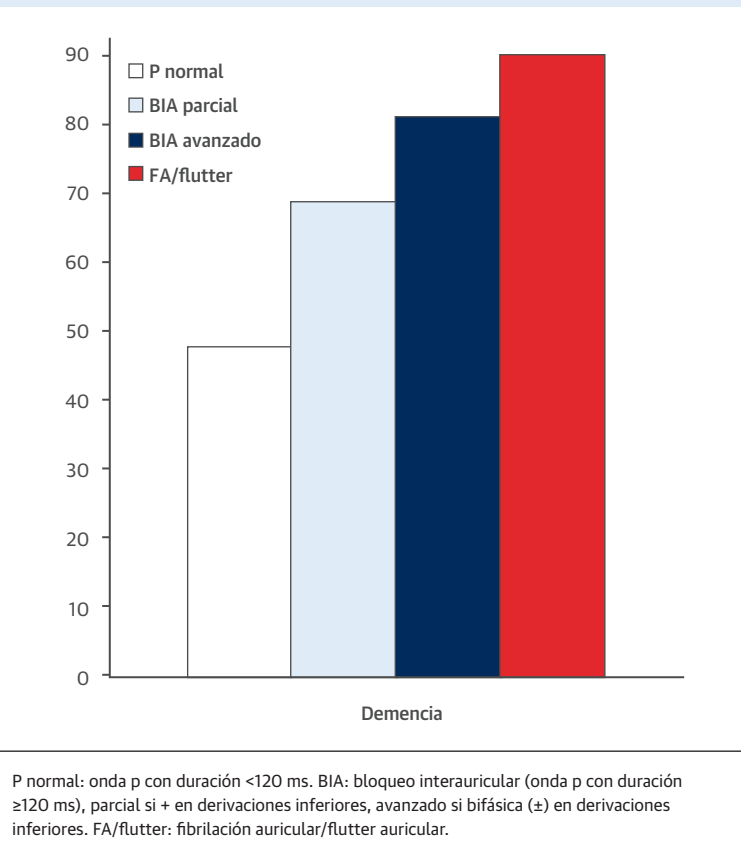
En su excelente artículo de revisión publicado en este número Diener et al (1) evalúan los nuevos datos que muestran una asociación de la fibrilación auricular (FA) con el deterioro cognitivo leve y la demencia. Los autores nos describen cómo varios estudios poblacionales y registros han sugerido esta asociación no solo en el caso de la demencia vascular sino también en la enfermedad de Alzheimer. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que justifican esta asociación no han sido totalmente aclarados, probablemente sean multifactoriales e incluyan desde los más evidentes como el ictus isquémico sintomático y los infartos/microinfartos cerebrales silentes (2), hasta hemorragias cerebrales y la hipoperfusión cerebral por alteraciones hemodinámicas que conlleven reducción del gasto cardíaco y disminución del flujo arterial cerebral diastólico (3). De hecho los pacientes con FA y frecuencias ventriculares muy rápidas o muy lentas parecen tener un riesgo extra de desarrollo de demencia. También se ha postulado que el incremento de biomarcadores inflamatorios en los pacientes con FA podría facilitar una posterior evolución a demencia (4).

Un número creciente de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos, así como metanálisis apoyan que la anticoagulación en pacientes con FA puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia (5-9). Esto es válido tanto para los anticoagulantes orales direc-

tos, de los que cada vez tenemos más datos, como para los antagonistas de la vitamina K. En este último caso un mal control del INR se ha asociado a un mayor riesgo de demencia (10).

Pese a los datos anteriormente mencionados, no se ha podido comprobar si la anticoagulación reduce el deterioro cognitivo y la demencia en pacientes con FA en ensayos aleatorizados. Además, dada la clara indicación de anticoagulación que tienen los ancianos con FA es poco probable que dispongamos de esta información en el futuro y tendremos que conformarnos con estudios prospectivos bien diseñados (11) o con ensayos clínicos aleatorizados que valoren la posible mayor eficacia de los anticoagulantes orales directos respecto a los antagonistas de la vitamina K en la prevención del deterioro cognitivo leve (12). En el caso de que se demuestre esta mayor eficacia sería un argumento más para defender el uso de los anticoagulantes orales directos respecto a los dicumarínicos. En este sentido, cabe recordar la importancia del deterioro cognitivo ya que hasta un tercio de los pacientes con deterioro cognitivo leve desarrollarán demencia en los tres años después del diagnóstico. También es importante señalar que, además de la anticoagulación, otros tratamientos aplicados en pacientes con FA (control de ritmo o de frecuencia, ablación de venas pulmonares, cierre de orejuela izquierda) también podrían tener un efecto beneficioso en la prevención de la aparición de deterioro cognitivo y demencia.

Los factores de riesgo para aparición de FA y aquellos que facilitan el deterioro cognitivo son muy similares. Por este motivo se ha sugerido la necesidad de medidas preventivas globales ya que "lo que es bueno para el corazón es bueno para el cerebro" (13) y así, por ejemplo medidas como el control de hipertensión arterial se han mostrado muy eficaces a la hora de prevenir el desarrollo de demencia (14). De hecho, en pacientes con FA, la presencia de demencia se asocia a los factores de riesgo cardiovascular

FIGURA 1 Prevalencia de demencia en el registro Caracterización Científica del Corazón del Centenario (4C) (16) en función de las características de la onda P

y a todos los componentes del índice CHA_2DS_2Vasc , excepto la vasculopatía (15). Además, la prescripción de tratamiento antihipertensivo conlleva una reducción del riesgo de demencia en pacientes con FA (16).

Por último destacar que la asociación con la demencia también está presente en algunas cardiopatías estrechamente relacionadas con la FA. Así, se ha descrito reciente-

mente que la disfunción diastólica es más frecuente en presentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer que en los controles, sugiriendo una afectación cardíaca subclínica probablemente asociada con el depósito de β -amiloide (17). De hecho, este depósito podría estar también detrás de la asociación FA-enfermedad de Alzheimer (18). Por otro lado, en el bloqueo interauricular, estrechamente relacionado con la FA por el síndrome de Bayés (19), se ha descrito también una asociación con demencia. De hecho, en el registro Caracterización Científica del Corazón del Centenario (4C) (20) la prevalencia de demencia aumentó gradualmente desde los individuos con P normal, dónde era más baja, hasta aquellos con FA, donde era más alta, con niveles intermedios para los dos grados de bloqueo interauricular (figura 1). También en estos pacientes se ha sugerido un posible beneficio del tratamiento anticoagulante (21).

Para concluir, estamos plenamente de acuerdo con Diener et al (1) en que los datos actuales son suficientes para considerar la FA como un factor de riesgo independiente para deterioro cognitivo leve y demencia. Esta asociación probablemente se deba fundamentalmente a infartos cerebrales silentes, aunque otros factores como la hipoperfusión cerebral crónica podrían jugar también un papel. Esta fuerte relación FA-demencia sugiere la necesidad de realizar un cribado cognitivo sistemático en pacientes con FA, como la monitorización del ritmo ante un ictus. Además, en los pacientes con disfunción cognitiva debería también descartarse la presencia de FA. Necesitamos nuevos datos que avalen la posibilidad de reducir esta asociación con tratamiento anticoagulante.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain. Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es

BIBLIOGRAFÍA

- Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:612-619.
- Conen D, Rodondi N, Müller A, et al; Swiss-AF Study Investigators. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:989-999.
- Bunch TJ, Galenko O, Graves KG, Jacobs V, May HT. Atrial fibrillation and dementia: exploring the association, defining risks and improving outcomes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8:8-12.
- Silva DS, Coan AC, Avelar WM. Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: A review. *J Neurol Sci*. 2019;399:172-181.
- Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:258.
- Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91:e1732-e1740.
- Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of warfarin anticoagulation and incident dementia in a community-based cohort of atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2018;93:145-54.
- Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). *Stroke* 2014;45:1381-6.
- Moffitt P, Lane DA, Park H, O'Connell J, Quinn TJ. Thromboprophylaxis in atrial fibrillation and association with cognitive decline: systematic review. *Age Ageing* 2016;45:767-75.
- Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:2206-13.
- Saji N, Sakurai T, Ito K, et al; Strawberry study investigators. Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol for a multicentre, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study). *BMJ Open*. 2018;8:e021759.

- 12.** Bunch TJ, Jacobs V, May H, et al. Rationale and design of the impact of anticoagulation therapy on the cognitive decline and dementia in patients with non-valvular atrial fibrillation (CAF) trial, a Vanguard study. *Clin Cardiol.* 2019 Apr 1. doi: 10.1002/clc.23181. [Epub ahead of print]
- 13.** Breitner JCS, Galasko D. Encouraging trends toward reduced risk of Alzheimer disease: What's good for the heart is good for the brain. *Neurol Clin Pract.* 2015;5:190-192.
- 14.** Launer LJ, Hughes T, Yu B, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension.* 2010;55:1352-9.
- 15.** Rodríguez-Mañero M, López-Pardo E, Cordero A, et al. Relevance of Dementia in Atrial Fibrillation Patients within a Specific European Health Care Area. *Neuroepidemiology.* 2018;51:11-18.
- 16.** Wändell P, Carlsson AC, Sundquist J, Sundquist K. Antihypertensive drugs and relevant cardiovascular pharmacotherapies and the risk of incident dementia in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018 Dec 1;272:149-154.
- 17.** Sanna GD, Nusdeo G, Piras MR, et al. Cardiac abnormalities in Alzheimer disease: clinical relevance beyond pathophysiological rationale and instrumental findings? *JACC Heart Fail.* 2019;7:121-128.
- 18.** Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62:61-72.
- 19.** Bayés syndrome: what is it? Baranchuk A, Torner P, de Luna AB. *Circulation.* 2018;137:200-202.
- 20.** Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, et al; Investigators of the Cardiac and Clinical Characterization of Centenarians (4C) registry. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm.* 2016;13:645-51.
- 21.** Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Bayés-Genís A, Elosua R, Baranchuk A. Surface ECG interatrial block-guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:211.

Estrategias multi-diana para reducir la lesión miocárdica de isquemia/reperfusión



Revisión JACC Tema de la semana

Sean M. Davidson, PhD,^{a,*} Péter Ferdinandy, PhD,^{b,c,*} Ioanna Andreadou, PhD,^d Hans Erik Bøtker, MD, PhD,^e Gerd Heusch, MD, PhD,^f Borja Ibáñez, MD, PhD,^{g,h,i} Michel Ovize, MD, PhD,^j Rainer Schulz, MD, PhD,^k Derek M. Yellon, PhD, DSc,^a Derek J. Hausenloy, MD, PhD,^{a,l,m,n,o,†} David Garcia-Dorado, MD, PhD,^{i,p,q,†} en nombre de la European Union CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225)

RESUMEN

Se han identificado muchos tratamientos que confieren una cardioprotección robusta en modelos experimentales de la isquemia aguda y la lesión de reperfusión en animales. Sin embargo, la traslación de estos tratamientos cardioprotectores al ámbito clínico del infarto agudo de miocardio (IAM) para aportar un beneficio al paciente ha sido desalentadora. Una razón importante podría ser que el IAM es un trastorno multifactorial, que causa la muerte de los miocardiocitos a través de múltiples mecanismos, a la vez que afecta a otros tipos de células, como las plaquetas, los fibroblastos, las células endoteliales y de músculo liso y las células inmunitarias. Muchas estrategias de cardioprotección actúan a través de efectores finales comunes, y pueden resultar subóptimas en los pacientes con comorbilidades. A este respecto, están apareciendo datos que sugieren que una cardioprotección óptima puede requerir la combinación de tratamientos multi-diana aditivos o sinérgicos. En esta revisión se presentará una visión general del estado actual de la cardioprotección, así como una hoja de ruta respecto a la manera en que podríamos avanzar hacia un uso clínico exitoso de los tratamientos de cardioprotección tras el IAM, prestando especial atención a la combinación lógica de terapias multi-diana elegidas de forma juiciosa. Este artículo surgió como parte de los debates de la Acción sobre CARDIOPROTECCIÓN de la Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología (acrónimo de COST) de la Unión Europea (UE), CA16225. (J Am Coll Cardiol 2019;73:89-99) © 2019 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo abierto (*open access*) bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

De ^aThe Hatter Cardiovascular Institute, University College London, Londres, Reino Unido; ^bDepartment of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungría; ^cPharmahungary Group, Szeged, Hungría; ^dLaboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia; ^eDepartment of Cardiology, Aarhus University Hospital Skejby, Aarhus N, Dinamarca; ^fInstitute for Pathophysiology, West German Heart and Vascular Center, University of Essen Medical School, Essen, Alemania; ^gCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España; ^hCIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España; ⁱIIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital Universitario, Madrid, España; ^jINSERM U1060, CarMeN Laboratory, Université de Lyon and Explorations Fonctionnelles Cardiovasculaires, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon, Francia; ^kInstitute of Physiology, Justus-Liebig University Giessen, Giessen, Alemania; ^lCardiovascular & Metabolic Disorders Program, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapur; ^mNational Heart Research Institute Singapore, National Heart Centre, Singapur; ⁿYong Loo Lin School of Medicine, National University Singapore, Singapur; ^oTecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Centro de Biotecnología-FEMSA, Nuevo León, México; ^pDepartamento de Cardiología, Área de Biología y Metabolismo Vascular, Hospital Universitario e Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España; y la ^qUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. *Los Dres. Davidson y Ferdinandy actúan ambos como primeros autores. † Los Dres. Hausenloy y García-Dorado actúan ambos como autores sénior. Este artículo se basa en el trabajo de la Acción sobre CARDIOPROTECCIÓN de COST de la UE CA16225 con el apoyo de COST (acrónimo de Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología). El Dr. Davidson contó con el apoyo del National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre. El Dr. Ferdinandy ha contado con el apoyo de la Oficina Nacional de Investigación, Desarrollo e Innovación de Hungría (NVKP_16-1-2016-0017; OTKA KH 125570; y OTKA 115378) y del Programa de Excelencia de Centros de Enseñanza Superior del Ministerio de Capacidades Humanas de Hungría, en el marco del programa temático de Desarrollo Terapéutico de la Universidad de Semmelweis. El Dr. Bøtker contó con el apoyo del Consejo de Investigación Estratégica de Dinamarca (11-108354), la Novo Nordisk Foundation (Conditioning Based Intervention Strategies-ConBis) y Trygfonden. El Dr. Heusch contó con el apoyo de la Fundación de Investigación de Alemania (SFB 1116, B 08). El Dr. Ovize ha contado con el apoyo de los programas OPeRa (ANR-10-IBHU-0004 OPeRa) y RHU MARVELOUS (ANR-16- RHUS-0009). El Dr. Schulz ha sido financiado por la Fundación de Investigación de Alemania (SFB/CRC 1213/B05). El Dr. Hausenloy ha contado con el apoyo de



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

CARDIOPROTECCIÓN: CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL

A pesar de los éxitos obtenidos en los estudios realizados en animales, la traslación de la cardioprotección a la práctica clínica ha resultado difícil (1, 2). Varios tratamientos farmacológicos no han dado resultado y, aunque las estrategias de acondicionamiento isquémico son prometedoras, sus efectos son débiles y, en algunos casos, poco uniformes (3). Las diferencias existentes entre los modelos preclínicos de la isquemia miocárdica transitoria y la situación clínica que se da en los pacientes, como las relativas a la edad, comorbilidades y tratamientos concomitantes (4, 5) pueden ayudar a explicar las dificultades observadas en la traslación en algunos casos. En otros, el motivo pueden ser los datos preclínicos insuficientes o el diseño incorrecto del estudio (1-3). Sin embargo, en los estudios experimentales está surgiendo el concepto de que una razón importante de que los resultados obtenidos en los pacientes sean débiles y poco uniformes pueda ser la presencia de múltiples mecanismos de muerte celular, parcialmente redundantes, durante la isquemia-reperusión, cuya importancia relativa puede depender de las condiciones de cada caso. Según la hipótesis que planteamos aquí, abordar 1 mecanismo cada vez puede ser insuficiente para producir un efecto intenso y robusto en situaciones clínicas en las que suelen coexistir múltiples variables no controladas.

DIFERENTES TIPOS DE ESTRATEGIAS DE CARDIOPROTECCIÓN

A lo largo de las 3 últimas décadas, se han propuesto múltiples estrategias de cardioprotección frente a la lesión de isquemia-reperusión (LIR) del miocardio (6). Pueden clasificarse a grandes rasgos en varias categorías definidas en función de la modalidad de protección, el momento de aplicación, la diana celular y la diana intracelular (**ilustración central**). Las modalidades de cardioprotección que se han estudiado más se basan en la aplicación controlada de episodios de isquemia breve y reperusión (acondicionamiento isquémico), en la administración de

sustancias químicas (farmacológicas) o en la aplicación de medidas físicas, como la hipotermia o la estimulación nerviosa eléctrica.

Las estrategias basadas en el acondicionamiento isquémico incluyen el preacondicionamiento isquémico (PAI) y el posacondicionamiento isquémico (PosAI) locales y el acondicionamiento isquémico remoto (AIR). Los mecanismos del acondicionamiento isquémico no se conocen por completo, pero es probable que sean múltiples. El PAI retrasa la recuperación del pH intracelular, previene el desacoplamiento de las óxido nítrico sintasas (NOS) y la posterior generación de especies moleculares de nitrógeno y oxígeno reactivas, y aumenta la proteincinasa G (PKG), la cinasa de rescate de lesión de reperusión (RISK) y la señalización de potenciación de factor activador de superviviente (SAFE) en los miocardiocitos reperfundidos (7). El AIR parece tener en común con el PAI un efecto sobre la nitrotirosilación y la preservación de la PKG (8), pero también actúa sobre la función mitocondrial y activa las vías de RISK y SAFE (9, 10).

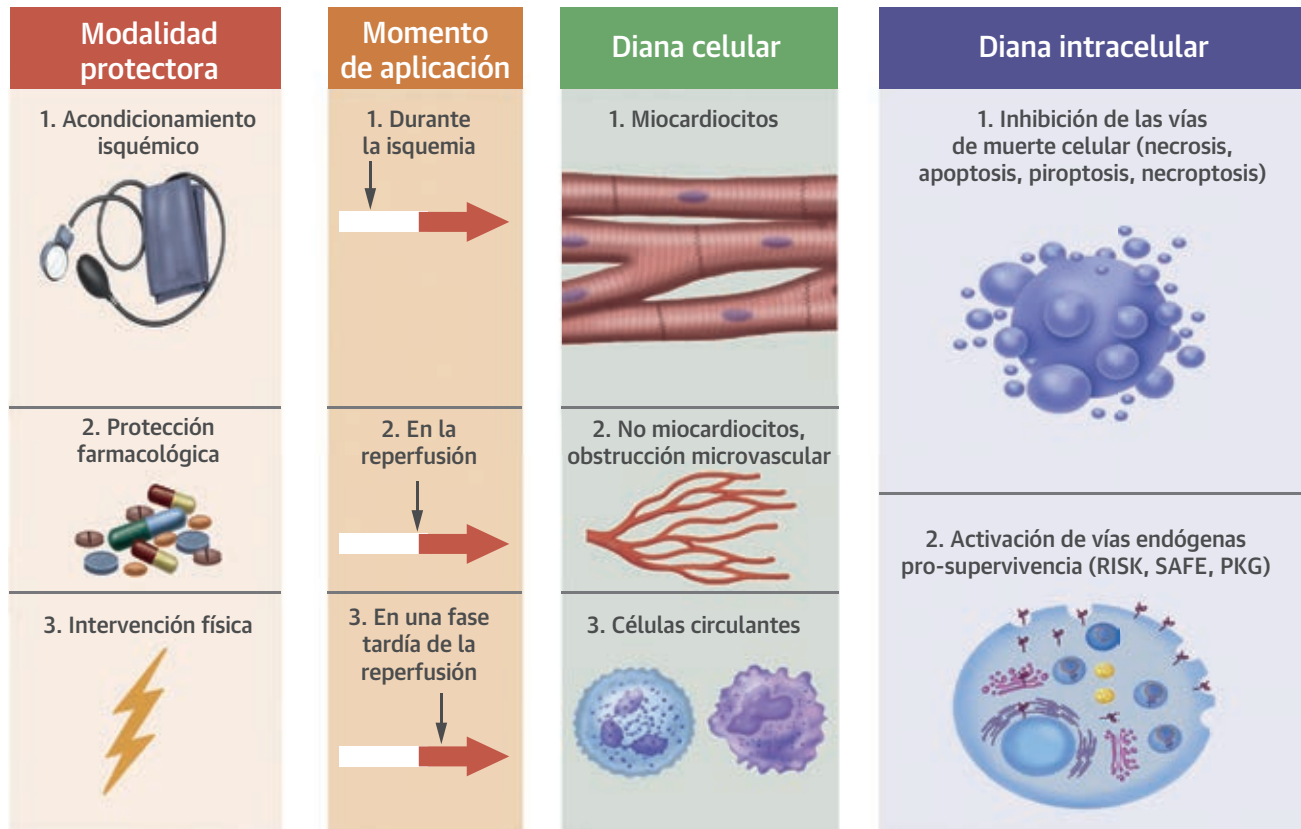
Las estrategias de cardioprotección pueden clasificarse también según el momento en el que se aplican, es decir, antes, durante o después de la isquemia. En este artículo, limitaremos nuestro comentario a los tratamientos aplicados después del inicio de la isquemia, ya que cuando los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) solicitan asistencia, el corazón sufre ya isquemia. Sin embargo, los estudios existentes sugieren que algunos productos o intervenciones cardioprotectores (por ejemplo, la cariporida [11], la hipotermia [12], el metoprolol [13], la administración de glucosa/insulina/potasio [GIK] [14], el AIR [15]) pueden reducir el tamaño del infarto de miocardio (IM) cuando se administran durante la fase de isquemia aguda. De hecho, el AIR y el metoprolol pueden proteger el corazón frente a la lesión isquémica en curso (16, 17), y ello brinda la oportunidad de utilizar el producto o la intervención cardioprotectores en el paciente

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- IAM** = infarto agudo de miocardio
- GIK** = glucosa/insulina/potasio
- PAI** = preacondicionamiento isquémico
- PosAI** = posacondicionamiento isquémico
- LIR** = lesión de isquemia-reperusión
- IM** = infarto de miocardio
- MPTP** = poro de transición de permeabilidad mitocondrial
- OMV** = obstrucción microvascular
- NCA** = N-acetilcisteína
- NOS** = óxido nítrico sintasa
- PKG** = proteincinasa G
- ICPP** = intervención coronaria percutánea primaria
- AIR** = acondicionamiento isquémico remoto
- RISK** = cinasa de rescate de lesión de reperusión
- SAFE** = potenciación de factor activador de superviviente
- IAMCEST** = infarto de miocardio con elevación del segmento ST

la British Heart Foundation (FS/10/039/28270), el National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, Duke-National University Singapore Medical School, National Medical Research Council del Ministerio de Salud de Singapur, dentro de su programa de Científico clínico-Investigador Sénior (NMRC/CSA-SI/0011/2017) y el programa Collaborative Centre Grant (NMRC/CGAug16C006), y el Academic Research Fund parte 2 del Ministerio de Educación de Singapur (MOE2016-T2-2-021). El Dr. García-Dorado contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III, CIBERCV-Instituto de Salud Carlos III, España (subvención CB16/11/00479 concedida a DGD, financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER), y las subvenciones PIE/2013-00047 y PI 17/1397. El Dr. Ferdinandy es el fundador y director ejecutivo del Grupo Pharmahungary, formado por empresas de I+D. El Dr. Bøtker es accionista de CellAegis Inc. El Dr. Yellon ha formado parte de consejos asesores de Novo Nordisk y MSD. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 6 de septiembre de 2018; aceptado el 20 de septiembre de 2018.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estrategias de cardioprotección multi-diana para reducir el infarto de miocardio**Estrategias combinadas para la cardioprotección multi-diana**Davidson, S.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):89-99.

Las estrategias de cardioprotección se clasifican en 4 categorías, que pueden combinarse de diferentes maneras para obtener una cardioprotección multi-diana. PKG = proteincinasa G; RISK = cinasa de rescate de lesión de reperfusión; SAFE = potenciación de factor activador de superviviente.

con un infarto agudo de miocardio (IAM) en la ambulancia, de camino al laboratorio de hemodinámica. Sin embargo, en los pacientes con IAMCEST a los que se practica una intervención coronaria percutánea primaria (ICPP), la administración del tratamiento cardioprotector antes de la reperfusión mediante ICPP puede resultar difícil, ya que no debe retrasarse nunca el inicio de la reperfusión.

Los tratamientos que protegen frente a la lesión de reperfusión deben aplicarse en general lo antes posible durante la reperfusión, ya que la mayor parte de la muerte celular se produce durante los primeros minutos de restablecimiento del flujo. Como ejemplo cabe mencionar el PosAI (18). En el caso de los fármacos, generalmente es preferible administrarlos lo antes posible durante la isquemia, con objeto de asegurar que se alcanza una concentración miocárdica suficiente al inicio de la reperfusión.

Estudios previos han mostrado que retrasar la administración de algunos tratamientos de cardioprotección (por ejemplo, la sangliferina-A [19], el PosAI [20]) hasta después de que se ha producido ya la reperfusión no logró reducir el tamaño del IM. Pero por otro lado, hay datos experimentales limitados que sugieren que algunos productos o intervenciones cardioprotectores (por ejemplo, un inhibidor de la fosfoinosítido 3-cinasa γ/δ (PI3K γ/δ) [21], algunos productos antiapoptóticos [22], o el AIR tardío [23]) pueden reducir el tamaño del IM incluso si se administran después del inicio de la reperfusión (de 20 min a 3 h después de iniciada la reperfusión), lo cual brinda la oportunidad de administrar el producto cardioprotector después de la ICPP, cuando el paciente con un IAMCEST se encuentra en la sala. Sin embargo, este enfoque se basa en la premisa de que el tamaño del

TABLA 1 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que tienen dianas diferentes en el interior del miocardiocito

Primer autor, año (número de referencia)	Modelo de IAM experimental	Agentes o intervenciones cardioprotectores	Efecto cardioprotector	Vías de señalización
Schwiebert et al., 2010 (58)	Rata <i>in vivo</i>	Xenón (20%) en la reperfusión Hipotermia (34 °C) en la reperfusión	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM	No investigado
Alburquerque-Béjar et al., 2015 (8)	Cerdo <i>in vivo</i>	PerAIR GIK o exenatida en la reperfusión	Efectos aditivos de la PerAIR con la insulina o la exenatida	PerAIR—menos estrés oxidativo y reducción del desacoplamiento de la eNOS GIK y exenatida—cambio hacia la glicólisis
Sun et al., 2016 (59)	Ratones <i>in vivo</i>	NaHS (donante de H ₂ S) en la reperfusión SNAP (donante de NO) en la reperfusión	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM	NaHS—S-sulfhidración SNAP—S-nitrosilación

Estudios experimentales que ilustran el potencial de efectos cardioprotectores aditivos con 2 o más productos o intervenciones aplicados de forma aguda combinada durante la isquemia o poco después de la reperfusión. Se muestran tan solo los productos administrados a corto plazo de manera combinada durante la isquemia o poco después de la reperfusión, y que muestran una reducción del tamaño del infarto de carácter aditivo.

IAM = infarto agudo de miocardio; eNOS = óxido nítrico sintasa endotelial; GIK = glucosa/insulina/potasio; IM = infarto de miocardio; NaHS = hidrosulfuro de sodio; NO = óxido nítrico; PerAIR = per acondicionamiento isquémico de extremidades remoto durante la isquemia cardíaca; SNAP = S-nitroso-N-acetilpenicilamina.

IM aumenta con el tiempo de reperfusión, y esto es algo que continúa siendo objeto de controversia (4).

Otra consideración a tener en cuenta en el caso de los pacientes con IAMCEST es que, si los fármacos que protegen frente a la lesión isquémica se administran después de la oclusión coronaria, es posible que no lleguen a alcanzar el miocardio con isquemia grave que dispone de un flujo colateral escaso o nulo (24, 25). Sin embargo, esta situación puede sufrir cambios debido al uso cada vez más amplio de fármacos antiagregantes plaquetarios potentes en estos pacientes en el primer contacto médico (26), lo cual comporta que haya un porcentaje creciente de infartos que son reperfundidos en parte antes de la ICPP. Las terapias físicas, como la hipotermia, pueden alcanzar también el miocardio isquémico si se aplican antes de la reperfusión.

Las estrategias de cardioprotección pueden clasificarse también según las dianas sobre las que actúan (**ilustración central**). El primer grupo incluye dianas moleculares que intervienen en la muerte celular fundamentalmente necrótica, como los intercambiadores y canales iónicos, las proteasas, las especies moleculares de oxígeno reactivas, los elementos contráctiles o los componentes del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP). Estas estrategias se han basado generalmente en el uso de herramientas farmacológicas preexistentes y rara vez han progresado hasta llegar a la fase de ensayos clínicos. Una excepción es la ciclosporina A, que tiene como diana el MPTP. Sin embargo, la ciclosporina A produjo unos resultados preclínicos poco uniformes y no dio resultado en los ensayos clínicos. Durante la LIR aguda pueden producirse otras formas de muerte celular, como

TABLA 2 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que combinan dianas de miocardiocitos con dianas no miocardiocitarias*

Primer autor, año (número de referencia)	Modelo de IAM experimental	Agentes o intervenciones cardioprotectores	Efecto cardioprotector	Dianas miocardiocitarias y no miocardiocitarias
Koshinuma et al., 2014 (42)	Corazón de cobaya aislado	Z-VAD durante la isquemia y los primeros 30 min de reperfusión Necrostatina-1 durante la isquemia y los primeros 30 min de reperfusión	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM	Z-VAD—inhibición de la apoptosis Necrostatina-1—inhibición de la necroptosis
Yang et al., 2015 (60)	Rata <i>in vivo</i>	Cangrelor en la reperfusión Endonucleasa III en la reperfusión	Efectos aditivos del cangrelor y la endonucleasa III de reducción del tamaño del IM	Cangrelor, inhibidor de P2Y ₁₂ —plaquetas Endonucleasa III, acción sobre el ADN mitocondrial—miocardiocitos
Alexopoulos et al., 2017 (61)	Conejo <i>in vivo</i>	Exenatida en la reperfusión Ciclosporina-A en la reperfusión parstatina 1-26 en la reperfusión	Efectos aditivos con exenatida combinada con ciclosporina-A o con parstatina 1-26 de reducción del tamaño del IM	Exenatida—GLP-1, señalización—miocardiocitos Ciclosporina-A—MPTP, miocardiocitos Parstatina 1-26—inflamación
Audia et al., 2018 (41)	Rata <i>in vivo</i>	VX-765 y ticagrelor o cangrelor en la reperfusión	Reducción aditiva del tamaño del IM después de 2 h y 3 días de reperfusión	Inhibidor de P2Y ₁₂ —plaquetas VX-765, inhibidor de la caspasa 1—inhibición de la piroptosis miocardiocitaria

*Otros criterios como en la **tabla 1**.

MPTP = poro de transición de permeabilidad mitocondrial; VAD = val-ala-asp; Z-VAD = Z-val-ala-asp. Otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

TABLA 3 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que actúan en momentos distintos durante la isquemia y la reperfusión*

Primer autor, año (número de referencia)	Modelo de IAM experimental	Agentes o intervenciones cardioprotectores	Efecto cardioprotector	Cronología de la intervención
Xin et al., 2010 (62)	Rata <i>in vivo</i>	PerAIR de extremidades (4 × 5/ciclos de 5 min) PosAI (6 × 10/ciclos de 10 s)	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM, reducción de las ROS en la reperfusión e inhibición de la apoptosis	Isquemia—PerAIR de extremidades Reperfusión—PosAI Efectos aditivos sobre la fosforilación de Akt y Erk1/2
Yang et al., 2013 (44)	Rata <i>in vivo</i>	Cangrelor en la reperfusión Hipotermia (32 °C–33 °C) durante la isquemia Cariporida durante la isquemia	Efectos aditivos del cangrelor combinado con cariporida o con hipotermia, de reducción del tamaño del IM. Protección aditiva con los 3	Reperfusión—cangrelor, inhibidor de P2Y ₁₂ Isquemia—hipotermia, reduce el consumo de energía Isquemia—cariporida, inhibidor de intercambiador de Na ⁺ /H ⁺

*Otros criterios como en la [tabla 1](#).

PosAI = posacondicionamiento; ROS = especies moleculares de oxígeno reactivas; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

las de apoptosis, autofagia, necroptosis y piroptosis, todas las cuales pueden contribuir en diversos grados a producir el tamaño final del IM tras la LIR aguda y constituyen nuevas dianas para la cardioprotección. Un segundo grupo de dianas incluye la activación de vías de señalización cardioprotectoras endógenas, como la cascada de NO/cGMP/PKG, las vías RISK y SAFE, la morfología mitocondrial y el metabolismo miocardiocitario. La inflamación contribuye a producir la lesión pos-IM y constituye una diana adicional para su reducción (21, 27). La traslación de cada una de estas dianas a los pacientes ha tenido resultados diversos (3, 6), pero podrían formar parte de una estrategia multi-diana.

Por último, las estrategias de cardioprotección pueden ir destinadas a proteger los miocardiocitos o células no miocardiocitarias, como las plaquetas o los leucocitos (6). Aunque los miocardiocitos son las células que realizan el trabajo del corazón y las más sensibles a la LIR, el miocardio también contiene un gran número de otros tipos de células que desempeñan papeles importantes en la LIR miocárdica, como las células endoteliales, los fibroblastos, las células de músculo liso y las células neuronales. Algunos factores liberados por el endotelio y los fibroblastos (es decir, el “secretoma”) como los microARN (miARN) y los exosomas, pueden contribuir a producir la señalización de cardioprotección (28, 29). La LIR puede causar la muerte de células distintas de los miocardiocitos a través de diversas vías, entre ellas la apoptosis (30). Además, la LIR puede alterar la barrera endotelial, favoreciendo con ello el edema del miocardio (31, 32), y puede activar las células endoteliales haciendo que interaccionen con las células hemáticas circulantes que pueden taponar los microvasos, liberar moléculas que afectan a la función de los miocardiocitos y la tolerancia a la LIR, e infiltrar el miocardio. Las plaquetas son unas de las primeras células hematopoyéticas que responden a la LIR. Aunque las plaquetas activadas liberan factores que pueden ejercer efectos cardioprotectores durante la isquemia (33), existen evidencias sólidas que indican que pueden exacerbar la lesión de reperfusión a través de

mecanismos que no dependen de la obstrucción vascular (34, 35). También pueden formar coagregados con leucocitos (principalmente neutrófilos), y estos taponen una embolización distal con la reperfusión, con lo que contribuyen a producir la obstrucción microvascular (OMV) (27). La OMV puede ser causada también por una embolización procedente de la placa coronaria recanalizada y la compresión extrínseca secundaria a la formación de edema con la reperfusión (36). Además, pueden formarse áreas de ausencia de restablecimiento del flujo y de hemorragia intramiocárdica a causa de la extrema devastación del miocardio (37). Sea cual sea su origen, la OMV y la falta de restablecimiento del flujo pueden causar una mayor necrosis de miocardiocitos (38) y se asocian claramente a un pronóstico adverso en los pacientes con IAM (32).

ESTRATEGIAS MULTI-DIANA PARA LA CARDIOPROTECCIÓN

Definimos el “tratamiento de cardioprotección multi-diana” como los efectos cardioprotectores aditivos o sinérgicos de múltiples productos o intervenciones cardioprotectores dirigidos a dianas diferentes. Hay también algunos ejemplos específicos en los que se sabe que un mismo producto ejerce efectos sobre múltiples dianas diferentes y, por consiguiente, puede considerarse una estrategia multi-diana. La combinación de productos o intervenciones para obtener una cardioprotección multi-diana puede clasificarse, a grandes rasgos, en 5 categorías, aunque estas no son mutuamente excluyentes ([ilustración central, tablas 1-5](#)). Cada una de estas categorías se comenta en los apartados siguientes con el empleo de ejemplos procedentes de experimentos realizados en animales. En el texto que sigue se comenta su aplicabilidad a pacientes.

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN CON DIANAS DISTINTAS DENTRO DEL MIOCARDIOCITO Conceptualmente, el enfoque más sencillo para una cardioprotección multi-diana

TABLA 4 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección dirigidos a la misma vía de señalización pero con efectos de potenciación*

Primer autor, año (número de referencia)	Modelo de IAM experimental	Agentes o intervenciones cardioprotectores	Efecto cardioprotector	Vías de señalización
Xin et al., 2010 (62)	Rata <i>in vivo</i>	PerAIR de extremidades (4 × 5/ciclos de 5 min) PosAI (6 × 10/ciclos de 10 s)	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM, reducción de las ROS en la reperfusión e inhibición de la apoptosis	Efectos aditivos sobre la fosforilación de Akt y Erk1/2
Huang et al., 2011 (63)	Rata <i>in vivo</i>	Infusión de esmolol en la reperfusión Infusión de milrinona en la reperfusión	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM e inhibición de la apoptosis	Efectos aditivos sobre la actividad de PKA y la fosforilación de Akt
Fan et al., 2012 (51)	Ratas diabéticas y no diabéticas <i>in vivo</i>	Atorvastatina en la reperfusión PosAI (6 × 10/10 s)	Corazón diabético resistente al PosAI y protegido en parte por la atorvastatina. Sin embargo, la combinación de PosAI y atorvastatina reduce el tamaño del IM	Efectos aditivos sobre Akt y eNOS
Tratsiakovich et al., 2013 (46)	Rata y cerdo <i>in vivo</i>	L-arginina en la reperfusión Tetrahidropterina (BH ₄) en la reperfusión	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM y reducción de las ROS en la reperfusión	Cardioprotección aditiva mediada por la NOS
Wang et al., 2015 (64)	Rata <i>in vivo</i>	PerAIR de extremidades (1 ciclo de isquemia de 10 min y reperfusión de 5 min) Estimulación vagal	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM y la inflamación	No investigado

*Otros criterios como en la **tabla 1**.

NOS = óxido nítrico sintasa; PKA = proteína cinasa A; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 3**.

consiste en combinar 2 o más productos o intervenciones, cada uno de los cuales tiene una diana distinta dentro del miocardiocito. En este enfoque, es importante que cada producto o intervención de cardioprotección se emplee a su “dosis” máxima (es decir, no por debajo de su umbral de acción) y que la combinación de productos o intervenciones produzca un beneficio aditivo en cuanto a la reducción del tamaño del infarto. Las dianas intracelulares pueden consistir en vías de señalización prosupervivencia (por ejemplo, las vías RISK, SAFE y las cascadas de NO-cGMP-PKG), vías de muerte celular (por ejemplo, necrosis, apoptosis, autofagia, necroptosis y piroptosis) y orgánulos celulares (por ejemplo, mitocondrias, retículo sarcoplásmico) (**figura 1**). En consecuencia, una cardioprotección máxima puede requerir la activación de vías de prosupervivencia complementarias y/o la inhibición de vías de muerte celular nocivas, como se ha propuesto recientemente en la “hipótesis multi-diana” (39).

Se han publicado varios ejemplos de estrategias multi-diana para la cardioprotección, dirigidas a vías de señalización distintas dentro del miocardiocito (**tabla 1**). Por ejemplo, en un modelo de IAM en el cerdo, la combinación de AIR en la extremidad con GIK o con exenatida (un producto que simula el péptido de tipo glucagón-1) en el momento de la reperfusión redujo el tamaño del infarto en mayor medida que cualquiera de las intervenciones por sí sola (8). Es importante señalar que se puso de manifiesto que las intervenciones tienen dianas intracelulares diferentes, de tal manera que la AIR reduce el estrés oxidativo (niveles de nitrotirosina miocárdica) y el desacoplamiento de la NOS endotelial (eNOS), y la administración de GIK o exenatida desplaza el metabolismo cardiaco hacia un aumento de la glicólisis (8).

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN CON DIANAS NO MIOCARDIOPROTECTORAS La combinación de tratamientos dirigidos a

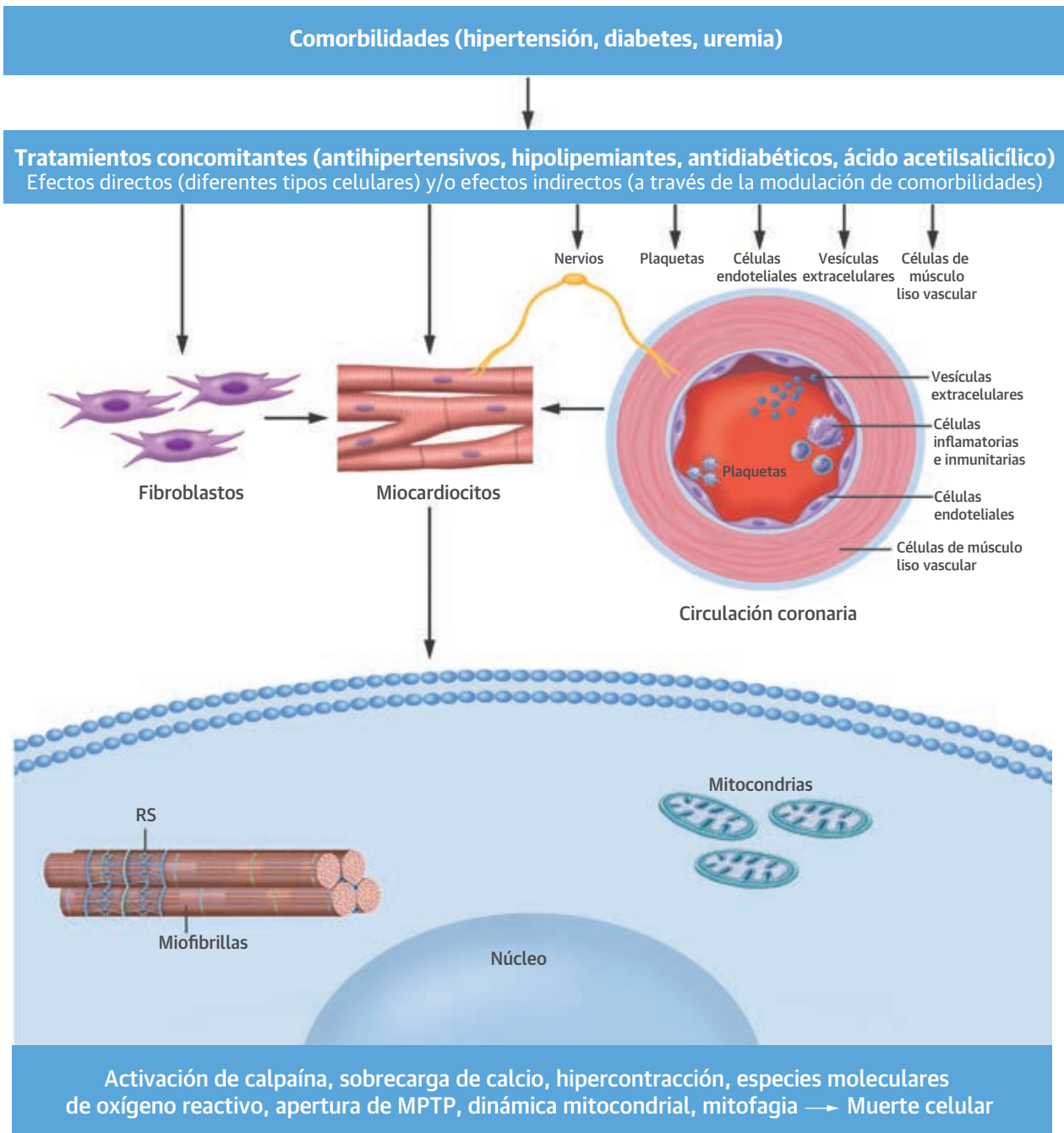
TABLA 5 Estudios experimentales que ilustran el potencial de cardioprotección aditiva con múltiples productos o intervenciones de cardioprotección que actúan sobre múltiples dianas*

Primer autor, año (número de referencia)	Modelo de IAM experimental	Agentes o intervenciones cardioprotectores	Efecto cardioprotector	Vías de señalización
Rastaldo et al., 2012 (48)	Corazón de rata aislado	Molécula híbrida que contiene donante de NO y antioxidante	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM	Canal de K _{ATP} mitocondrial
Lougiakis et al., 2016 (47)	Conejo <i>in vivo</i>	Molécula híbrida que contiene donante de H ₂ S y análogo de adenosina en la reperfusión	Efectos aditivos de reducción del tamaño del IM	Vía de cGMP/PKG/ fosfolambán
García-Ruiz et al., 2016 (17) y García-Prieto et al., 2017 (27)	Cerdo <i>in vivo</i> Ratón <i>in vivo</i>	Metoprolol intravenoso que actúa simultáneamente sobre los miocardiocitos (reduciendo la demanda de energía) y sobre los neutrófilos (inhibiendo la migración y los coagregados de neutrófilos-plaquetas)	Reduce el tamaño del infarto cuando se administra en momentos diferentes durante la isquemia, pero el efecto es más intenso cuando se administra más tempranamente	Reducción del consumo de oxígeno de los miocardiocitos y redistribuciones de conformación de los neutrófilos

*Otros criterios como en la **tabla 1**.

cGMP = guanosina monofosfato cíclico; PKG = proteína cinasa G; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

FIGURA 1 Principales vías de señalización cardioprotectoras que pueden abordarse de manera combinada



Las diferentes comorbilidades y tratamientos concomitantes pueden influir en la protección a través de sus efectos sobre diferentes dianas celulares y subcelulares, tal como indican las flechas. MPTP = poro de transición de permeabilidad mitocondrial; RS = retículo sarcoplásmico.

los miocardocitos con otros tratamientos dirigidos a componentes del corazón no miocardiocitarios (por ejemplo, los que mejoran la perfusión tisular) puede proporcionar una estrategia de cardioprotección más eficaz

(**tabla 2**). Cabe citar como ejemplo los inhibidores de P2Y₁₂ (como el ticagrelor y el cangrelor), que se sabe que reducen el tamaño del infarto (40). Dado que todos los pacientes con IAM reciben tratamiento con un antagonis-

TABLA 6 Principales estudios clínicos (finalizados y en marcha) que han investigado el empleo de productos o intervenciones multi-diana para la LIR del IAM en pacientes con IAMCEST a los que se practica una ICPP

Primer autor, año (ensayo) (número de referencia)	Número de pacientes (grupo control/grupo de intervención)	Intervención de tratamiento multi-diana	Abordaje	Variable de valoración principal	Resultado
Estudios finalizados					
Eitel <i>et al.</i> , 2015 (LIPSIA-COND) (54)	Control/PosAI/PerAIR + PosAI 232/232/232	Combinación de PerAIR de extremidades + PosAI	PerAIR: Extremidad superior en hospital 3 ciclos (5/5 min, 200 mm Hg), PosAI: (hinchado de balón de 1 min/deshinchado de 1 min) iniciado lo antes posible tras la reapertura de la arteria coronaria responsable	Índice de salvación de miocardio (edema y realce tardío de gadolinio en la CRM)	23% de aumento del índice de salvación Sin grupo de PerAIR de extremidades solo
Pasupathy <i>et al.</i> , 2017 (NACIAM) (56)	NTG i.v./GTN+NAC i.v. 38/37	NAC+NTG combinado	NTG i.v.: NAC i.v.:	Tamaño del IM (realce tardío de gadolinio en la CRM)	5,5% de reducción en el tamaño del infarto Todos los pacientes recibieron NTG
Estudios en fase de reclutamiento activo					
Ovize <i>et al.</i> , (CARIOCA) (NCT03155022)	Inclusión estimada 355/355	Combinación de PerAIR de extremidades y PosAI	AIR: Durante la hospitalización, extremidad superior, 4 ciclos (5/5 min, 200 mm Hg) iniciado lo antes posible antes de la ICP PosAI: 4 ciclos (hinchado de balón de 1 min/deshinchado de 1 min) iniciado lo antes posible tras la reapertura de la arteria coronaria responsable	Incidencia combinada de mortalidad por cualquier causa; agravamiento de la insuficiencia cardíaca durante la hospitalización inicial o la rehospitalización por insuficiencia cardíaca a los 6 meses de la ICPP	En fase de reclutamiento de pacientes
García-Dorado <i>et al.</i> , COMBAT-MI (NCT02404376)	Diseño factorial 2 x 2 (AIR, exenatida, ambos o ninguno de los dos) 107/107/107/107	Combinación de PerAIR de extremidades + exenatida	AIR: durante la hospitalización, extremidad superior, 4 ciclos (5/5 min, 200 mm Hg) Infusión intravenosa de exenatida iniciada antes de la reperfusión	Tamaño del infarto de miocardio (realce tardío de gadolinio en la CRM)	En fase de reclutamiento de pacientes
<p>CARIOCA = <i>Combined Application of Remote and Intra-Coronary Ischemic Conditioning in Acute Myocardial Infarction</i>; CRM = cardiopresonancia magnética; COMBAT-MI = <i>COMBination Therapy in Myocardial Infarction</i>; NTG = nitroglicerina; LIR = lesión de isquemia-reperusión; i.v. = intravenoso; LIPSIA-COND = <i>Effect of Conditioning on Myocardial Damage in STEMI</i>; NAC = N-acetilcisteína; NACIAM = <i>N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction</i>; ICP = intervención coronaria percutánea; ICPP = intervención coronaria percutánea primaria; AIR = acondicionamiento isquémico remoto; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3.</p>					

ta de los receptores de P2Y₁₂, para que resulte eficaz, un producto cardioprotector debe proporcionar una protección aditiva a la de esta base terapéutica. En este sentido, en las ratas se ha evidenciado que el VX-765, un inhibidor de la piroptosis mediada por la caspasa 1, proporciona un efecto aditivo de este tipo que se suma al del tratamiento de base con los inhibidores de P2Y₁₂ ticagrelor o cangrelor (41). Otro ejemplo es el del tratamiento dirigido a la necroptosis con necrostatina-1 y a la apoptosis (presumiblemente en células no miocitarias) con Z-VAD durante la isquemia y reperusión, que produjo una reducción aditiva del tamaño del infarto en corazones de cobaya aislados y perfundidos (42).

Parece haber un fundamento sólido para combinar un producto que actúe sobre la microcirculación (OMV) con otro que actúa sobre los miocardiocitos. Lamentablemente, hasta la fecha tan solo se han obtenido éxitos al intentar aliviar la OMV y mejorar el flujo microcirculatorio tras el IM, incluso experimentalmente. Algunos de los candidatos más prometedores son los compuestos vasoactivos adenosina y NO (32). De hecho, la proteína

similar a la angiopoyetina humana 4 (ANGPTL4) recombinante redujo el tamaño del infarto y previno la ausencia de restablecimiento del flujo y la hemorragia intramio-cárdica en los ratones (43).

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN DIRIGIDOS A MOMENTOS DIFERENTES DURANTE LA ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

La posibilidad de intervenir en 3 momentos diferentes del proceso del IAM (es decir, durante la isquemia, en la reperusión y en la fase avanzada de la reperusión) brinda la oportunidad de combinar 2 o más tratamientos de cardioprotección para abordar estas 3 fases diferentes con objeto de alcanzar una cardioprotección aditiva (tabla 3). Un ejemplo excelente de este enfoque de cardioprotección multi-diana es el aportado por Yang *et al.* (44), que observaron que el tratamiento triple combinando una hipotermia leve y cariporida (un inhibidor del intercambiador de sodio-hidrógeno) durante la isquemia, con la adición de cangrelor en la reperusión proporcionaba una protección aditiva.

MÚLTIPLES PRODUCTOS O INTERVENCIONES DE CARDIOPROTECCIÓN DIRIGIDOS A LA MISMA VÍA DE SEÑALIZACIÓN PERO CON EFECTOS ADITIVOS

En algunas situaciones, 2 productos pueden actuar en la misma vía de señalización, de tal manera que uno de ellos potencia los efectos cardioprotectores del otro (tabla 4). Por ejemplo, la administración conjunta del sustrato de la NOS, L-arginina y el cofactor tetrahidrobiopterina (BH_4) inmediatamente antes de la reperfusión redujo significativamente el tamaño del IM tanto en las ratas como en los cerdos, a pesar de que ninguno de los dos tuviera efectos protectores por sí solo (45, 46).

UN ÚNICO PRODUCTO O INTERVENCIÓN DE CARDIOPROTECCIÓN CON MÚLTIPLES DIANAS

Hay muchos ejemplos de un único producto o una única intervención que tienen múltiples dianas (tabla 5), e intuitivamente cabría prever que estos tratamientos fueran más eficaces que un producto o intervención dirigidos a una única diana. Por ejemplo, el metoprolol por vía intravenosa, administrado antes de la reperfusión, reduce tanto el tamaño del infarto como la OMV en el ratón (27), el cerdo (17) y el ser humano (13). Clásicamente, se ha considerado que el metoprolol reduce la lesión isquémica al reducir la demanda de energía de los miocardiocitos, ya que es más eficaz cuando se administra en una fase temprana durante la isquemia (17). Sin embargo, recientemente se ha observado que el metoprolol actúa a través de los receptores adrenérgicos β_1 de los neutrófilos, reduciendo la formación de coagregados de neutrófilos-plaquetas durante la reperfusión (17), y ello puede explicar el potente efecto de este fármaco sobre la OMV. Los beneficios que aporta la doble diana del metoprolol parecen ser específicos de este fármaco y no corresponden a un efecto de clase.

Se sabe que las estrategias de cardioprotección endógena de PAI, PosAI y AIR protegen el corazón a través de varias vías de señalización diferentes y, por consiguiente, cabría suponer que proporcionan un efecto de cardioprotección más potente que el obtenido con un producto que tenga una sola diana.

Un único miARN o ARN interferente pequeño pueden proteger el corazón frente a la LIR aguda a través de sus efectos sobre diversas dianas de ARNm diferentes. Las moléculas híbridas pueden tener 2 o más dominios estructurales que actúen como 2 farmacóforos distintos y proporcionen una cardioprotección aditiva. Por ejemplo, un compuesto híbrido que combina el núcleo de adenina con una porción molecular que libera lentamente sulfuro de hidrógeno (H_2S) indujo una cardioprotección aditiva (47). Una molécula híbrida formada por un donante de NO lipófilo y un compuesto antioxidante lipófilo protegió el corazón de la rata frente a la LIR aguda si se administraba en forma de una molécula híbrida, pero no al administrarla en una mezcla (48).

REPERCUSIONES DE LAS COMORBILIDADES Y LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Tras las primeras observaciones realizadas en estudios en animales a finales de la década de 1990, se ha establecido claramente que muchas de las vías de señalización involucradas en la protección mediante intervenciones de acondicionamiento isquémico se ven afectadas por varios factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, como el sexo, la edad, la hipertensión y enfermedades metabólicas como la hiperlipidemia y la diabetes (5). Por ejemplo, los estímulos de acondicionamiento son menos eficaces en los animales diabéticos ya que estos son menos capaces de activar la vía de PI3K/Akt (49). Puede ser necesario un estímulo más potente o una estrategia combinada frente a otras dianas adicionales para activar plenamente las vías de protección. Por ejemplo, la cardioprotección puede restablecerse administrando un inhibidor del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), que es un importante regulador negativo de la vía de PI3K/Akt, para optimizar la activación de la PI3K/Akt (50). Las medicaciones utilizadas para tratar una comorbilidad pueden interferir en la señalización cardioprotectora o potenciarla (6). La atorvastatina administrada en la reperfusión, combinada con un PosAI, logró vencer la resistencia del corazón murino diabético a la cardioprotección mediante una potenciación de la activación de la vía de Akt-eNOS (51).

La mayor parte de los estudios que han mostrado la interacción de ciertas comorbilidades con la cardioprotección se han realizado en modelos de una sola comorbilidad, sin ningún tratamiento específico para ella. Aunque la mayoría de los experimentos realizados en animales sobre la LIR y la protección frente a ella se llevaron a cabo en animales jóvenes y por lo demás sanos (y en consecuencia no tratados), los pacientes reclutados para los ensayos clínicos de la cardioprotección suelen ser de edad avanzada y presentar numerosas comorbilidades y uso de medicaciones concomitantes asociadas a ellas, así como de tratamientos a corto plazo a causa del IAM. Un ejemplo importante de medicaciones concomitantes que introducen un factor de confusión en la cardioprotección son los anestésicos como el propofol que pueden influir en ella (6). Así pues, lo ideal sería disponer de más estudios en modelos animales adecuados que simularan de manera más estrecha la situación clínica de múltiples comorbilidades y medicaciones concomitantes asociadas a ello, para identificar dianas farmacológicas (5). A este respecto, debe señalarse que los tratamientos clínicos existentes tras el IM consisten ya en múltiples estrategias combinadas.

Las repercusiones de las comorbilidades y los tratamientos concomitantes en la cardioprotección se han venido sospechando desde hace mucho tiempo; sin embargo, los análisis de subgrupos realizados en estudios clínicos a gran escala, en los que han participado pacientes con múltiples

comorbilidades y tratamiento concomitante, no han confirmado el efecto de confusión de una determinada comorbilidad o tratamiento concomitante específicos (por ejemplo, en el ensayo CIRCUS [*Cyclosporine and Prognosis in Acute Myocardial Infarction (MI) Patients*] con ciclosporina A [52]).

ESTUDIOS CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO MULTI-DIANA

La población principal a la que va destinada la cardioprotección es la formada por pacientes con IAMCEST a los que se practica una revascularización inmediata mediante ICPP. Los estudios clínicos actuales de los tratamientos multi-diana se limitan a combinaciones de diferentes estrategias de acondicionamiento isquémico, una combinación de tratamientos farmacológicos, o una combinación de estrategias farmacológicas y de acondicionamiento (tabla 6), mientras que las medidas físicas como la hipotermia o la estimulación nerviosa no se han estudiado en combinación con otras estrategias de cardioprotección.

Como ejemplo de un estudio en el que se investigan 2 intervenciones dirigidas principalmente a los miocardiocitos, la xenatida (53) y el AIR (15), cada una de las cuales ha mostrado una eficacia cardioprotectora por separado en pacientes con IAMCEST a los que se practica una ICPP, en el ensayo COMBAT-MI (*COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction*) (NCT02404376) se está estudiando el uso combinado.

En una investigación de 2 tratamientos administrados en momentos diferentes, Eitel *et al.* (54) estudiaron la combinación del AIR en el hospital antes de la reperfusión y la PosAI intracoronaria tras la reapertura de la arteria coronaria responsable en 696 pacientes con IAMCEST. Mientras que el PosAI solo no logró mejorar el índice de salvación de miocardio determinado mediante cardioprotección magnética, la combinación de AIR y PosAI aumentó el índice de salvación miocárdica. Dado que no hubo un grupo tratado con AIR solo, el estudio no pudo confirmar un efecto aditivo. En otro estudio clínico no se observó un efecto cardioprotector aditivo con el AIR de una extremidad y el PosAI (55). Actualmente se está realizando el ensayo CARIOCA (*Combined Application of Remote and Intra-Coronary Ischemic Conditioning in Acute Myocardial Infarction*) (NCT03155022), en el que se investiga la eficacia del AIR en el hospital antes de la reperfusión y el PosAI en los resultados clínicos.

En un estudio destinado a evaluar el efecto de potenciación de 2 productos cardioprotectores diferentes, el ensayo NACIAM (*N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction*) (56) examinó los efectos de la N-acetilcisteína (NAC) sobre el tamaño del infarto en 75 pacientes con IAMCEST a los que se practicó una ICPP. La NAC es un antioxidante y potencia los efectos de la nitroglicerina. Con la administración de un tratamiento de base mediante infusión de nitroglicerina en todos los pacientes, los que recibieron NAC presentaron una reducción absoluta

del 5,5% en el tamaño del infarto determinado mediante cardioprotección magnética, en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, el diseño del ensayo no aportó una información concluyente acerca de los mecanismos involucrados, ya que todos los pacientes fueron tratados con nitroglicerina (56).

Como ejemplo de un solo fármaco con acciones sobre múltiples vías, se ha estudiado el metoprolol en pacientes con IAMCEST; sin embargo, los resultados han sido diversos (13, 57).

RECOMENDACIONES FUTURAS

A lo largo de los últimos 30 años, se ha acumulado una gran cantidad de evidencias que indican que multitud de tratamientos cardioprotectores son eficaces para reducir el tamaño del infarto en los modelos animales de la LIR (3, 4, 6, 32). Sin embargo, los modelos animales de la LIR habitualmente utilizados no reproducen de manera suficiente el fenómeno complejo de la LIR que se da en los pacientes. La hipótesis que presentamos es la de que para que la cardioprotección resulte eficaz en estos modelos y se consiga una traslación efectiva a los pacientes, es necesario utilizar un tratamiento de cardioprotección multi-diana. Las combinaciones de intervenciones para las que existe una información preclínica sólida sobre el mecanismo de acción, la eficacia y la seguridad, y que son fáciles de aplicar, son candidatos adecuados para pasar a la fase de ensayos clínicos. Al diseñar un ensayo de este tipo, puede usarse un diseño factorial para demostrar un beneficio aditivo de una combinación, pero este enfoque aumenta el número de pacientes necesarios. Un mejor enfoque puede ser demostrar en primer lugar el beneficio aditivo en modelos animales y evaluar luego la combinación en pacientes en comparación con un control. Otra consideración importante es que los pacientes con IAMCEST reciben medicaciones concomitantes como los inhibidores de P2Y₁₂. También deben tenerse en cuenta otros factores, como el efecto sobre las arritmias y el remodelado cardíaco a largo plazo.

A la vista de los ejemplos comentados en los apartados anteriores, entre las posibilidades prometedoras para abordar una cardioprotección multi-diana se encuentran las siguientes:

- Una combinación de AIR con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente; esto se está evaluando en el ensayo COMBAT-IM.
- Una combinación de un fármaco que active vías cardioprotectoras endógenas (RISK, SAFE, cGMP/PKG) con un fármaco que inhiba vías de muerte celular.
- Un fármaco dirigido a la lesión vascular/inflamación con un fármaco dirigido a la muerte de los miocardiocitos.

Nuestra hipótesis es que el tratamiento multi-diana ideal podría ser el que fuera capaz de abordar la OMV (por ejemplo, administración intravenosa de cangrelor o ANGPL4), actuar sobre los miocardiocitos (por ejemplo, acondicionamiento isquémico remoto) y abordar también la inflamación (por ejemplo, metoprolol). Existe la posibilidad de separar el momento de administración de estas modalidades terapéuticas a lo largo del tiempo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Sean M. Davidson, The Hatter Cardiovascular Institute, University College London, 67 Chenies Mews, London WC1E 6HX, Reino Unido. Correo electrónico: s.davidson@ucl.ac.uk. Twitter: @UCL. O BIEN Dr. David García-Dorado, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035, Barcelona, España. Correo electrónico: dgdorado@vhebron.net. Twitter: @VHIR.

BIBLIOGRAFÍA

- Heusch G. Critical issues for the translation of cardioprotection. *Circ Res* 2017;120:1477-86.
- Heusch G. Cardioprotection research must leave its comfort zone. *Eur Heart J* 2018;39:3393-5.
- Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J* 2017;38:935-41.
- Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J* 2017;38:774-84.
- Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev* 2014;66:1142-74.
- Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Botker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res* 2017;113:564-85.
- Inserte J, Hernando V, Vilardosa U, Abad E, Poncelas-Nozal M, Garcia-Dorado D. Activation of cGMP/protein kinase G pathway in postconditioned myocardium depends on reduced oxidative stress and preserved endothelial nitric oxide synthase coupling. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e005975.
- Alburquerque-Bejar JJ, Barba I, Inserte J, et al. Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs. *Cardiovasc Res* 2015;107:246-54.
- Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflugers Arch* 2017; 469: 159-81.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 2015;116:674-99.
- Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Pina P, Inserte J, Agullo L, Soler-Soler J. Cariporide preserves mitochondrial proton gradient and delays ATP depletion in cardiomyocytes during ischemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H999-1006.
- Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998;93: 372-83.
- Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013;128:1495-503.
- Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1925-33.
- Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727-34.
- Kleinbongard P, Amanakis G, Skyschally A, Heusch G. Reflection of cardioprotection by remote ischemic preconditioning in attenuated ST-segment elevation during ongoing coronary occlusion in pigs: evidence for cardioprotection from ischemic injury. *Circ Res* 2018;122:1102-8.
- García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2093-104.
- Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2010;87:406-23.
- Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2003;60:617-25.
- Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004;62:74-85.
- Doukas J, Wrasidlo W, Noronha G, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma/delta inhibition limits infarct size after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:19866-71.
- Souktani R, Pons S, Guegan C, et al. Cardioprotection against myocardial infarction with PTD-BIR3/RING, a XIAP mimicking protein. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:713-8.
- Basalay M, Barsukovich V, Mastitskaya S, et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol* 2012;97: 908-17.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 2013;123:92-100.
- Figueras J, Otaegui I, Marti G, et al. Area at risk and collateral circulation in a first acute myocardial infarction with occluded culprit artery. STEMI vs non-STEMI patients. *Int J Cardiol* 2018;259: 14-9.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- García-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun* 2017;8:14780.
- Abrial M, Da Silva CC, Pillot B, et al. Cardiac fibroblasts protect cardiomyocytes against lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68:56-65.
- Giricz Z, Varga ZV, Baranyai T, et al. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68:75-8.
- Jose Corbalan J, Vatner DE, Vatner SF. Myocardial apoptosis in heart disease: does the emperor have clothes? *Basic Res Cardiol* 2016; 111:31.
- García-Dorado D, Andrés-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Inserte J, Barba I. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52: 931-9.
- Heusch G. The coronary circulation as a target of cardioprotection. *Circ Res* 2016;118:1643-58.
- Russo I, Penna C, Musso T, et al. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:71.
- Barrabes JA, Inserte J, Mirabet M, et al. Antagonism of P2Y12 or GPIIb/IIIa receptors reduces platelet-mediated myocardial injury after ischemia and reperfusion in isolated rat hearts. *Thromb Haemost* 2010;104:128-35.
- Vilalaur G, Gutierrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation* 2016;134:1708-19.
- Fernandez-Jimenez R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, et al. Dynamic edematous response

- of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage. *Circulation* 2017;136:1288-300.
37. Garcia-Dorado D, Theroux P, Solares J, et al. Determinants of hemorrhagic infarcts. Histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion. *Am J Pathol* 1990;137:301-11.
38. Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120:1822-36.
39. Rossello X, Yellon DM. The RISK pathway and beyond. *Basic Res Cardiol* 2017;113:2.
40. Cohen MV, Downey JM. The impact of irreproducibility and competing protection from P2Y12 antagonists on the discovery of cardioprotective interventions. *Basic Res Cardiol* 2017;112:64.
41. Audia JP, Yang X-M, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y12 receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. *Basic Res Cardiol* 2018;113.
42. Koshinuma S, Miyamae M, Kaneda K, Kotani J, Figueredo VM. Combination of necroptosis and apoptosis inhibition enhances cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Anesth* 2014;28:235-41.
43. Galaup A, Gomez E, Souktani R, et al. Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiotensin-like 4. *Circulation* 2012;125:140-9.
44. Yang XM, Cui L, Alhammouri A, Downey JM, Cohen MV. Triple therapy greatly increases myocardial salvage during ischemia/ reperfusion in the in situ rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:403-12.
45. Lux A, Pokreisz P, Swinnen M, et al. Concomitant phosphodiesterase 5 inhibition enhances myocardial protection by inhaled nitric oxide in ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:284-92.
46. Tratsiakovich Y, Gonon AT, Kiss A, et al. Myocardial protection by co-administration of L-arginine and tetrahydrobiopterin during ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol* 2013;169:83-8.
47. Lougiakis N, Papapetropoulos A, Gikas E, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of novel adenine-hydrogen sulfide slow release hybrids designed as multitarget cardioprotective agents. *J Med Chem* 2016;59:1776-90.
48. Rastaldo R, Cappello S, Di Stilo A, Folino A, Losano G, Pagliaro P. A lipophilic nitric oxide donor and a lipophilic antioxidant compound protect rat heart against ischemia-reperfusion injury if given as hybrid molecule but not as a mixture. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:241-8.
49. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes* 2005;54:2360-4.
50. Xue R, Lei S, Xia ZY, et al. Selective inhibition of PTEN preserves ischaemic post-conditioning cardioprotection in STZ-induced Type 1 diabetic rats: role of the PI3K/Akt and JAK2/STAT3 pathways. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:377-92.
51. Fan Y, Yang S, Zhang X, Cao Y, Huang Y. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39:938-43.
52. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1021-31.
53. Lonborg J, Vejlsstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:1491-9.
54. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 2015;36:3049-57.
55. Prunier F, Angoulvant D, Saint Etienne C, et al. The RIPOST-MI study, assessing remote ischemic preconditioning alone or in combination with local ischemic postconditioning in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2014;109:400.
56. Pasupathy S, Tavella R, Grover S, et al. Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation* 2017;136:894-903.
57. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2705-15.
58. Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, et al. Post-conditioning by xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:734-9.
59. Sun J, Aponte AM, Menazza S, Gucek M, Steenbergen C, Murphy E. Additive cardioprotection by pharmacological postconditioning with hydrogen sulfide and nitric oxide donors in mouse heart: S-sulphydration vs. S-nitrosylation. *Cardiovasc Res* 2016;110:96-106.
60. Yang XM, Cui L, White J, et al. Mitochondrially targeted Endonuclease III has a powerful antiinfarct effect in an in vivo rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2015;110:3.
61. Alexopoulos P, Panoutsopoulou K, Vogiatzis G, Koletsis E, Dougenis D, Tsopanoglou NE. Combined treatment with exenatide and cyclosporine A or parstatin 1-26 results in enhanced reduction of infarct size in a rabbit model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;70:34-41.
62. Xin P, Zhu W, Ma S, et al. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H1819-31.
63. Huang MH, Wu Y, Nguyen V, et al. Heart protection by combination therapy with esmolol and milrinone at late-ischemia and early reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:223-32.
64. Wang Q, Liu GP, Xue FS, et al. Combined vagal stimulation and limb remote ischemic preconditioning enhances cardioprotection via an antiinflammatory pathway. *Inflammation* 2015;38:1748-60.

PALABRAS CLAVE cardioprotección, isquemia, infarto de miocardio, reperfusión

COMENTARIO EDITORIAL

Isquemia / Reperusión Miocárdica: un largo camino hacia un presente y futuro prometedor

Rosa-Maria Lidón, Laia Milà

El infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST) es una patología prevalente con alta morbi-mortalidad. La reperusión precoz del miocardio isquémico se ha convertido en la máxima prioridad. Para ello, las sociedades científicas promueven la creación de redes asistenciales que favorezcan la reperusión como tratamiento del IAMEST (1,2). Sin lugar a dudas, el tiempo es oro para salvar miocardio, si a esta reducción del tiempo de isquemia se asocia una cardioprotección adecuada, los resultados obtenidos serán mejores.

Para conseguir una cardioprotección efectiva es imprescindible conocer los mecanismos implicados en la necrosis miocárdica y la literatura en dicha materia es extensa. Las primeras evidencias las encontramos en el artículo publicado en 1960 por Jennings *et al* (3) en el cual se demuestra la aceleración del daño miocárdico tras la reperusión en corazones de perros sometidos a una oclusión coronaria y denominaron a este fenómeno "daño por reperusión". Las dificultades en la investigación son importantes de tal manera que a principios de los 80, Nayler *et al*, se plantean si el daño por reperusión es un artefacto de laboratorio (4). Es a partir de la década de los noventa en que las investigaciones permiten avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la lesión que se produce, no sólo durante la isquemia, sino también durante la reperusión, lo que actualmente se denomina lesión por isquemia/reperusión (LIR) (5,6).

La investigación durante las últimas décadas ha sido muy intensa y ha permitido un avance fundamental en el conocimiento de los múltiples mecanismos de acción responsables de la LIR y de las posibles dianas terapéuticas, obteniéndose resultados esperanzadores en estudios experimentales con modelo animal. No obstante, el objetivo es trasladar los resultados obtenidos en el laboratorio experimental a los pacientes con IAMEST, en los cuales la isquemia está en curso en el momento de la intervención. En estas circunstancias, las condiciones por excelencia

para poder ofrecer una cardioprotección efectiva son: 1. no retrasar la reperusión; 2. reducir el daño por isquemia y 3. reducir el daño por reperusión.

El amplio abanico que abarca la investigación de la LIR hace que pueda resultar difícil a los neófitos iniciarse en la materia, incluso a los cardiólogos clínicos, con inquietudes en la investigación básica, mantenerse al día de los avances científicos. La dificultad estriba no solo en los diferentes modelos utilizados (in vitro, corazón aislado, animal pequeño, animal grande, humano y últimamente el efecto "omics"), sino también en los resultados contradictorios y en ocasiones decepcionante obtenidos en la traslación de los estudios experimentales a la práctica clínica (7,8).

Se han realizado múltiples revisiones sistemáticas sobre la evidencia científica publicada hasta el momento de la LIR con distintas clasificaciones de las dianas terapéuticas (9,10). Gerczuk *et al* (11) evalúan cada diana terapéutica de forma aislada, mientras que Dirksen *et al* (12) clasifican las distintas dianas terapéuticas únicamente según los mecanismos de acción intracelular. Otras revisiones repasan conceptos ya clásicos como estrés oxidativo, alteraciones de la bomba sodio-potasio y calcio o apoptosis y aportan definiciones de conceptos más recientes como autofagia y necroptosis y con ello, ayudan a tener una visión global del estado del arte de la LIR (13,14).

En el presente artículo, Davidson y colaboradores nos ofrecen una visión actualizada y exhaustiva sobre la cardioprotección centrada en el contexto del IAMEST (15). Esta revisión forma parte de las discusiones de la European Union Cardioprotection COST Action, CA16225, que fue creada en 1971 con el objetivo de promover las cooperaciones científicas a nivel trans-nacional.

El planteamiento que realizan los autores en esta revisión resulta interesante a nivel clínico, ya que se reflexiona sobre la limitación de la traslación de los estudios experimentales efectivos a la práctica clínica. A partir de

esta premisa, analizan la evidencia científica actual y su proyección presente y futura en los pacientes con IAMEST.

Partiendo de la base que el IAMEST es multifactorial, los autores introducen el primer concepto básico para entender la LIR y es los múltiples mecanismos de acción implicados en la muerte celular. Por tanto, para ser efectiva, la cardioprotección debería orientarse a actuar en diferentes niveles. A partir de este concepto los autores desgranar los diferentes tipos de estrategias cardioprotectoras basadas en: 1. la modalidad de protección (condicionamiento isquémico, protección farmacológica e intervención física); 2. el momento de aplicación (durante la isquemia, precozmente en el momento de la reperfusión y tardíamente en la reperfusión); 3. dianas celulares tanto los cardiomiocitos como otras células circulantes (neutrófilos y plaquetas), así como la obstrucción microvascular y por último; 4. dianas intracelulares (inhibición de las vías de muerte celular y activación de las vías endógenas pro-supervivencia).

Así mismo, los diferentes tipos de estrategia pueden aplicarse en lo que se define como estrategia multi-diana para la cardioprotección, es decir, el efecto aditivo o sinérgico de agentes o intervenciones dirigidas a distintas dianas de forma simultánea. No obstante, los autores destacan que cuando se realiza esta aproximación, es importante garantizar que cada agente cardioprotector o intervención se aplica a la "dosis" máxima y que la combinación de ellos confiere, realmente, un beneficio aditivo en la reducción del tamaño del infarto.

Otros aspectos importantes que consideran los autores para explicar la mala traslación de los estudios experimentales a la práctica clínica son: 1. la influencia de las comorbilidades (edad, sexo, diabetes, dislipemia e hipertensión arterial) que interfieren en las vías de señalización implicadas en la cardioprotección del condicionamiento isquémico y 2. fármacos como los antiagregantes plaquetarios que han demostrado tener un papel en la cardioprotección (16,17).

Por último, los autores analizan los ensayos clínicos publicados que evalúan la LIR. Se han investigado múltiples estrategias terapéuticas en pacientes con IAMEST tratados con intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPP). El estudio LIPSIA-COND (18) evaluó el condicionamiento isquémico remoto (RIC) intrahospitalario y post-condicionamiento isquémico. En el ensayo clínico NACIAM (19) se combinó terapia farmacológica con n-acetilcisteína y nitroglicerina. Otros dos ensayos clínicos se encuentran actualmente en período de reclutamiento, CARIOCA (Combined Application of Remote and Intra-Coronary Ischemic Conditioning in Acute Myocardial Infarction) trial (NCT03155022), combina también RIC intrahospitalario con post-condicionamiento isquémico y COMBAT-MI (COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction) trial (NCT02404376) asocia el RIC intrahospitalario con el tratamiento con exenatide durante la reperfusión. Ambos estudios forman parte del futuro prometedor en cardioprotección por LIR.

En conclusión, la presente revisión (15) es una excelente herramienta y constituye una piedra angular para comprender en qué punto está la cardioprotección miocárdica. Desde el planteamiento de que el IAMEST es multifactorial, los autores realizan una revisión sistemática de las vías que se están explorando en la actualidad, introducen conceptos básicos como diferentes dianas terapéuticas, objetivo múltiple, tiempo de aplicación de las terapias e impacto de las comorbilidades y co-tratamientos en la lesión por isquemia /reperfusión, todo ello con una aproximación fácilmente comprensible que permite al clínico actualizarse en este campo.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Rosa-Maria Lidón. Correo electrónico: rmlidon@vhebron.net

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018, 39(2):119-177.
2. Glenn N, Levine, Eric R, Bates, James C. Blankenship et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2016; 133:1135-1147.
3. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* 1960;70:68-78.
4. Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 1982;66:1146-1149
5. García-Dorado D, Théroux P, Duran JM, et al. A new approach to modification of infarct size, infarct composition, and infarct geometry during coronary artery occlusion and reperfusion. *Circulation* 1992;85:1160-1174)
6. Piper HM, García-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1998. 38, 191:300.
7. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ Res.* 2013. 113 (4), 439-50.
8. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet* 2013, 381, 166-175.
9. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123:92-100.
10. Hausenloy DJ, García-Dorado D, Bøtker HE. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(6):564-585.
11. Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:969-78.

12. Dirksen MT, Laarman GJ, Simoons ML, Duncker DJ. Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc Res.* 2007;74:343-55.
13. Wu MY, Yiang GT, Liao WT et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury *Cell Physiol Biochem* 2018;46:1650-1667
14. Gong R, Wu YQ. Remote ischemic conditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothoracic Surgery* 2019; <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0834-x>
15. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol* 2019;73: 89-99
16. Barrabés JA, Inserte J, Mirabet M. Barrabes JA, I. J.-D. (2010). Antagonism of P2Y12 or GPIIb/IIIa receptors reduces platelet-mediated myocardial injury after ischaemia and reperfusion in isolated rat hearts. *Thromb Haemost* , 104, 128-135.
17. Vilahur G, Gutierrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation* 2016;134:1708-19.
18. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, et al. Cardio-protection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 2015; 36:3049-57.
19. Pasupathy S, Tavella R, Grover S, et al. Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation* 2017; 136:894-903.

Asociación de la duración y calidad del sueño con la aterosclerosis subclínica



Fernando Domínguez, MD, PhD,^{a,b,c} Valentín Fuster, MD, PhD,^{a,d} Juan Miguel Fernández-Alvira, PhD,^a Leticia Fernández-Friera, MD, PhD,^{a,c,e} Beatriz López-Melgar, MD, PhD,^{a,c,e} Ruth Blanco-Rojo, PhD,^f Antonio Fernández-Ortiz, MD, PhD,^{a,c,g,h} Pablo García-Pavía, MD, PhD,^{b,c,i} Javier Sanz, MD,^{a,d} José M. Mendiguren, MD,^j Borja Ibañez, MD, PhD,^{a,c,k} Héctor Bueno, MD, PhD,^{a,l,m} Enrique Lara-Pezzi, PhD,^{a,c} José M. Ordovás, PhD^{a,f,n}

RESUMEN

ANTECEDENTES La duración y la calidad del sueño se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no hay estudios grandes que hayan relacionado el sueño medido de forma objetiva con la aterosclerosis subclínica evaluada en múltiples localizaciones vasculares.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de los parámetros del sueño medidos con actigrafía con la aterosclerosis subclínica en una población de mediana edad asintomática, e investigar las interacciones entre el sueño, los factores de riesgo convencionales, los factores psicosociales, los hábitos alimentarios y la inflamación.

MÉTODOS Se realizó un registro actigráfico de siete días en 3974 participantes (edad 45,8 ± 4,3 años; 62,6% varones) del estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*). Se definieron cuatro grupos: duración del sueño muy corta <6 h, duración del sueño corta de 6 a 7 h, duración del sueño de referencia de 7 a 8 h y duración del sueño larga >8 h. El índice de fragmentación del sueño se definió como la suma del índice de movimiento y el índice de fragmentación. Se realizó una ecografía vascular tridimensional carotídea y femoral y una tomografía computarizada cardíaca para cuantificar la aterosclerosis no coronaria y la calcificación coronaria.

RESULTADOS Al aplicar un ajuste para los factores de riesgo convencionales, la duración del sueño muy corta mostró una asociación independiente con una carga aterosclerótica elevada en la ecografía vascular tridimensional, en comparación con el grupo de referencia (*odds ratio*: 1,27; intervalo de confianza del 95%: 1,06 a 1,52, $p = 0,008$). Los participantes que se encontraban en el quintil más alto de fragmentación del sueño presentaron una prevalencia superior de múltiples territorios no coronarios afectados (*odds ratio*: 1,34; intervalo de confianza del 95%: 1,09 a 1,64, $p = 0,006$). No se observaron diferencias por lo que respecta a la puntuación de calcificación arterial coronaria en los distintos grupos de sueño.

CONCLUSIONES La menor duración del sueño y el sueño fragmentado se asocian de manera independiente a un aumento del riesgo de aterosclerosis subclínica en múltiples territorios. Estos resultados resaltan la importancia de los hábitos de sueño saludables para la prevención de la enfermedad cardiovascular. (J Am Coll Cardiol 2019;73:134-44)

© 2019 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.



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

Del ^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España; ^bUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España; ^cCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España; ^dZena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute/Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^eHM Hospitales-Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares HM-CIEC, Madrid, España; ^fIMDEA Food Institute, CEI UAM + CSIC, Madrid, España; ^gUniversidad Complutense, Madrid, España; ^hInstituto Cardiovascular, IDSSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; ⁱFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España; ^jBanco de Santander, Madrid, España; ^kIIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, España; ^lDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, e Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ^mFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; y el ⁿU.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts. El estudio PESA es financiado conjuntamente por el CNIC y Banco Santander. El estudio recibe también financiación del Instituto de Salud Carlos III (PI15/02019) y del Fondo para el Desarrollo Regional Europeo. El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MEIC) y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación del MEIC SEV-2015-0505). El Dr. Bueno ha recibido pagos por consultoría de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer y Novartis; ha recibido pagos por conferencias o ayuda para la asistencia a congresos científicos de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, Ferrer, Novartis y MEDSCAPE-the heart.org; y ha

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****3D** = tridimensional**TC** = tomografía computarizada**DSL** = duración del sueño larga**DSR** = duración del sueño de referencia**IFS** = índice de fragmentación del sueño**DSC** = duración del sueño corta**DSMC** = duración del sueño muy corta**VUS** = ecografía vascular

El sueño es un proceso fisiológico esencial que protege la salud física y mental. El déficit de sueño tiene una prevalencia elevada en las sociedades occidentales y los estudios epidemiológicos sugieren que no solo la duración del sueño corta (DSC) sino también la duración del sueño larga (DSL) están relacionadas con un aumento del riesgo cardiovascular (1, 2).

Varios estudios y metanálisis han descrito asociaciones entre la DSC y la hipertensión (3, 4), y algunos de ellos han observado una relación con la hipertensión de nueva aparición en individuos de edad <65 años (4, 5). No se ha observado una asociación de este tipo con la DSL (5). En un metanálisis reciente se describió un aumento del riesgo de diabetes mellitus de un 30% en los individuos que dormían <5 a 6 h/día, así como en los que dormían >8 h/día (6). Además, se ha observado que la DSC influye en el consumo de alimentos y en la obesidad (7).

Aunque la calidad y la duración del sueño se han relacionado con el riesgo de enfermedad coronaria, ictus (1) y aterosclerosis subclínica (8), la mayor parte de los estudios se basan en cuestionarios de evaluación del sueño rellenos por los propios sujetos (8, 9). El valor de los estudios previos en los que se ha usado la actigrafía y se ha evaluado la carga aterosclerótica es limitado ya que la mayor parte de ellos fueron estudios pequeños (10-12) y se centraron en pacientes con trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño (AOS) (13, 14). En estudios previos basados en una evaluación objetiva del sueño se ha observado que una menor duración del sueño se asocia a un mayor grosor de íntima-media carotídea en los varones (15), y que una mayor duración del sueño se asocia a una menor incidencia de calcificación coronaria, la cual está relacionada con la aterosclerosis subclínica (16). Sin embargo, no hay estudios en los que se hayan utilizado las técnicas de imagen más modernas y fiables para medir la aterosclerosis. Además, hasta el momento no se ha evaluado la asociación de la aterosclerosis de múltiples territorios con el sueño.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los parámetros del sueño medido con actigrafía y la aterosclerosis subclínica, investigando las posibles interacciones entre parámetros del sueño, factores de riesgo, hábitos alimentarios y marcadores inflamatorios.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO El estudio PESA-CNIC (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*—Centro Na-

cional de Investigaciones Cardiovasculares)-Santander es un estudio de cohortes prospectivo, observacional, para el que se reclutó a 4184 empleados de ambos sexos del Banco Santander en Madrid que tenían entre 40 y 54 años de edad (17). Los participantes no tenían ninguna enfermedad cardiovascular (ECV) conocida. En la visita inicial se realizó un análisis de sangre en ayunas, un análisis de orina y un electrocardiograma de 12 derivaciones. Se excluyó de este estudio a los pacientes con antecedentes de AOS en la situación inicial (n = 77) y a los que no disponían de un registro actigráfico (n = 133). La muestra final disponible para este análisis la formaron 3974 participantes. De ellos, 3804 fueron examinados en la situación inicial mediante ecografía vascular (VUS) tridimensional (3D) (170 fueron excluidos debido a que las exploraciones de VUS 3D eran incompletas o no se disponía de los datos clínicos completos para los modelos con ajuste), y 3899 fueron examinados con tomografía computarizada (TC) cardiaca (75 fueron excluidos debido a que no se disponía de los datos clínicos completos necesarios para los modelos con ajuste).

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ECV, EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL CONSUMO ALIMENTARIO

Se registraron los antecedentes patológicos de los participantes, los factores de riesgo de ECV tradicionales, las características de estilo de vida (18) y la exploración física, incluidas las características antropométricas. La obesidad se definió como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². El síndrome metabólico se definió según los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (19), que exigen la presencia de 3 o más de las siguientes características: 1) obesidad abdominal, definida como un perímetro de cintura ≥ 102 cm en los varones y ≥ 88 cm en las mujeres; 2) triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados; 3) colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en suero <40 mg/dl en los varones y <50 mg/dl en las mujeres o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo; 4) presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o tratamiento farmacológico para la presión arterial elevada; y 5) glucosa plasmática en ayunas (FPG) ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico para la glucemia elevada. Se calcularon las puntuaciones de Framingham a 10 años y a 30 años, así como la puntuación de Fuster-BEWAT (20), en todos los participantes en el estudio. Además, con objeto de evitar el posible factor de confusión de una AOS infradiagnosticada, se calculó una puntuación modificada del cuestionario STOP-BANG (por

recibido financiación para investigación del Instituto de Salud Carlos III, España (PIE16/00021 y PI17/01799), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen y Novartis. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de julio de 2018; original revisado recibido el 9 de octubre de 2018, aceptado el 12 de octubre de 2018.

las siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino) (mSTOP-BANG) y se ajustaron los resultados para esta variable. El cuestionario STOP-BANG evalúa el riesgo de apnea del sueño y se ha demostrado que es una herramienta práctica para la detección sistemática de la AOS (21). Los datos clínicos del estudio PESA incluían todos los parámetros necesarios para el cálculo de la puntuación STOP-BANG excepto el perímetro cervical, y por consiguiente, se incorporaron al estudio los resultados de una puntuación mSTOP-BANG.

Todos los participantes respondieron a una encuesta destinada a determinar los antecedentes alimentarios de forma informatizada, adaptada a la población española, que fue desarrollada y validada inicialmente en el estudio EPIC-España (22, 23). La encuesta se basa en una aplicación informática y se estructura según los episodios de consumo a lo largo de un día completo (desayuno, tentempié a media mañana, almuerzo, merienda, cena, y consumo entre las comidas) (24, 25). Una vez respondida la encuesta, el programa informático presentaba información sobre los alimentos consumidos, el consumo calórico, el consumo de macronutrientes y micronutrientes, y las diferentes formas de preparación de los alimentos, así como sobre los hábitos alimentarios específicos. Por lo que respecta a las bebidas con cafeína, se pidió a los participantes que indicaran su consumo diario en gramos, incluidos los de café, té, bebidas de cola y bebidas energéticas. Partiendo de una densidad aproximada de 1 g/cm³, los resultados se convirtieron a mililitros.

EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD Y CALIDAD DEL SUEÑO

La duración del sueño actigráfica y la descrita por el propio participante se analizaron en primer lugar como variables continuas y luego se dividieron en varias categorías para obtener grupos de un tamaño muestral suficiente, con objeto de reflejar las posibles asociaciones no lineales (en forma de U o de J) entre la duración del sueño y los resultados de riesgo. La cantidad de sueño se valoró mediante acelerometría triaxial, utilizando acelerómetros Acti Trainers (Actigraph, Pensacola, Florida, Estados Unidos) colocados en la cintura de los participantes durante 7 días. Teniendo en cuenta lo indicado en la declaración científica más reciente de la *American Heart Association* respecto a la repercusión de la duración del sueño en la salud cardiometabólica, una duración del sueño de 7 a 8 horas se consideró normal, y los participantes que se encontraban en este intervalo de valores se tomaron como grupo de duración del sueño de referencia (DSR) (26). Los demás grupos fueron los de participantes con una duración del sueño muy corta (DSMC) (<6 h), una duración del sueño corta (DSC) (6 a 7 h) y una duración del sueño larga (DSL) (>8 h).

La calidad del sueño se evaluó con el índice de fragmentación del sueño total (IFS), que se define como la suma del índice de movimiento (IM) y el índice de fragmentación (IF). El IM es el porcentaje de periodos con recuentos del eje y >0 en el tiempo de sueño. El IF es el porcentaje de periodos de sueño de 1 min frente al total de periodos de sueño durante el tiempo de sueño (27). Se dividió a los participantes en el estudio en quintiles según la fragmentación del sueño y los que tenían un sueño menos fragmentado (primer quintil) se tomaron como grupo de referencia. Además, los participantes respondieron al Cuestionario de Hábitos de Sueño (*Sleep Habits Questionnaire*), que fue desarrollado y validado en el *Sleep Heart Health Study* (28).

EVALUACIÓN PSICOSOCIAL Se evaluó la presencia de síntomas depresivos mediante la escala del *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D). Esta escala ha sido traducida y validada en la población española (29), y ha mostrado una sensibilidad y especificidad elevadas para la identificación de los síntomas depresivos en estudios epidemiológicos. Los participantes completaron también la escala *Perceived Stress Scale* (SSP) (30), que es ampliamente utilizada para medir el estrés percibido inespecífico.

EVALUACIÓN DE LA ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

Los participantes en el estudio PESA fueron examinados mediante VUS 3D con el empleo de un transductor de haz lineal volumétrico, para evaluar la carga de placa en las arterias carótidas y femorales bilaterales. Dado que en la actualidad no hay una definición estandarizada de la presencia de placa con el empleo de la VUS 3D, la aterosclerosis no coronaria se definió como la presencia de placas utilizando los criterios de Mannheim para la VUS bidimensional (31), y se registró también el número de territorios afectados (de 1 a 4). Se cuantificó el volumen de placa acumulado (carga, en mm³) y se dividió en terciles para clasificar la aterosclerosis como leve, moderada o grave (32). Se ha demostrado ya que este método de VUS 3D es exacto en la medición del volumen de las placas *in vitro* e *in vivo* (33). Además, la aterosclerosis determinada mediante VUS 3D en la cohorte del estudio PESA está correlacionada con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en especial para las arterias femorales (32). Se utilizó una TC de 16 cortes para cuantificar la puntuación de calcio coronario de Agatston (CACs), que se clasificó en las categorías de 0, <1, 1 a 100, 101 a 400 y >400 (34).

Todas las pruebas de imagen se realizaron con enmascaramiento, y el análisis lo realizó el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

EVALUACIÓN DE LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Los biomarcadores inflamatorios evaluados fueron el recuento de neutrófilos, la selectina P, la proteína C

TABLA 1 Características iniciales y duración del sueño medida con actigrafía						
Tiempo total de sueño (actigrafía)	Total	DSMC < 6 h	DSC 6 a <7 h	DSR 7 a <8 h (Ref)	DSL ≥8 h	Valor de p*
Número de participantes	3974 (100,0)	1071 (27,0)	1521 (38,3)	1222 (30,7)	160 (4,0)	
Edad, años	45,8 ± 4,3	46,6 ± 4,3†	45,8 ± 4,4†	45,1 ± 4,0	44,5 ± 4,0	<0,001
Varones	62,6	74,0	65,2	52,0	43,1	<0,001
Tabaquismo						0,02
Nunca ha fumado	39,4	33,9	41,2	41,7	41,5	
Exfumador	32,4	35,1	30,8	32,9	26,4	
Fumador social	7,5	7,3	7,4	7,4	10,1	
Fumador actual	20,7	23,7	20,6	18,0	22,0	
Consumo de alcohol, g/día	5,8 (1,5-12,6)	7,2 (1,7-14,1)	6,3 (1,8-13,2)	4,7 (1,0-11,0)	4,1 (0,9-10,4)	<0,001
AFME, min/día	46,8 ± 20,7	47,9 ± 22,0	47,2 ± 20,8	46,3 ± 19,6	40,6 ± 17,0†	0,13
Casado	75,9	74,6	76,4	77,0	71,1	0,06
IMC, kg/m ²	26,1 ± 3,79	26,9 ± 3,9†	26,2 ± 3,9†	25,5 ± 3,8	24,5 ± 3,6†	<0,001
PA sistólica, mm Hg	116,2 ± 12,5	117,9 ± 12,3†	116,6 ± 12,2†	114,3 ± 12,6	114,0 ± 13,7	<0,001
PA diastólica, mm Hg	72,4 ± 9,4	73,6 ± 9,5†	72,5 ± 9,4†	71,4 ± 9,1	71,7 ± 9,6	<0,001
Hipertensión	12,1	13,9	12,5	10,0	10,0	0,03
Fármacos antihipertensivos	7,3	9,2	7,2	6,0	5,0	0,02
Glucosa en ayunas, mg/dl	90,4 ± 13,7	92,1 ± 13,1†	90,6 ± 15,7†	88,9 ± 10,2	89,3 ± 17,3	<0,001
Diabetes mellitus	1,7	2,5	1,5	1,2	1,3	0,1
Fármacos antidiabéticos	1,5	2,1	1,2	1,2	1,2	0,31
Colesterol total, mg/dl	200,0 ± 34,3	202,0 ± 34,3	200,0 ± 32,6	200,0 ± 33,3	203,0 ± 33,0	0,443
Colesterol HDL, mg/dl	49,2 ± 12,2	47,2 ± 11,8†	49,0 ± 11,7†	50,9 ± 12,8	50,8 ± 13,4	<0,001
Colesterol LDL, mg/dl	132,0 ± 29,8	134,0 ± 30,6	132,0 ± 28,8	131,0 ± 29,9	133,0 ± 31,9	0,135
Triglicéridos, mg/dl	94,5 ± 57,3	100,7 ± 61,1†	94,4 ± 55,0	89,1 ± 50,7	95,5 ± 88,3	<0,001
Fármacos hipolipemiantes	6,9	8,3	8,0	4,7	4,4	0,001
Síndrome metabólico‡	9,5	12,6	8,8	8,0	6,9	<0,001
Puntuación STOP-BANG§	1,3 ± 1,1	1,6 ± 1,1†	1,3 ± 1,02†	1,1 ± 0,9	1,0 ± 1,0	<0,001
Puntuación STOP-BANG ≥3§	13,2	18,9	13,2	9,0	6,2	<0,001
PCR, mg/dl	0,10 (0,05-0,19)	0,11 (0,05-0,20)	0,09 (0,05-0,18)	0,09 (0,05-0,19)	0,09 (0,05-0,17)	0,07
VCAM, ng/ml	617 (490-765)	593 (476-747)	621 (494-769)	627 (498-772)	630 (488-774)	0,006
Selectina P, ng/ml	129 (104-154)	133 (108-157)	129 (104-154)	127 (102-151)	122 (96-140)	0,002
Neutrófilos, %	57,6 (52,5-62,8)	57,8 (52,8-63,4)	57,3 (52,4-62,2)	57,6 (52,3-62,8)	58,3 (52,2-64,1)	0,23
Uso de benzodiazepinas y derivados	6,8	6,2	6,8	6,5	13,8	0,012

Los valores corresponden a n (%), media ± DE, %, o mediana (cuartil 1, cuartil 3). La **negrita** indica significación estadística. *Los valores de p para las variables continuas de esta columna reflejan la p para la tendencia. † p<0,05 frente a DSR (grupo de referencia). ‡ Criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). § Puntuación modificada. Perímetro cervical no disponible.

IMC = índice de masa corporal; PA = presión arterial; PCR = proteína C reactiva, HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; DSL = duración del sueño larga; AFME = actividad física moderada a enérgica; DSR = duración del sueño de referencia; STOP-BANG = siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino; DSC = duración del sueño corta; VCAM = molécula de adhesión celular vascular; DSMC = duración del sueño muy corta.

reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Las características de la población del estudio en la situación inicial se presentan en forma de porcentajes para las variables discretas y en forma de media y DE para las variables continuas. Se aplicó el método de Bonferroni (análisis de la varianza con corrección por pruebas múltiples) para las variables continuas, incluidos los valores de p para la tendencia para la comparación general de los grupos y los valores de p específicos cuando se comparaba con el

grupo de referencia. Se utilizó la prueba de χ^2 para las variables discretas.

El grado de coincidencia entre la duración del sueño actigráfica y la descrita por el propio participante se cuantificó calculando un coeficiente de correlación de concordancia. Las asociaciones entre los parámetros del sueño actigráficos (índice de fragmentación y duración del sueño) y los resultados de riesgo cardiometabólico o los marcadores inflamatorios se evaluaron con modelos de regresión ordinal multivariable ajustados según las variables de edad, sexo, actividad física, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal al día, estado civil, puntuación de CES-D/SSP

TABLA 2 Escalas de riesgo cardiovascular según la duración y la fragmentación del sueño

Tiempo total de sueño (actigrafía)	Total	DSMC < 6 h	DSC 6 a <7 h	DSR 7 a <8 h (Ref)	DSL ≥8 h	Valor de p*
Escalas de riesgo de ECV						
FRS 10%	5,9 ± 4,4	6,9 ± 4,8†	5,9 ± 4,3†	5,0 ± 3,8	5,1 ± 4,6	<0,001
FRS 30%	17,7 ± 11,8	20,9 ± 12,7†	17,7 ± 11,4†	15,2 ± 10,6	15,6 ± 12,3	<0,001
Puntuación de Fuster-BEWAT						
Mala	6,5	9,3	5,6	5,5	4,4	<0,001
Intermedia	60,1	63,4	62,2	55,6	51,6	
Ideal	33,4	27,3	32,2	38,9	44,0	
Índice de fragmentación del sueño (actigrafía)						
	Quintil 1 (Ref) 0,23-2,88	Quintil 2 2,88-4,04	Quintil 3 4,04-5,29	Quintil 4 5,29-7,38	Quintil 5 7,39-43,43	
Escalas de riesgo de ECV						
FRS 10%	5,0 ± 3,8	5,4 ± 3,9	5,9 ± 4,4†	6,3 ± 4,9†	6,8 ± 4,7†	<0,001
FRS 30%	15,2 ± 10,3	16,6 ± 10,9	17,5 ± 11,4†	18,8 ± 12,6†	20,4 ± 12,8†	<0,001
Puntuación de Fuster-BEWAT						
Mala	4,5	5,8	6,2	7,2	9,0	<0,001
Intermedia	57,8	59,8	59,7	58,3	64,8	
Ideal	37,7	34,4	34,1	34,5	26,2	

Los valores corresponden a media ± DE o %. Análisis de Bonferroni *post hoc*. La **negrita** indica significación estadística. *Los valores de p para las variables continuas de esta columna reflejan la p para la tendencia. † p < 0,05 en comparación con el grupo de referencia.
FRS = puntuación de riesgo de Framingham; Ref = referencia.

y puntuación de mSTOP-BANG. Además, para obtener los valores de p para la asociación ajustada global entre los parámetros del sueño y las variables de aterosclerosis, realizamos una prueba de cociente de verosimilitudes comparando los modelos finales y el modelo que incluía todas las variables excepto la variable predictiva en cada análisis.

Dado que se ha descrito que el sexo modifica la asociación entre el sueño y los parámetros cardiometabólicos (35), se exploraron, además, las asociaciones por separado en los hombres y en las mujeres cuando una prueba de significación de la modificación del efecto por el sexo mostraba un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

Se realizó un análisis actigráfico en un total de 2488 varones (62,6%) y 1486 mujeres (37,4%) para evaluar la duración y la calidad del sueño. La proporción de participantes con una DSR fue del 30,7%, mientras que los participantes con una DSC o una DSMC supusieron un 65,3% de los casos. Tan solo un 4% de los participantes presentaron una DSL (tabla 1). Por lo que respecta a la fragmentación del sueño, cada uno de los quintiles incluía entre 774 y 786 participantes (tabla 1 online).

Hubo una correlación significativa, aunque débil, entre la duración del sueño actigráfica y la descrita por el propio participante (coeficiente de correlación de Pearson: 0,35; p < 0,001). Además, los 3899 participantes que respondieron a los cuestionarios sobrevaloraron su duración del sueño, en comparación con los resultados obtenidos con el acelerómetro (figura 1 online).

PERFIL CLÍNICO Y PARÁMETROS DEL SUEÑO En la tabla 1 se presentan las características iniciales según la duración del sueño medida con actigrafía. La mayor edad, la presión arterial sistólica y diastólica más alta, el IMC, el colesterol HDL más bajo y el síndrome metabólico mostraron una prevalencia significativamente superior en los participantes con DSMC o DSC en comparación con los que tenían una DSR (7 a 8 h) (tabla 1). De manera similar a lo observado en los participantes con DSMC y DSC, los que se encontraban en el quintil superior del IFS eran de una edad significativamente mayor y mostraban una mayor prevalencia de tabaquismo y de hipertensión (tabla 1 online).

La puntuación de riesgo de Framingham a 10 y a 30 años mostró un riesgo cardiovascular significativamente superior en los participantes con DSMC o DSC en comparación con los que tenían una DSR, y esto se observó también en los participantes incluidos en los 3 quintiles superiores de fragmentación del sueño. Se observaron los mismos resultados con la puntuación Fuster-BEWAT recientemente descrita (20) (tabla 2). No hubo diferencias por lo que respecta a las características psicosociales en función de la duración y la fragmentación del sueño (tabla 2 online).

ASOCIACIÓN DE LA DURACIÓN Y LA CALIDAD DEL SUEÑO CON LA ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Se dispuso de exploraciones de VUS 3D de los territorios carotídeo y femoral para el análisis en 3804 participantes (tabla 3 online). Con un ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica (AFME), IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total,

TABLA 3 Carga de placa aterosclerótica y número de territorios afectados determinados mediante ecocardiografía 3D y duración del sueño: Comparación del sueño notificado por el propio participante con la actigrafía

	Actigrafía						Cuestionario de hábitos de sueño					
	Carga de placa no coronaria			Número de territorios vasculares afectados (1-4)			Carga de placa no coronaria (mm ³)			Número de territorios vasculares afectados (1-4)		
	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p
Duración total del sueño, h			0,045*			0,18*			0,33*			0,20*
<6	1,27	1,06-1,52	0,008	1,21	1,02-1,45	0,03	0,99	0,79-1,24	0,92	0,92	0,74-1,16	0,50
6-7	1,10	0,94-1,30	0,25	1,07	0,90-1,26	0,40	1,13	0,98-1,31	0,10	1,13	0,98-1,31	0,09
7-8	1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia	
>8	1,31	0,92-1,85	0,13	1,13	0,79-1,13	0,50	0,91	0,78-1,34	0,50	1,03	0,78-1,34	0,86
Duración del sueño en los varones, h			0,32*			0,41*			0,27*			0,22*
<6	1,21	0,98-1,49	0,08	1,14	0,93-1,41	0,21	1,15	0,88-1,50	0,32	1,06	0,81-1,39	0,69
6-7	1,13	0,93-1,38	0,23	1,04	0,85-1,27	0,71	1,23	1,03-1,46	0,02	1,21	1,02-1,44	0,03
7-8	1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia	
>8	0,96	0,59-1,56	0,87	1,13	0,79-1,13	0,44	0,99	0,69-1,43	0,96	1,08	0,75-1,55	0,68
Duración del sueño en las mujeres, h			0,02*			0,11*			0,37*			0,33*
<6	1,48	1,06-2,07	0,02	1,38	1,00-1,93	0,053	0,69	0,44-1,07	0,10	0,68	0,44-1,05	0,08
6-7	1,01	0,76-1,36	0,90	1,04	0,85-1,27	0,44	0,94	0,72-1,23	0,66	0,97	0,74-1,26	0,81
7-8	1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia	
>8	1,83	1,12-3,01	0,02	1,65	1,01-2,72	0,05	0,77	0,51-1,18	0,23	0,89	0,59-1,35	0,59

Valores de *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC) de la carga total de placa medida mediante ecocardiografía tridimensional (territorios vasculares carotídeo y femoral) y territorios afectados en los diferentes grupos según la duración del sueño, en comparación con el grupo de referencia (7 a 8 h de sueño). Modelo de regresión ordinal con ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal/día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios *Center for Epidemiological Studies-Depression*, *Perceived Stress Scale* y *mSTOP-BANG*. La carga total de placa se dividió en las categorías de ausencia de placa y terciles (varones: 0, 1,09 a 31,98, 31,99 a 105,62, y 106,53 a 1241,98 mm³; mujeres: 0, 1,19 a 14,83, 15,02 a 38,89, y 40,69 a 536,34 mm³). *Valores de p para las asociaciones ajustadas globales para cada análisis (prueba de cociente de verosimilitudes). Los demás valores de p corresponden a comparaciones emparejadas con el grupo de referencia.

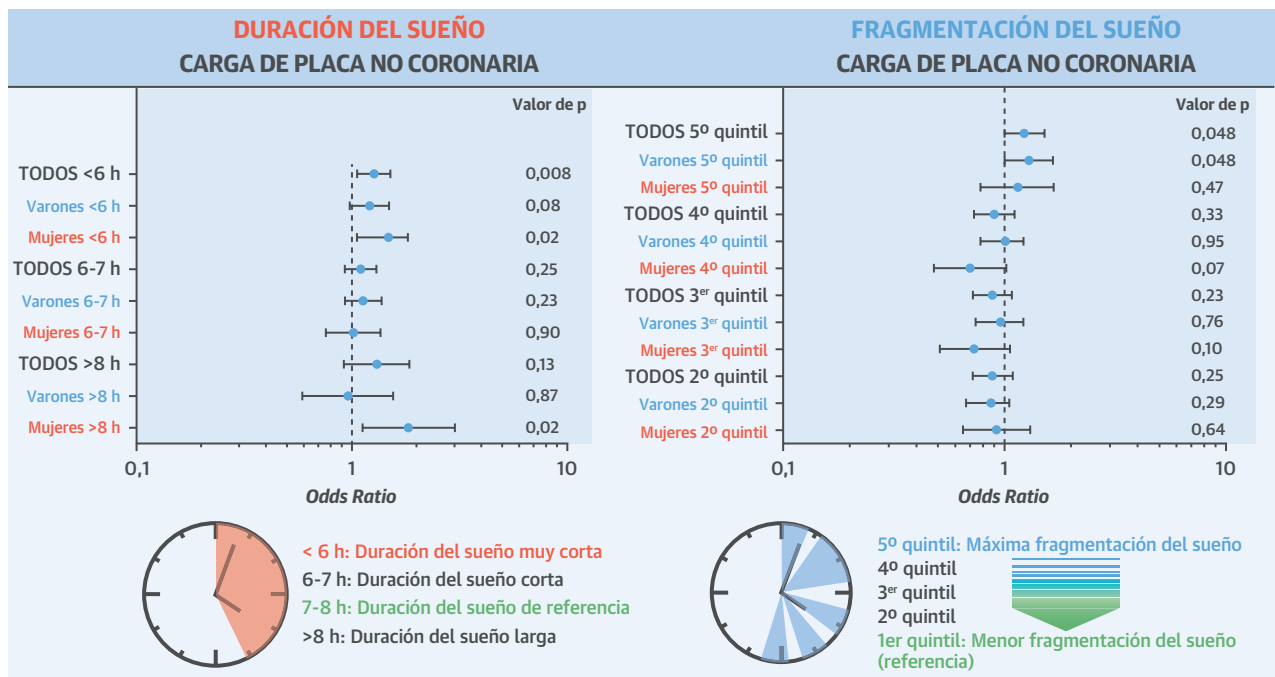
Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

consumo total de kcal al día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios CES-D, PSS y mSTOP-BANG, la DSMC mostró una asociación independiente con el aumento de la carga de placa en comparación con el grupo de referencia (duración del sueño de 7 a 8 h) (*odds ratio* [OR] para el tercil más alto de carga de placa: 1,27, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,06 a 1,52; p = 0,008) ([tabla 3, ilustración central](#)). El análisis de regresión ordinal teniendo en cuenta los terciles de carga de placa 3D y el número de territorios afectados mostró también que los participantes que dormían <6 h tenían una tendencia a una aterosclerosis más extensa, con un mayor número de territorios vasculares afectados, pero las diferencias no eran significativas (OR de presentar más territorios afectados: 1,21; IC del 95%: 1,02 a 1,45; p = 0,03, pero con un valor de p global de la prueba = 0,18). La asociación entre la aterosclerosis subclínica y la duración del sueño se investigó también con el empleo del cuestionario de hábitos de sueño. En este caso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la carga de placa ni en la puntuación CAC entre los diferentes grupos de sueño en las pruebas de asociación globales ([tabla 3](#)), lo cual resalta nuevamente la importancia de los datos objetivos del sueño para este tipo de estudios. Se realizó el mismo análisis para evaluar la repercusión de la fragmentación del sueño en la carga de placa. Observamos que el conjunto

de la cohorte, y de manera más específica los participantes varones con un sueño más fragmentado (quinto quintil) mostraban un mayor número de territorios afectados en comparación con el grupo de referencia (primer quintil) ([ilustración central](#)). Se realizó un subanálisis en el que se excluyó a los participantes con una puntuación de mSTOP-BANG ≥ 3 (n = 450; 11,8% de los participantes en el estudio en los que se dispuso de una VUS 3D) y los resultados fueron similares por lo que respecta a la DSMC y la aterosclerosis no coronaria ([tabla 4 online](#)). Además, en este caso, los participantes con una DSL mostraron una carga de placa no coronaria superior; aunque esta diferencia se observó específicamente en las mujeres (OR: 1,95; IC del 95%: 1,20 a 3,19; p = 0,007 frente a OR: 1,07; IC del 95%: 0,64 a 1,80; p = 0,80 en los varones).

A continuación investigamos la relación entre los patrones del sueño y la CACS. Se dispuso de una TC coronaria para el análisis en 3899 participantes. Los pacientes de los grupos de DSMC y DSC, así como los que tenían un sueño más alterado (quinto quintil) mostraron una asociación con una puntuación CACS superior ([tabla 5 online](#)). Con un ajuste para los factores de confusión antes mencionados, la CACS no fue significativamente mayor en los participantes con DSC, DSMC o DSL, fuera cual fuera el método utilizado para evaluar los hábitos de sueño ([tabla 4 online](#)). De igual modo, no hubo una aso-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Duración y calidad del sueño en relación con la carga de aterosclerosis subclínica



Domínguez, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2):134-44.

Gráficos de bosque en los que se muestran los valores de *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) de la carga total de placa, medida con ecocardiografía 3D (territorios carotídeos y femorales) en los diferentes grupos definidos según la duración y la fragmentación del sueño en la actigrafía, en comparación con el grupo de referencia (7 a 8 h de sueño, quintil 1). Modelo de regresión ordinal con ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal/día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios *Center for Epidemiological Studies-Depression*, *Perceived Stress Scale* y *mSTOP-BANG* (por las siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino, modificada). Los valores de p (la **negrita** indica significación estadística) para la asociación global ajustada entre los parámetros del sueño y las variables de aterosclerosis corresponden a lo siguiente: duración del sueño frente a carga de placa no coronaria: **p = 0,045** (varones: p = 0,32; mujeres: **p = 0,02**); fragmentación del sueño frente a carga de placa no coronaria: **p = 0,004** (varones: **p = 0,02**; mujeres: p = 0,09); carga total de placa dividida en las categorías de ausencia de placa y terciles (varones: 0, 1,09 a 31,98, 31,99 a 105,62, y 106,53 a 1241,98 mm³; mujeres: 0, 1,19 a 14,83, 15,02 a 38,89, y 40,69 a 536,34 mm³). Valores del índice de fragmentación del sueño, quinto quintil: 7,39 a 43,43; cuarto quintil: 5,29 a 7,38; tercer quintil: 4,04 a 5,29; segundo quintil: 2,88 a 4,04; primer quintil (grupo de referencia): 0,23 a 2,88. 3D = tridimensional; TC = tomografía computarizada; DSL = duración del sueño larga; DSR = duración del sueño de referencia; IFS = índice de fragmentación del sueño; DSC = duración del sueño corta; DSMC = duración del sueño muy corta; VUS = ecografía vascular.

ciación significativa entre la calidad del sueño y la CACS en el análisis ajustado para las variables ni tras la exclusión de los sujetos con una puntuación *mSTOP-BANG* ≥3 (**figura 1**, **tabla 6 online**).

ASOCIACIÓN DEL CONSUMO ALIMENTARIO Y LA INFLAMACIÓN CON LOS PARÁMETROS DEL SUEÑO No se observaron diferencias entre los distintos grupos de duración del sueño al ajustar la cantidad de nutrientes a gramos por 2000 kcal/día (**tabla 7 online**). Sin embargo, los participantes del grupo de DSMC presentaron un consumo diario de alcohol superior y los incluidos en los grupos de DSMC y DSC mostraron un consumo de cafeína superior al de los participantes del grupo de DSR (**tabla 7 online**). De igual modo, los participantes del quintil superior del IFS presentaron un consumo de alcohol y de cafeína superior a los del grupo de referencia, y también un aumento del consumo total de energía (**tabla 8 online**).

A continuación investigamos la asociación entre los marcadores inflamatorios y los patrones del sueño. Los niveles de selectina P y de PCRas fueron significativamente superiores en los participantes con una DSMC (**tabla 1**) y los valores de PCRas fueron significativamente mayores en el quintil superior el IF, en comparación con el quintil inferior (**tabla 1 online**). Sin embargo, ni la DSMC ni la DSC se asociaron a concentraciones más altas de los marcadores inflamatorios en el modelo ajustado (**tabla 9 online**).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que la duración y la fragmentación del sueño evaluadas de forma objetiva se asocian de modo independiente a la aterosclerosis subclínica tras aplicar un ajuste para los factores de riesgo cardiovascu-

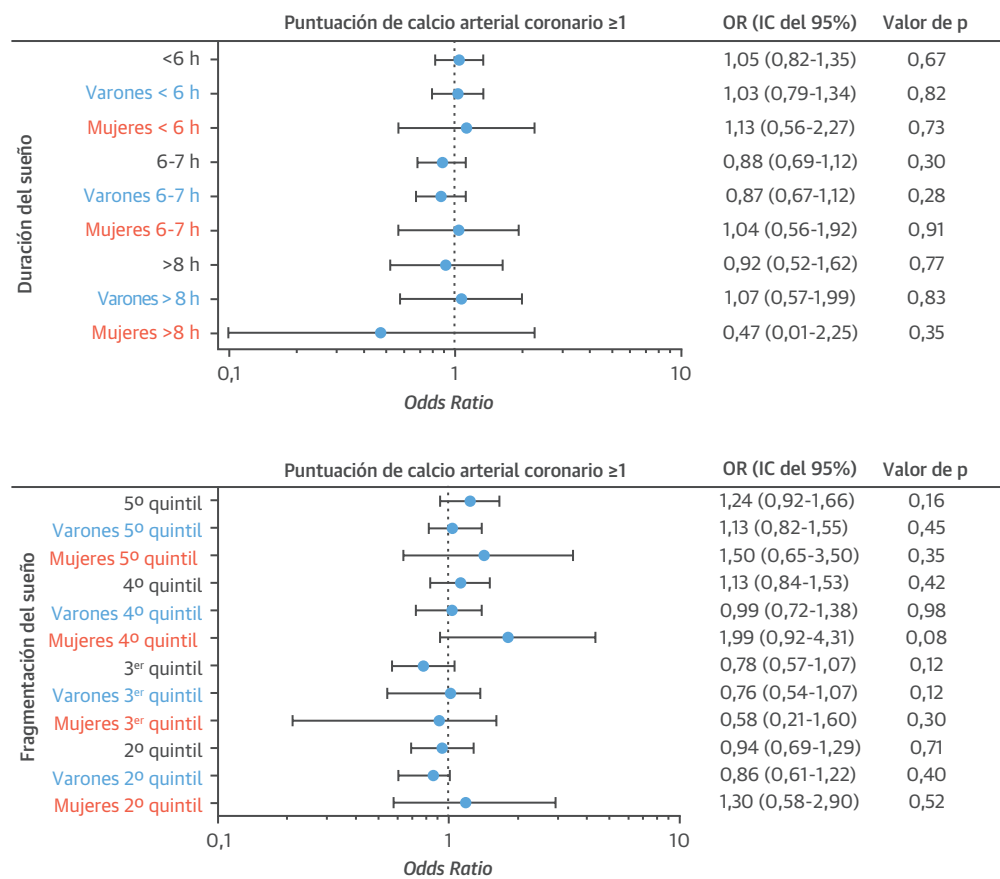
FIGURA 1 Puntuación de calcio arterial coronario frente a duración del sueño e índice de fragmentación determinados mediante actigrafía

Gráfico de bosque en el que se muestran los valores de *odds ratio* y los intervalos de confianza de las puntuaciones de calcio arterial coronario (CAC) en los diferentes grupos, en función de la duración y la fragmentación del sueño, en comparación con los grupos de referencia (7 a 8 h y primer quintil, respectivamente). La puntuación de CAC se dividió en los siguientes grupos según la puntuación de Agatston: <1, 1 a 100, 100 a 400, >400. Modelo de regresión ordinal con ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal/día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios *Center for Epidemiological Studies-Depression*, *Perceived Stress Scale* y *mSTOP-BANG* (por las siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino, modificada). Los valores de p para la asociación ajustada global entre los parámetros del sueño y la puntuación de CAC corresponden a (la **negrita** indica significación estadística): duración del sueño frente a la puntuación de CAC ≥ 1 : p = 0,44 (varones: p = 0,47; mujeres: p = 0,70); fragmentación del sueño frente a la puntuación de CAC ≥ 1 : **p = 0,02** (varones: p = 0,12; mujeres: p = 0,08). Carga total de placa dividida en las categorías de ausencia de placa y terciles (varones: 0, 1,09 a 33,70, 33,71 a 107,69, 108,03 a 1.241,98, y >1.241,98 mm³; mujeres: 0, 1,19 a 16,32, 16,56 a 45,24, 45,49 a 536,34, y >536,34 mm³). Valores del índice de fragmentación del sueño, quinto quintil: 7,39 a 43,43; cuarto quintil: 5,29 a 7,38; tercer quintil: 4,04 a 5,29; segundo quintil: 2,88 a 4,04; y primer quintil (grupo de referencia): 0,23 a 2,88. IC = intervalo de confianza; OR = *odds ratio*.

lar y para el riesgo de AOS. A diferencia de lo descrito en estudios previos, la carga de placa aterosclerótica se determinó con exactitud mediante 2 técnicas de imagen basadas en la VUS 3D y la TC coronaria. Dado que se evaluaron diversos territorios vasculares, este es el primer estudio en el que se presenta la repercusión de los parámetros del sueño actigráficos en la aterosclerosis de múltiples territorios, y constituye la cohorte más grande publicada hasta la fecha en la que se ha medido objetivamente el sueño a este respecto. Además, se excluyó a los

participantes con un diagnóstico de AOS, y en los resultados se aplicó un ajuste respecto a la posible presencia de AOS en función de lo determinado por la puntuación del cuestionario *mSTOP-BANG*, con lo cual se evita el efecto de confusión introducido por este trastorno del sueño en nuestro análisis.

Observamos que los participantes que dormían <6 h/noche (grupo de DSMC) presentaban una carga de aterosclerosis no coronaria superior y que los que tenían un sueño más fragmentado (quinto quintil de IF) tenían,

además, un mayor número de territorios afectados según las determinaciones de la VUS 3D, con independencia de la presencia de factores de riesgo convencionales para la ECV. Además, la DSL estaba relacionada con una mayor carga aterosclerótica específicamente en las mujeres. Sin embargo, no observamos que la duración y la calidad del sueño tuvieran efecto alguno en la CACS ni en los biomarcadores inflamatorios en la población de nuestro estudio.

En nuestro estudio, los participantes con una DSC o DSMC presentaron una prevalencia superior de factores de riesgo cardiovascular clásicos, lo cual concuerda con lo indicado por otros datos publicados con anterioridad (3, 36-38). Por consiguiente, las personas con peor sueño presentaban puntuaciones más altas en diversas escalas de riesgo cardiovascular (tabla 2). Además, los participantes con DSMC, DSC o un sueño más fragmentado (cuarto y quinto quintiles) tenían más sobrepeso ($>26 \text{ kg/m}^2$) y los que tenían una DSL y un sueño no fragmentado mostraban valores inferiores de IMC (tabla 1, tabla 1 online).

La asociación entre duración del sueño corta y mayor consumo de energía ha sido sugerida ya anteriormente (39), pero el estudio más amplio al respecto publicado hasta la fecha se basó en medidas del sueño notificadas por los propios participantes (40) y el único estudio existente con el empleo de actigrafía se realizó tan solo en mujeres (41). En nuestro estudio, tan solo los participantes del grupo con mayor alteración del sueño (quintil 5) presentaron un consumo superior de energía, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos de sueño en cuanto al consumo de grasas, carbohidratos o proteínas. Tan solo el consumo de alcohol y cafeína fue mayor en los participantes con un sueño de duración corta y alterado (tablas 5 y 6 online). Recientemente se ha descrito una asociación del consumo de café con mejores resultados cardiovasculares y con una menor mortalidad (42), pero en nuestro estudio un mayor consumo de cafeína parece estar relacionado con unos patrones del sueño menos saludables en los grupos que tienen más factores de riesgo cardiovascular.

Estos resultados respaldan la conclusión de que los individuos con una mala higiene del sueño se agrupan en conjuntos de personas que parecen estar menos comprometidas en la adopción de conductas saludables para el sistema cardiovascular. Sin embargo, aparte de confirmar la asociación directa entre la duración y calidad del sueño y los factores de riesgo cardiovascular y los hábitos alimentarios, el presente estudio es el primero que muestra que la medición objetiva del sueño se asocia de manera independiente a la aterosclerosis subclínica de múltiples territorios. El hecho de que la duración y la calidad del sueño se midieran de manera objetiva tiene importancia puesto que hemos observado que la dura-

ción del sueño referida por el propio participante puede no ser fiable. En nuestro estudio, mientras que el 27,1% de los participantes dormían $<6 \text{ h/día}$ según lo indicado por el acelerómetro, tan solo un 10,7% describieron una duración del sueño $<6 \text{ h}$ en el cuestionario de hábitos de sueño. Por consiguiente, la asociación del sueño evaluado por el propio participante con la aterosclerosis no coronaria en nuestro estudio difiere de la observada con la actigrafía, y tan solo el subgrupo de hombres que dormían de 6 a 7 h mostró una tendencia a un mayor riesgo de aterosclerosis no coronaria (tabla 3). Esto podría explicarse por el hecho de que esos participantes presenten de hecho una DSMC y no una DSC.

El estudio más amplio realizado hasta la fecha en el que se ha analizado la repercusión del sueño en la aterosclerosis con el empleo de parámetros del sueño medidos de manera objetiva ($n = 1844$) incluyó a personas con AOS, y el criterio de valoración clínico fue la enfermedad arterial periférica medida con el índice tobillo-brazo (14). Otro estudio con 1465 participantes mostró que un peor sueño se asociaba a una mayor calcificación arterial coronaria (13). Sin embargo, el efecto de los patrones del sueño en la aterosclerosis subclínica en una población sin trastornos asociados al sueño no se ha estudiado suficientemente hasta el momento. En el presente estudio, aproximadamente 3800 participantes fueron examinados mediante TC coronaria y VUS 3D en diferentes territorios vasculares. Se descartó una asociación con la CACS tras aplicar un ajuste para los factores de confusión, pero la asociación con una carga aterosclerótica no coronaria fue significativa. Esto puede explicarse por el hecho de que la VUS 3D es una técnica más sensible que la CACS para medir la aterosclerosis en una fase inicial (32).

Por lo que respecta a la DSL, a pesar del resultado de un metanálisis previo en el que se observó una correlación con los resultados cardiovasculares (1), su efecto sobre la aterosclerosis subclínica continúa sin estar claro debido a los resultados diversos obtenidos en los estudios previos (8). Nosotros hemos observado que la DSL no se asocia a la carga de placa ni a la CACS en la cohorte global. Sin embargo, el subgrupo de mujeres que dormían $>8 \text{ h}$ mostró una carga de aterosclerosis subclínica superior y se observaron unos resultados similares en la cohorte global tras la exclusión de los participantes con una puntuación de mSTOP-BANG ≥ 3 (tabla 4 online). Dado que el número de pacientes con DSL era limitado, estos resultados requieren validación en una cohorte más grande. En cualquier caso, estos resultados sugieren que una duración excesiva del sueño puede no ser tampoco saludable, y las recomendaciones deben limitarse a 7 a 8 h de sueño.

En términos generales, nuestros resultados respaldan el posible papel de un sueño sano para proteger frente a la aterosclerosis. Así pues, la recomendación de una

buena higiene del sueño debe formar parte de las modificaciones del estilo de vida en nuestra práctica clínica cotidiana.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO La cohorte del estudio PESA es relativamente homogénea y puede no ser representativa de la población general, puesto que incluye tan solo a personas de mediana edad, con un riesgo cardiovascular generalmente bajo y una profesión y estilo de vida característicos. Aunque se excluyó a las personas con un diagnóstico de AOS establecido, este trastorno suele infradiagnosticarse en la población general. Por consiguiente, los resultados se ajustaron respecto a la puntuación de un cuestionario mSTOP-BANG basado en los datos clínicos disponibles en el estudio PESA. El cuestionario STOP-BANG original no pudo utilizarse debido a la falta de datos sobre el perímetro cervical. Para realizar una evaluación definitiva de la AOS será necesario un estudio de polisomnografía en todos los participantes del estudio, y no se dispuso de ella. Además, aunque la actigrafía de muñeca podría ser el método preferido para la evaluación del sueño, en este estudio se utilizó la actigrafía de cintura. No obstante, en estudios previos se ha observado una buena correlación entre los datos de polisomnografía y los de actigrafía de cintura (43).

Por otra parte, el grupo de DSL constituye tan solo un 4% de la cohorte total, y los resultados no son generalizables como en los demás grupos. Por último, dado que nuestro estudio no incluyó datos de seguimiento, no se abordaron los efectos de los patrones del sueño en la aterosclerosis subclínica a lo largo del tiempo.

Sin embargo, la proporción de mujeres es mayor que la de otros estudios, y los datos del sueño y clínicos están bien caracterizados en esta cohorte; ambas cosas constituyen puntos fuertes de este estudio.

CONCLUSIONES

El sueño es un factor importante que influye en la salud cardiovascular y podría tener un papel como marcador de la aterosclerosis subclínica. El tiempo de sueño corto y el sueño fragmentado medidos de forma objetiva se asocian a un aumento del riesgo de aterosclerosis subclínica. Estos resultados resaltan la importancia de los hábitos de sueño saludables para la prevención de la ECV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. José M. Ordovás, Nutrition and Genomics, Nutrition and Genetics, JM-USDA-HNRCA at Tufts University, 711 Washington Street, Boston, Massachusetts 02111, Estados Unidos. Correo electrónico: jose.ordovas@tufts.edu. Twitter: @jordovas56. O BIEN Dr. Valentín Fuster, Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Hospital, 1190 5th Avenue, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: vfuster@cnic.es. Twitter: @CNIC_Cardio, @MountSinaiNYC.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

El síndrome metabólico se asocia a los patrones de sueño anormales. Los patrones de sueño corto y fragmentado se asocian de manera independiente a un aumento de la carga de placa aterosclerótica en los individuos de mediana edad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios estudios prospectivos para evaluar las repercusiones de intervenciones específicas destinadas a mejorar la higiene del sueño sobre los eventos clínicos isquémicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cappuccio FP, Cooper D, Delia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32: 1484-92.
- Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep* 2010;33:1037-42.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
- Guo X, Zheng L, Li Y, et al. Association between sleep duration and hypertension among Chinese children and adolescents. *Clin Cardiol* 2011;34: 774-81.
- Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2012;35:1012-8.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
- Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep* 2010;33:161-7.
- Aziz M, Ali SS, Das S, et al. Association of subjective and objective sleep duration as well as sleep quality with non-invasive markers of sub-clinical cardiovascular disease (CVD): a systematic review. *J Atheroscler Thromb* 2017;24: 208-26.
- Meisinger C, Heier M, Löwel H, Schneider A, Döring A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Sleep* 2007;30:1121-7.
- Matthews KA, Strollo PJ Jr., Hall M, et al. Associations of Framingham risk score profile and coronary artery calcification with sleep characteristics in middle-aged men and women: Pittsburgh SleepSCORE study. *Sleep* 2011;34: 711-6.
- Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens* 2012;25:1149-55.
- Schwartz J. Sleep and markers of cardiovascular disease risk in elderly Alzheimer's caregivers. *Diss Abstr Int Sect B Sci Eng* 2013;73.
- Lutsey PL, McClelland RL, Duprez D, et al. Objectively measured sleep characteristics and prevalence of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Sleep study. *Thorax* 2015:880-7.

14. Nagayoshi M, Lutsey PL, Benkeser D, et al. Association of sleep apnea and sleep duration with peripheral artery disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2016; 251:467-75.
15. Sands MR, Lauderdale DS, Liu K, et al. Short sleep duration is associated with carotid intima-media thickness among men in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Stroke* 2012;43:2858-64.
16. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA* 2008; 300:2859-66.
17. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, et al. The progression and early detection of subclinical atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J* 2013;166: 990-8.
18. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104-13.
19. 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.
20. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting subclinical atherosclerosis in low-risk individuals. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2463-73.
21. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-BANG questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* 2016;149:631-8.
22. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. II. Nutrients. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S100-9.
23. Gonzalez-Svatez CA. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. *Foods*. *Int J Epidemiol* 1997;26:591-9.
24. Peñalvo JL, Fernández-Friera L, López-Melgar B, et al. Association between a social-business eating pattern and early asymptomatic atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 805-14.
25. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, et al. The importance of breakfast in atherosclerosis disease: insights from the PESA Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1833-42.
26. St-Onge M-P, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e367-86.
27. Actigraph. Sleep fragmentation index validation. Available at: <https://actigraph.desk.com/customer/en/portal/articles/2515583-sleep-fragmentation-index-validation-reference>. Accessed July 3, 2018.
28. Unruh ML, Redline S, An MW, et al. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56: 1218-27.
29. Soler J, Pérez-Sola V, Puigdemont D, Pérez-Blanco J, Figueres M, Alvarez E. [Validation study of the Center for Epidemiological Studies- Depression of a Spanish population of patients with affective disorders]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25:243-9.
30. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the perceived stress scale (PSS). *Span J Psychol* 2006;9:86-93.
31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-9.
32. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, et al. Subclinical atherosclerosis burden by 3d ultrasound in mid-life. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 301-13.
33. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Sánchez-González J, et al. Accurate quantification of atherosclerotic plaque volume by 3D vascular ultrasound using the volumetric linear array method. *Atherosclerosis* 2016;248:230-7.
34. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 378-402.
35. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala N-B, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007;50: 693-700.
36. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res* 2013;36:985-95.
37. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J. Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e82305.
38. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008;31: 645-52.
39. Dashti HS, Zuurbier LA, de Jonge E, et al. Actigraphic sleep fragmentation, efficiency and duration associate with dietary intake in the Rotterdam Study. *J Sleep Res* 2016;25:404-11.
40. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite* 2013;64:71-80.
41. Grandner MA, Kripke DF, Naidoo N, Langer RD. Relationships among dietary nutrients and subjective sleep, objective sleep, and napping in women. *Sleep Med* 2010;11:180-4.
42. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, et al. Coffee drinking and mortality in 10 European countries: a multinational cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167:236-47.
43. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, et al. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep Biol Rhythms* 2009;7: 17-22.

PALABRAS CLAVE ecografía vascular 3D, actigrafía, tomografía computarizada cardíaca, sueño, aterosclerosis subclínica

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

COMENTARIO EDITORIAL

Sueño y aterosclerosis: ¿El huevo, la gallina, ambos, o ninguno?

Álvaro Sosa Liprandi MD, MTSAC, FACC, Ezequiel José Zaidel MD

Existe en la comunidad científica una gran incertidumbre acerca de la posible influencia de la cantidad y la calidad del sueño en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles y particularmente en la enfermedad cardiovascular (CV). ¿Hay que “prescribir” a nuestros pacientes una “dosis” específica de sueño? Los dilemas que se reconocen actualmente son los siguientes: ¿El desarrollo de enfermedades CV es atribuido a las alteraciones del sueño o este es consecuencia de alguna condición médica o social que llevó a una privación o fragmentación del mismo? ¿Cuáles son las variables fisiológicas del sueño que frente a su alteración podrían influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares?

En los últimos años un elevado número de publicaciones han establecido una fuerte asociación entre la duración, en más o en menos y la calidad del sueño con diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte. Su principal limitación es que están basadas en cuestionarios de auto reporte y que fueron desarrollados en poblaciones con elevado riesgo CV basal o con enfermedad CV ya establecida (1-5).

Recibimos con gran entusiasmo los resultados del trabajo de Domínguez y cols. publicados en este número del JACC en Español (6), ya que evaluaron dicha asociación con mayor precisión y en un estadio más precoz de daño CV.

En el mencionado estudio, se reclutaron 3974 sujetos asintomáticos sin enfermedad CV conocida y con baja prevalencia de hipertensión y diabetes, de mediana edad, empleados de banca oriundos de Madrid, que formaron parte de la población del estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis Study).

La investigación se centró en la asociación entre ciertos parámetros del sueño objetivados mediante actigrafía y la aterosclerosis subclínica. Secundariamente se investigaron interacciones entre el sueño y factores de riesgo CV tradicionales, factores psicosociales, hábitos alimentarios y marcadores de inflamación. La evaluación de aterosclerosis se realizó mediante parámetros muy sensibles. Se buscó aterosclerosis subclínica mediante ultrasonografía

tridimensional en ambas carótidas, ambas femorales, en la aorta, así como calcificación de las arterias coronarias mediante tomografía. Por otro lado, la evaluación de alteraciones del sueño fue muy específica. Se realizó mediante actigrafía, la cual es un método validado frente a la polisomnografía, y con un acelerómetro en la muñeca de los pacientes se evaluaron los movimientos de las extremidades. Se dividió en sueño muy corto (menos de 6 hs), corto (6-7 hs), referencia (7-8 hs) y prolongado (más de 8 hs). La calidad del sueño se evaluó en base a la medición de los movimientos nocturnos, y se confeccionó un índice de fragmentación del mismo.

En dicho estudio, la duración del sueño muy corta se asoció de forma independiente con mayor carga aterosclerótica en comparación con la duración de sueño estándar, incluso ajustado a diversos factores de riesgo convencionales. Por otro lado, el grupo con mayor fragmentación del sueño presentó más cantidad de territorios ateroscleróticos afectados. No se observaron diferencias en la calcificación coronaria. Según lo expresado por los autores, “estos resultados implicarían que los hábitos del sueño pueden influenciar el desarrollo de aterosclerosis”.

La ausencia de asociación con aterosclerosis coronaria es un hecho esperable para una población asintomática con edad media de 45 años, más aun teniendo en cuenta que un muy bajo porcentaje de los sujetos presentaban puntuación de Agatston mayor que 1, por lo que las inferencias acerca de dicha asociación tienen poco poder.

En nuestra visión el estudio tiene dos grandes aportaciones. La primera de ellas es que explora esta asociación ampliando la población estudiada, incluyendo individuos de edad media y sin enfermedad CV conocida. La segunda es que utiliza una metodología objetiva para determinar la cantidad y calidad del sueño, estableciendo su valor por encima de los cuestionarios de auto reporte.

Un punto importante de reflexión es si el estudio genera suficiente evidencia para asignar causalidad entre la cantidad y calidad del sueño y la presencia de aterosclerosis subclínica. Aplicando los criterios clásicos de Bradford Hill vemos que varios de ellos no se cumplen en este caso (7).

La consistencia aún no fue demostrada ya que esta asociación no ha sido evaluada en otras poblaciones. Los hábitos de sueño y horarios laborales de estos empleados de banca de Madrid pueden no ser similares a los de sujetos de la misma edad y factores de riesgo CV que viven en climas polares, países nórdicos, tropicales, asiáticos o sujetos de otros estratos socio-económicos.

La asociación no presenta especificidad de causa, ya que la privación del sueño se relaciona con múltiples condiciones clínicas y no sólo con aterosclerosis subclínica.

Sin embargo, lo que consideramos como la debilidad más crítica es la temporalidad. La evaluación de la aterosclerosis y de las características del sueño se realizó prácticamente en forma simultánea. Por lo tanto, con los datos presentados aquí, podríamos afirmar por igual que las alteraciones del sueño provocan aterosclerosis y con la misma fuerza de evidencia, que la aterosclerosis subclínica provoca alteraciones del sueño. Al revés de lo planteado por los autores, podríamos hipotetizar que la aterosclerosis subclínica provoca alteraciones en los centros cerebrales reguladores del sueño y vigilia. Deberíamos por tanto prescribir tratamientos para la aterosclerosis con el fin de obtener un mejor sueño en vez de mejor sueño para prevenir aterosclerosis.

La plausibilidad biológica es el ítem más controvertido al evaluar la posible asociación. La privación del sueño para un humano podría plantearse como un estresor y activar el sistema nervioso simpático y marcadores inflamatorios, aunque los datos presentados en el estudio (marcadores de inflamación) no lo demuestran.

Algunos otros datos presentados son de particular interés por presentar contradicciones con información previa. El consumo de café aquí se asoció con menor sueño y aterosclerosis, cuando en diversos estudios se había comprobado un beneficio relacionado con el consumo de café en la mortalidad CV y eventos CV mayo-

res (8). En publicaciones previas se comprobó una asociación entre el estilo de vida solitario y el desarrollo de aterosclerosis, eventos CV y muerte súbita (9). Sin embargo, los autores describen la menor proporción de caídos entre los que más duermen.

Un hecho relevante es que no se describe el número de hijos pequeños de esta población de 45 años en promedio. Es reconocida la gran fragmentación y privación del sueño provocada por una estructura familiar amplia. Otro punto que debe considerarse es que no encontramos totalmente descrito los horarios y tipos de benzodiazepinas recibidas (duración de acción larga o corta) ni tipos ni horarios de ingesta de alcohol, y todo ello claramente puede influenciar en la duración y la fragmentación del sueño. Finalmente, los sujetos con duración de sueño < 6 horas consumían más alcohol, café, cigarrillos, y benzodiazepinas, por lo que podrían representar una población con mayor grado de depresión, ansiedad, o ambos. Sin embargo este hallazgo no pudo establecerse en los cuestionarios de auto reporte y posiblemente este hecho quizás exprese las limitaciones propias de este tipo de registro.

Finalmente, el estudio presentado abre las puertas para experimentaciones futuras, que probablemente requieran largos tiempos de observación, o incluso intervenciones farmacológicas para modificar los parámetros del sueño y evaluar su posible impacto sobre el desarrollo y/o regresión de la aterosclerosis.

En conclusión, concordamos con Domínguez y cols. en que parece haber correlación entre duración y fragmentación del sueño y la presencia de aterosclerosis subclínica y que estos hallazgos apoyan la necesidad de investigar si se debe recomendar una adecuada cantidad y calidad del sueño como parte de una estrategia de prevención CV. Sin embargo, la incertidumbre planteada con los datos presentados, mantiene el interrogante si estamos en presencia del huevo, la gallina, ambos, o ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585-92.
2. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e367-86.
3. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and Hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1235-42.
4. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015;38:529-37.
5. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32:1484-92.
6. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:134-44.
7. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
8. Neal D, Freedman ND, Park Y, Abnet CC et al. Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality *N Engl J Med* 2012;366:1891-1904
9. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10:227-37.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Consecuencias a largo plazo de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa



Francesco Grigioni, MD, PhD,^a Giovanni Benfari, MD,^b Jean-Louis Vanoverschelde, MD,^c Christophe Tribouilloy, MD,^d Jean-Francois Avierinos, MD,^e Francesca Bursi, MD,^f Rakesh M. Suri, MD, D.Phil,^g Federico Guerra, MD,^h Agnès Pasquet, MD,^c Dan Rusinaru, MD,^d Emanuela Marcelli, BSc,ⁱ Alexis Théron, MD,^e Andrea Barbieri, MD,^j Hector Michelena, MD,^b Siham Lazam, MD,^c Catherine Szymanski, MD,^d Vuyisile T. Nkomo, MD, MPH,^b Alessandro Capucci, MD,^h Prabin Thapa, BSc,^b Maurice Enriquez-Sarano, MD,^b por los investigadores del MIDA

RESUMEN

ANTECEDENTES Las guías científicas consideran que la fibrilación auricular (FA) que complica una insuficiencia mitral degenerativa (IMD) es una indicación discutida para el tratamiento quirúrgico.

OBJETIVOS En este estudio se analizaron las consecuencias pronósticas/terapéuticas de la FA en el momento del diagnóstico de una IMD y a largo plazo.

MÉTODOS Los pacientes fueron incluidos en el registro MIDA (*Mitral Regurgitation International Database*), que presenta la experiencia internacional, multicéntrica, consecutiva respecto a la IMD debida a eversión del velo (*flail leaflet*), diagnosticada mediante ecocardiografía.

RESULTADOS De un total de 2425 pacientes (edad 67 ± 13 años; 71% varones, 67% asintomáticos, fracción de eyección $64 \pm 10\%$), 1646 tenían en el momento del diagnóstico un ritmo sinusal (RS), 317 tenían una FA paroxística y 462 una FA persistente. Las características clínicas/instrumentales subyacentes empeoraron progresivamente, pasando del RS a la FA paroxística o persistente. Durante el seguimiento, la FA paroxística y la FA persistente se asociaron a una mayor mortalidad (la supervivencia a 10 años en los casos de RS y de FA paroxística y persistente fue del $74 \pm 1\%$, $59 \pm 3\%$ y $46 \pm 2\%$, respectivamente; $p < 0,0001$), que persistió 20 años después del diagnóstico y de manera independiente de todas las demás características iniciales (valores de $p < 0,0001$). La cirugía ($n = 1889$, reparación en el 88%) se asoció a una supervivencia mejor que la obtenida con el tratamiento médico, independientemente de todas las características iniciales y del ritmo cardiaco (*hazard ratio* ajustada: 0,26; intervalo de confianza del 95%: 0,23 a 0,30; $p < 0,0001$) pero los resultados obtenidos tras la cirugía continuaron viéndose afectados por la FA (la supervivencia a 10 años tras la cirugía en RS y en presencia de FA paroxística y persistente fue del $82 \pm 1\%$, $70 \pm 4\%$ y $57 \pm 3\%$, respectivamente; $p < 0,0001$).

CONCLUSIONES La FA es frecuente en el momento del diagnóstico de la IMD. Aunque la FA se asocia a la edad más avanzada y a una forma de presentación más grave de la IMD, muestra una asociación independiente con una mayor mortalidad a largo plazo tras el diagnóstico. Tras la cirugía se produce una mejora de la supervivencia en cada uno de los subgrupos de ritmo cardiaco, pero persiste un mayor riesgo en cada tipo de FA. Nuestro estudio indica que la detección de una FA, aunque sea paroxística, debe llevar a contemplar de forma temprana un posible tratamiento quirúrgico. (J Am Coll Cardiol 2019;73:264-74) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



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

Del ^aCardiovascular Department, University Campus Bio-Medico, Roma, Italia; ^bCardiovascular Division, Mayo Clinic, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota; ^cCardiovascular Division, University Catholic of Louvain, Lovaina, Bélgica; ^dDepartment of Cardiology, Amiens University Hospital, Amiens, Francia, y EA 7517 MP3CV Université de Picardie Jules Verne University Hospital, Amiens, Francia; ^eCardiovascular Division, Aix-Marseille Université, INSERM MMG U1251, Marsella, Francia;

La insuficiencia mitral degenerativa (IMD) es la valvulopatía moderada/grave de mayor prevalencia (1), y motiva con frecuencia hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas (2), pero a menudo no se trata (3) a pesar de que se hayan definido unos criterios específicos para ello en las guías clínicas (4, 5). En paralelo con la IMD, la fibrilación auricular (FA) tiene también una prevalencia elevada con el avance de la edad, se asocia a riesgos importantes y comporta una carga considerable para los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo (6-10). Aunque la mayor parte de los casos de FA son de tipo no valvular, la IMD puede causar una FA debido a que la sobrecarga de volumen inducida por la IMD conduce a un agrandamiento de la aurícula izquierda y, finalmente a una FA (11, 12).

Estos datos epidemiológicos y fisiopatológicos importantes requieren estrategias más eficaces destinadas a tratar y, posiblemente, prevenir las consecuencias de estas 2 enfermedades (3). En la actualidad, disponemos de tecnologías innovadoras, que van de la cirugía robótica a la reparación o reemplazo percutáneos, que pueden proporcionar posibilidades de tratamiento antes inimaginables, pero que hacen también que la evaluación del riesgo en la IMD sea más crucial aún (13). Sorprendentemente, las repercusiones pronósticas de la FA en la IMD se continúan discutiendo ampliamente, ya que con frecuencia se observa que son intrascendentes (14-17) pero en otros casos son importantes (11, 18, 19). Estas diferencias pueden deberse a que se trate de estudios con un tamaño muestral pequeño (14, 15, 18, 20) o de un solo centro (11, 14, 15, 18), con una etiología de la insuficiencia poco uniforme (14, 15, 19), o con la exclusión de los pacientes tratados médicamente (18, 19, 21). Las consecuencias inevitables de estas lagunas existentes en el conocimiento son que las guías estadounidenses y europeas sobre las valvulopatías consideran la FA una indicación de clase II (discutida) para la cirugía mitral, con un nivel de evidencia bajo, y recomiendan la realización de nuevos estudios más potentes (4, 5, 22, 23). Además, las guías relativas a la FA resaltan la existencia de diferencias entre la FA paroxística y la persistente (22, 24), y ello plantea otras incertidumbres respecto a los posibles re-

sultados o las diferencias en cuanto a las consecuencias terapéuticas en la IMD.

Para abordar estas lagunas existentes en el conocimiento, es necesaria una cohorte amplia reclutada en múltiples centros internacionales, con objeto de limitar los posibles sesgos de selección que caracterizan a los estudios de un solo centro o los sistemas de asistencia sanitaria nacionales. En consecuencia, aprovechamos el registro MIDA (*Mitral Regurgitation International Database*), que es el registro internacional más grande de pacientes con IMD grave pura diagnosticados de manera consecutiva mediante ecocardiografía en centros de Europa y Norteamérica. Nuestro objetivo fue definir la prevalencia, el contexto clínico y las consecuencias pronósticas de la FA paroxística y persistente en el momento del diagnóstico de la IMD y durante el seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Se presenta un apartado de Métodos detallado en el [apéndice online](#). En el texto que sigue se incluye una versión más concisa.

DISEÑO DEL ESTUDIO El MIDA es un registro internacional basado en la práctica clínica habitual y creado mediante la combinación de una serie de bases de datos electrónicas de diversos centros, elaboradas de forma prospectiva (20, 25-29). Todos los centros participantes en el registro son centros de reclutamiento. Los pacientes fueron examinados para su posible inclusión en el MIDA si tenían un diagnóstico de eversión del velo mitral (*flail leaflet*) mediante ecocardiografía en 1 de los centros participantes entre 1980 y 2005, según lo registrado en la base de datos de cada centro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN Los criterios de inclusión y exclusión del registro MIDA son los siguientes: 1) diagnóstico de IMD y eversión del velo (*flail leaflet*) en la ecocardiografía transtorácica de cualificación, realizada en alguno de los centros participantes; 2) evaluación clínica/instrumental detallada en la ecocardiografía de cualificación; 3) haberse descartado una insuficiencia in-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación auricular
MCV = muerte de causa cardiovascular
IMD = insuficiencia mitral degenerativa
RS = ritmo sinusal normal

[†]Division of Cardiology, San Paolo Hospital, Heart and Lung Department, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milán, Italia; [‡]Cardiac Surgery Division, Cleveland Clinic and Cleveland Clinic Abu Dhabi, Cleveland, Ohio; [§]Cardiovascular Department, University Politecnica delle Marche, Ancona, Italia; [¶]Cardiovascular Department, University Hospital S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; y ^{||}Division of Cardiology, Department of Diagnostics, Clinical and Public Health Medicine, Policlinico University Hospital of Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Módena, Italia. Este trabajo fue financiado con una subvención no condicionada donada por la "Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna." El Dr. Grigioni ha recibido pagos como miembro del consejo asesor del Grupo Sorin; y ha recibido financiación mediante subvenciones de 4Tech. El Dr. Suri ha recibido financiación mediante subvenciones de Edwards Lifesciences, el Grupo Sorin y St Jude Medical; y ha recibido ayuda para viajes y alojamiento del Grupo Sorin. El Dr. Enriquez-Sarano ha formado parte de un consejo asesor de Valtech y ha recibido financiación de subvenciones de Abbott Vascular. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

TABLA 1 Población en estudio

	Población total de pacientes (N = 2425)	Ritmo sinusal (n = 1646)	Fibrilación auricular paroxística (n = 317)	Fibrilación auricular persistente (n = 462)	Valor de p
Edad, años	67 ± 13	65 ± 13	68 ± 13*	73 ± 11*	<0,0001
Hombres	1732 (71)	1200 (73)	223 (71)	309 (67)*	0,002
Área de superficie corporal, m ²	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,3	0,32
Asintomático	1625 (67)	1196 (73)	203 (64)*	226 (49)*	<0,001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	76 ± 16	75 ± 15	72 ± 14*	84 ± 20*	<0,001
Antecedentes de enfermedad coronaria	256 (11)	175 (11)	26 (8)	55 (12)	0,16
Diabetes	176 (7)	103 (6)	28 (9)	45 (10)*	0,008
Hipertensión	973 (40)	644 (39)	145 (46)	184 (40)	0,29
Enfermedad renal crónica	81 (4)	51 (3)	13 (4)	17 (4)	0,60
Diámetro auricular izquierdo, mm	50 ± 9	48 ± 8	52 ± 9*	56 ± 10*	<0,001
Diámetro telediastólico ventricular izquierdo, mm	58 ± 7	58 ± 7	59 ± 7	59 ± 8*	0,029
Diámetro telesistólico ventricular izquierdo, mm	36 ± 7	35 ± 6	37 ± 7*	38 ± 8*	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	64 ± 10	65 ± 9	63 ± 10*	61 ± 12*	<0,001
Insuficiencia mitral grave	2275 (94)	1532 (94)	302 (96)	441 (96)	0,078
Presión sistólica ventricular derecha, mm Hg	44 ± 17	42 ± 16	45 ± 18*	48 ± 17*	<0,001
Inhibidores de la ECA/antagonistas de receptores de angiotensina	1018 (42)	640 (39)	140 (44)	238 (51)*	<0,001
Betabloqueantes	438 (18)	275 (17)	79 (25)*	84 (18)	0,004
Diuréticos	838 (35)	474 (29)	120 (38)*	244 (53)*	<0,001
Digoxina	571 (24)	237 (14)	97 (31)*	237 (51)*	<0,001

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * p < 0,05 frente a ritmo sinusal.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina.

quémica/funcional; y 4) ausencia de trastornos concomitantes de enfermedad aórtica, estenosis mitral, endocarditis activa, enfermedades congénitas y cirugía valvular previa. Para los fines específicos de este estudio, el ritmo cardíaco debía haberse determinado mediante un electrocardiograma y se excluyó a los pacientes con un ritmo de marcapasos o un ritmo distinto del sinusal o de FA. Con objeto de obtener la definición más reproducible, la FA se definió en función de patrones temporales (24).

ECOCARDIOGRAFÍA Dado que el registro MIDA se centra en la práctica clínica habitual, se analizaron los datos ecográficos obtenidos en el momento de la ecocardiografía realizada sin que hubiera una modificación posterior ni una revisión centralizada (véase el [apéndice online](#)).

EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO Las características clínicas iniciales de los pacientes descritas en el MIDA son las obtenidas por el médico de cada paciente en el momento de la ecocardiografía, y se presentaron sin ninguna modificación.

El tratamiento posterior de los pacientes tras la ecocardiografía inicial (incluida la decisión de indicar un tratamiento quirúrgico y cuándo hacerlo) lo determinó de manera independiente el médico de cada paciente. Los eventos de seguimiento registrados en el MIDA son los relacionados específicamente con la evolución natural de la IMD (4, 5). Dichos eventos se identificaron mediante el examen de las anotaciones en la historia clínica y/o mediante llamadas telefónicas a los médicos, los pacientes y

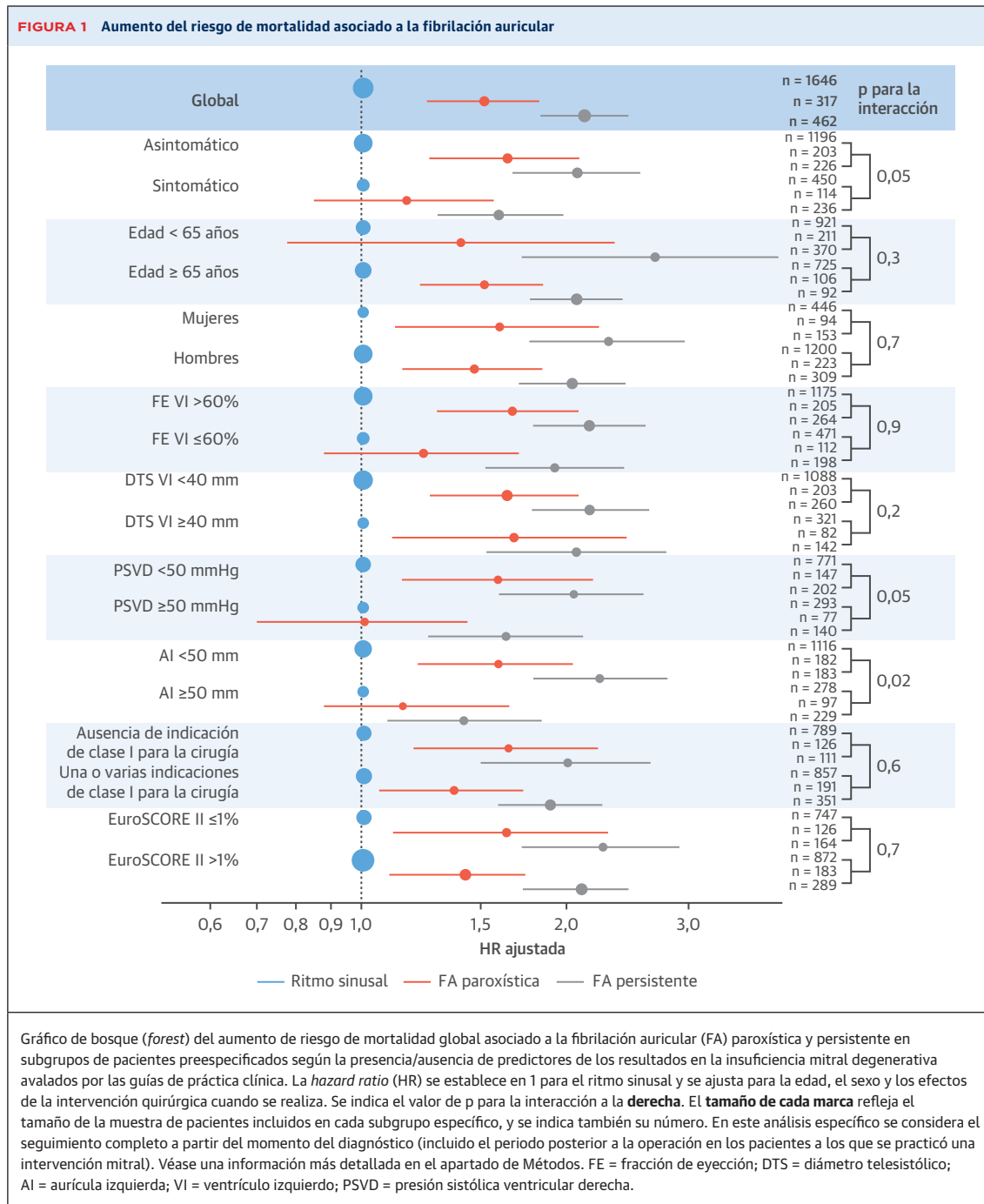
(en caso necesario) al familiar más próximo, realizadas por investigadores que no conocían los análisis posteriores a realizar.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la publicación anónima de los datos clínicos con fines de investigación científica; el estudio fue autorizado por los comités de ética de investigación locales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS Las variables continuas se expresan en forma de media ± 1 DE, y/o en forma de mediana (centiles 25 y 75). Los datos de variables discretas se presentan en forma de número (porcentaje).

La variable de valoración principal fue la mortalidad total, mientras que la variable de valoración secundaria fue la mortalidad de causa cardiovascular (MCV). Las variables de valoración se analizaron de las siguientes formas: 1) globalmente (es decir, teniendo en cuenta la totalidad del periodo de seguimiento, a partir del diagnóstico e incluyendo la fase posterior a la cirugía si se realizaba una intervención mitral); 2) en el seguimiento médico (no quirúrgico) (es decir, empezando la observación en el momento del diagnóstico y con censura del seguimiento para el análisis estadístico en el momento de la intervención quirúrgica si se realizaba); y 3) durante el seguimiento posterior a la intervención quirúrgica (es decir, iniciando la observación en el momento de la operación e incluyendo la fase posoperatoria inmediata).

Las tasas de eventos se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se realizaron análisis de supervivencia en

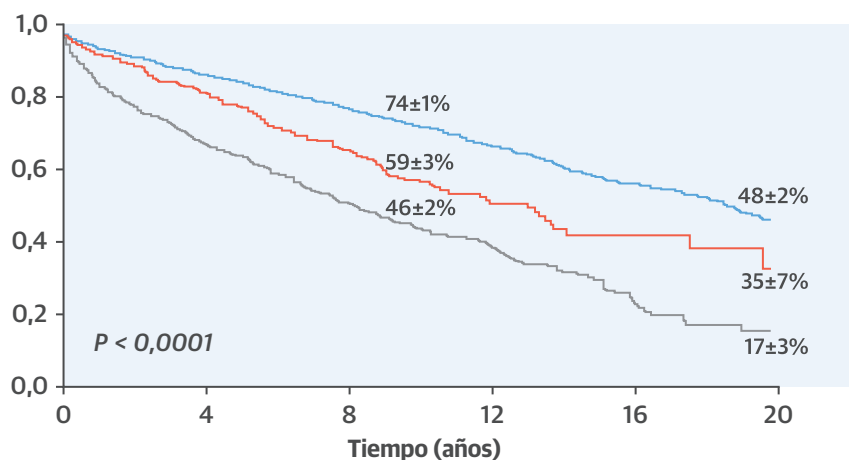


puntos temporales de referencia para tener en cuenta la repercusión que tenía el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la cirugía en los resultados. Se agrupó a los pacientes en función de que hubieran sido tratados quirúrgicamente antes del punto de referencia temporal (que se estableció en 3, 6, y 12 meses a partir del diagnóstico) o hubieran recibido tratamiento médico hasta el punto de referencia (seguido de un tratamiento quirúrgico siempre que se considerara indicado). Se excluyó a los

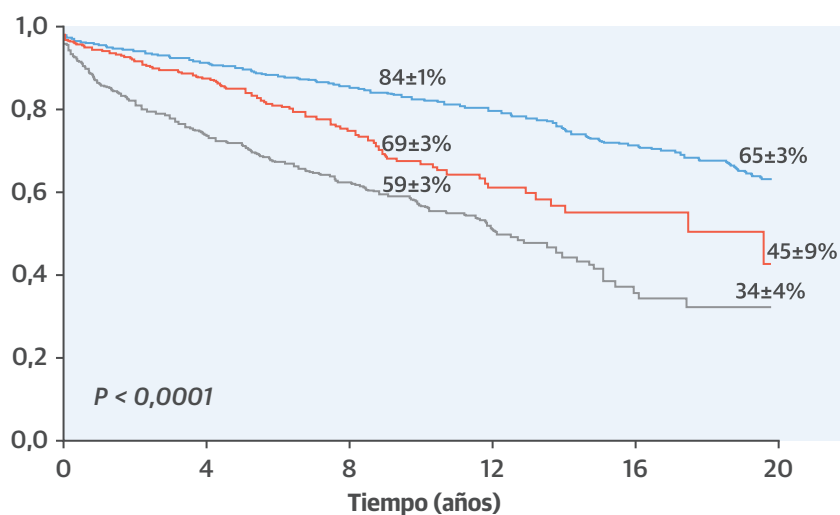
pacientes fallecidos o censurados para el análisis antes del punto de referencia temporal (30).

Se cuantificó la tasa de mortalidad instantánea a lo largo de todo el seguimiento con el método de funciones de riesgo instantáneo (*hazard*) (31).

Se utilizó un análisis de riesgos instantáneos proporcionales para determinar los factores predictivos de eventos; las variables que alcanzaron un valor de $p < 0,10$ se introdujeron en un modelo multivariante. Con objeto de valorar

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consecuencias pronósticas a largo plazo de la fibrilación auricular que complica una insuficiencia mitral degenerativa**A** Supervivencia global (%)

Ritmo sinusal	1646
FA paroxística	317
FA persistente	462

B Supervivencia sin enfermedad cardiovascular (%)

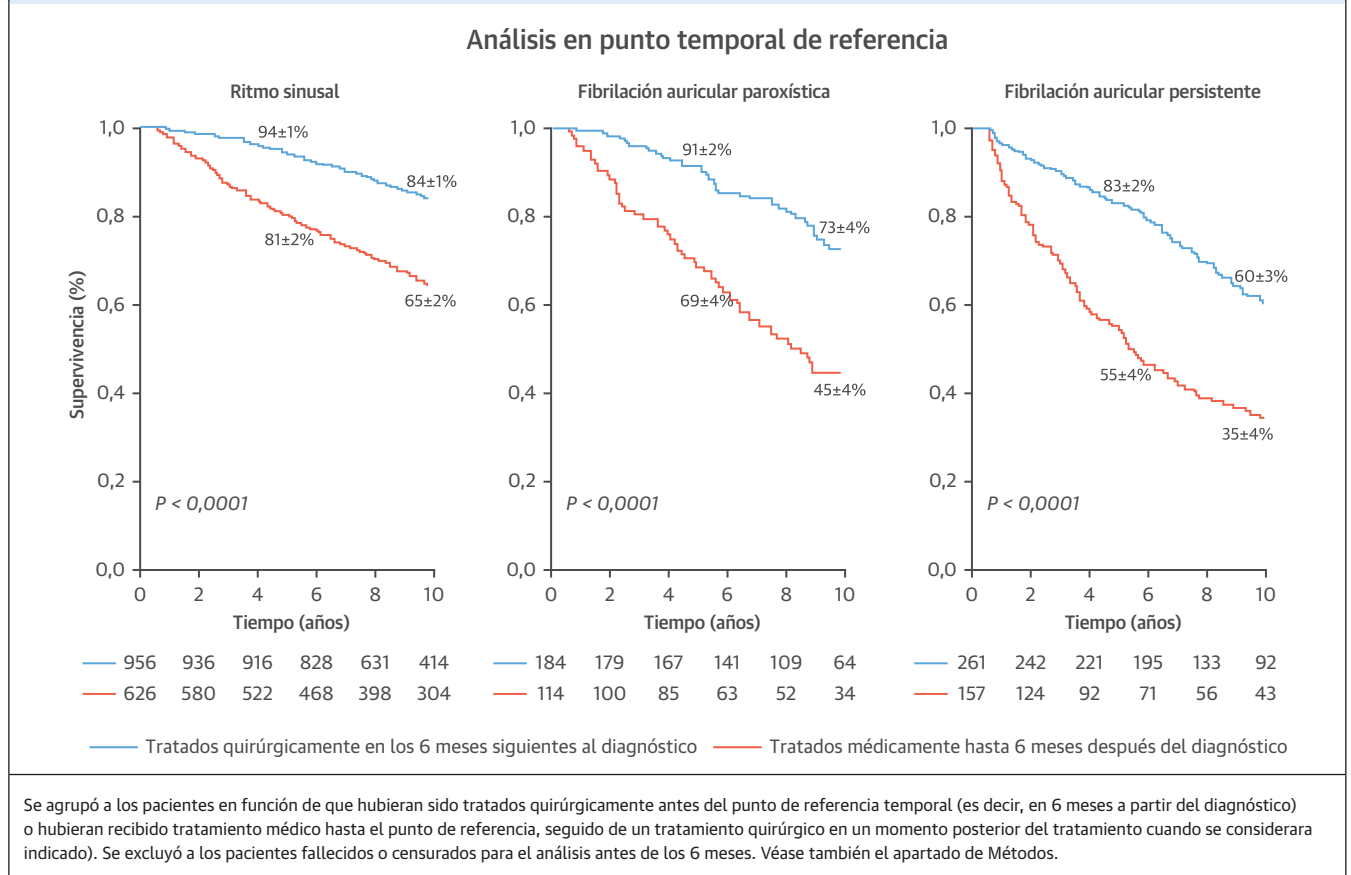
Ritmo sinusal	1646
FA paroxística	317
FA persistente	462

— Ritmo sinusal — FA paroxística — FA persistente

Grigioni, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(3):264-74.

Estimación a largo plazo de la supervivencia global (A) y la supervivencia sin enfermedad cardiovascular (CV) (B), según el ritmo cardíaco en el momento del diagnóstico de la insuficiencia mitral degenerativa. En este análisis específico de Kaplan-Meier se considera el seguimiento completo a partir del momento del diagnóstico (incluido el periodo posterior a la operación en los pacientes a los que se practicó una intervención mitral). FA = fibrilación auricular.

FIGURA 2 Supervivencia a largo plazo en la insuficiencia mitral degenerativa con el empleo de un análisis en un punto temporal de referencia



la influencia de la cirugía y la FA en los resultados clínicos durante el seguimiento, realizamos análisis de riesgos instantáneos proporcionales dependientes del tiempo.

Dado que la cirugía es un evento de riesgo competitivo al analizar la supervivencia bajo tratamiento médico (como lo es la muerte no cardiovascular al analizar la MCV), realizamos también un análisis de riesgos competitivos (32). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Aunque el registro MIDA no incluye una auditoría local, los datos recogidos en cada centro son objeto de un control de calidad antes de agregarlos a la base de datos.

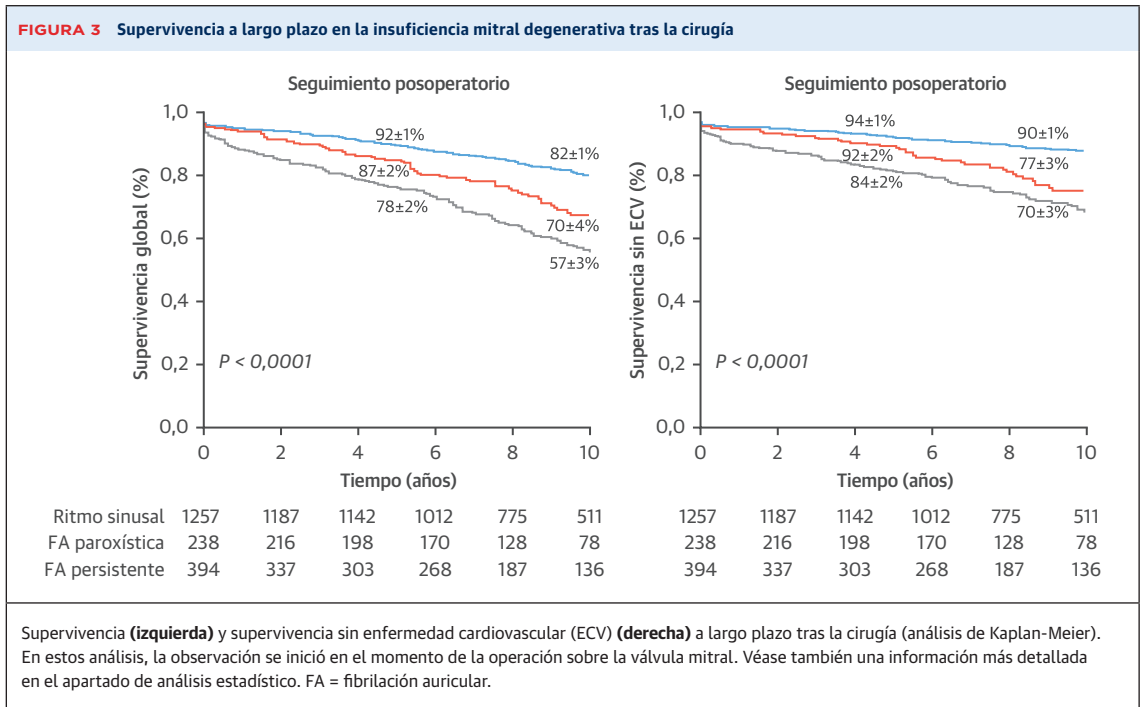
RESULTADOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO De los 2522 pacientes actualmente incluidos en el registro general del MIDA, 2425 cumplían los criterios de inclusión y exclusión para el presente análisis. Las características iniciales generales de la población de este estudio se resumen en la **tabla 1**. La inmensa mayoría de pacientes no tenían síntomas y presentaban una función ventricular izquierda normal en el momento en el que se realizó la ecocardiografía de cualificación. La baja prevalencia de la enfermedad coronaria

concorda con la etiología no isquémica de la insuficiencia mitral. La eversión del velo (*flail leaflet*) fue idiopática en 2266 (93%) pacientes, y causada por una endocarditis previa en los 159 restantes (7%). Se diagnosticó una afectación aislada de la valva posterior en 1921 pacientes (79%) y de la valva anterior en 345 (14%), mientras que en 159 pacientes (7%) estaban afectadas ambas valvas.

En la **tabla 1** se presentan las características iniciales de los pacientes según el tipo de ritmo cardiaco. Aunque la inmensa mayoría de los pacientes (68%) ($n = 1646$) presentaban inicialmente un ritmo sinusal (RS) normal en el momento del diagnóstico ecocardiográfico de la IMD, en 779 (32%) había una FA (persistente o paroxística). La mediana del tiempo de evolución de la FA persistente registrada en la evaluación inicial fue de 47 meses (intervalo intercuartílico: 7 a 74 meses). Tal como se preveía, hubo un deterioro progresivo de los parámetros clínicos instrumentales iniciales en los pacientes con una FA inicial paroxística y finalmente persistente en comparación con los pacientes en RS (**tabla 1**).

CONSECUENCIAS PRONÓSTICAS DE LA FA A LARGO PLAZO Durante un periodo medio de seguimiento de $9,1 \pm 5,4$ años (mediana 9 años; centiles 25 a 75, 6 a



12 años), se produjeron 933 muertes, de las cuales 598 (64%) fueron de causa cardiovascular. Se practicó finalmente una intervención quirúrgica en 1889 pacientes (78%) (en 1463 pacientes en un plazo de 6 meses tras el diagnóstico). La supervivencia global estimada a los 5, 10, 15 y 20 años fue del 80 ± 1%, 67 ± 1%, 53 ± 1% y 41 ± 2%, respectivamente. La incidencia global de la FA aparecida durante el seguimiento en los pacientes con RS y FA paroxística (n = 458) fue, respectivamente, del 24 ± 1% y 36 ± 3% a los 10 años (p < 0,001).

En el análisis de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, la FA paroxística (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1,51, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,24 a 1,82) y la FA persistente en el momento del diagnóstico (HR ajustada: 2,12; IC del 95%: 1,82 a 2,46) mostraron una asociación independiente de la edad, el sexo y el hecho de que se realizara o no una intervención quirúrgica, con un aumento del riesgo de muerte (valores de p < 0,0001). Al añadir como factores al modelo multivariable descrito en el texto anterior todas las indicaciones de clase I para el tratamiento quirúrgico establecidas en las guías del ACC y la AHA (es decir, síntomas, FEVI ≤60%, diámetro telesistólico ventricular izquierdo ≥40 mm), las consecuencias negativas en cuanto a la mortalidad persistían tanto para la FA paroxística (HR ajustada: 1,46; IC del 95%: 1,20 a 1,76) como para la persistente (HR ajustada: 1,94; IC del 95%: 1,66 a 2,24) (p ≤ 0,001). Con un ajuste adicional respecto a las comorbilidades asociadas, la FA paroxística y persistente en el diagnóstico continuaba mostrando un valor pronóstico significativo independiente de la enfermedad vascular

periférica (p < 0,0001), la enfermedad renal crónica (p < 0,0001), la diabetes (p < 0,0001), la enfermedad pulmonar (p < 0,0001) y/o el cáncer (p < 0,0001). La intervención quirúrgica, tomada como variable dependiente del tiempo, se asoció a una mejor supervivencia, de manera independiente de todas las características iniciales y del ritmo cardíaco inicial (HR ajustada para los pacientes a los que se practicó una intervención quirúrgica: 0,26; IC del 95%: 0,23 a 0,30; p < 0,0001). La ausencia de una interacción significativa entre el hecho de que se hubiera realizado una operación quirúrgica y la FA (o entre el momento de realización de la intervención y la FA) (p ≥ 0,36) confirmó los efectos beneficiosos de la cirugía, en especial cuando se realizaba de forma temprana, en todos los subgrupos de ritmo cardíaco (tablas 1 y 2 online y figura 1 online).

En la **figura 1** se presenta un gráfico de bosque (*forest*) en determinados subgrupos de pacientes preespecificados según la presencia o ausencia de factores predictores de la evolución clínica avalados por las guías científicas actualmente existentes. El valor pronóstico de la FA fue especialmente evidente en los pacientes con indicaciones de clase I para el tratamiento quirúrgico, que es cuando más necesarios son actualmente otros indicadores del pronóstico que faciliten la toma de decisiones. La **ilustración central** muestra la supervivencia global estimada a 20 años (panel A) y la supervivencia sin MCV (panel B) según el tipo de ritmo cardíaco en el momento del diagnóstico. El análisis con puntos temporales de referencia (**figura 2**) confirma las consecuencias pronósticas negativas de la FA, con independencia de que en los primeros

6 meses los pacientes hayan sido tratados quirúrgicamente o hayan recibido un tratamiento médico seguido de cirugía si se consideraba indicado (finalmente se utilizó un tratamiento quirúrgico en 1827 pacientes [80%]). Es de destacar que, en todos los subgrupos de ritmo cardíaco, los pacientes operados en un plazo de 6 meses respecto al diagnóstico mostraron una supervivencia mejor que la de los pacientes asignados inicialmente a un tratamiento médico (figura 2). Estos resultados se confirmaron al establecer como punto temporal de referencia los 3 o los 12 meses ($p \leq 0,001$).

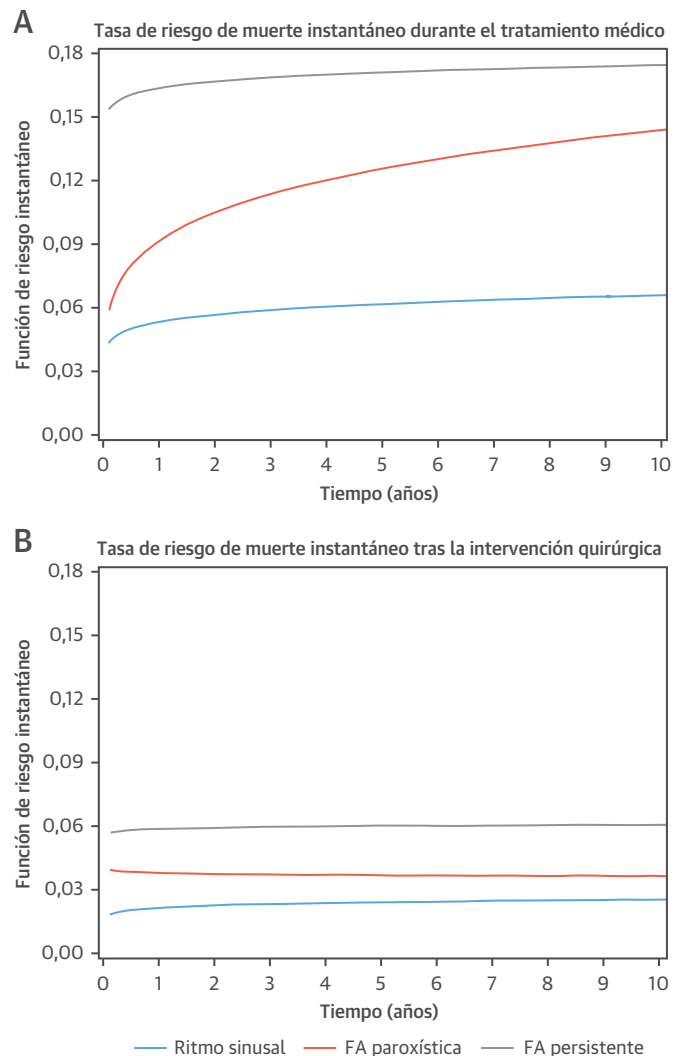
Un análisis de riesgos instantáneos proporcionales de Cox mostró que la FA paroxística (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,41 a 2,25) y la FA persistente (HR: 2,55; IC del 95%: 2,12 a 3,06) en el momento del diagnóstico se asociaban a un aumento del riesgo de MCV, de manera independiente de la edad, el sexo y los efectos de la cirugía ($p < 0,0001$). De forma análoga, la transición del RS a la FA durante el seguimiento mostró una asociación, independiente de la edad, los síntomas, el sexo, la fracción de eyección, el ritmo cardíaco inicial y el hecho de que se hubiera realizado un tratamiento quirúrgico, con el aumento del riesgo de muerte (HR ajustada para la aparición de la FA: 1,24; IC del 95%: 1,05 a 1,46, $p = 0,010$).

Al considerar la MCV y la muerte de causa no cardiovascular en un análisis de riesgos competitivos, las consecuencias pronósticas negativas independientes que mostraba la presencia de FA en el diagnóstico se mantenían ($p \leq 0,001$) (tablas 3 a 5 online). Lo mismo sucedía al considerar la muerte y el tratamiento quirúrgico como eventos en competencia (tabla 6 online).

CONSECUENCIAS PRONÓSTICAS DE LA FA EN EL MOMENTO DE REALIZAR LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA MITRAL Y DURANTE EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO TRAS LA OPERACIÓN

Hubo una muerte perioperatoria (definida como la muerte en un plazo de 30 días respecto a la fecha de la operación) en 39 de 1189 pacientes tratados quirúrgicamente (2,06%). Los pacientes que estaban en RS en el momento de la operación tuvieron una mortalidad operatoria del 1,67% ($n = 21$ de 1257). La mortalidad operatoria para la FA paroxística fue del 2,10% ($n = 5$ de 238) y para la FA persistente fue del 3,30% ($n = 13$ de 394) ($p = 0,16$). Se pudo realizar una reparación mitral en 1664 pacientes (88%). En 1 paciente operado en un centro que no participaba en el registro MIDA, no fue posible obtener el informe operatorio y, por consiguiente, no pudo determinarse el tipo de intervención (reparación o reemplazo). El porcentaje de reparaciones fue del 90% en los pacientes en RS ($n = 1130$ de 1257), del 90% en los pacientes con FA paroxística ($n = 213$ de 238) y del 82% en los pacientes con FA persistente ($n = 321$ de 394) ($p < 0,001$). Se realizó una operación de Maze asociada en 62 pacientes (41 pacientes con FA persistente).

FIGURA 4 Funciones de riesgo instantáneo



Funciones que muestran la tasa instantánea de riesgo de muerte a lo largo del seguimiento en los pacientes tratados médicamente (A) o tras la intervención quirúrgica (B). FA = fibrilación auricular.

En los pacientes en RS que no tenían ninguna indicación de clase I para la cirugía (por ejemplo, síntomas y/o fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 60\%$ y/o diámetro telesistólico ≥ 40 mm), la mortalidad operatoria global fue del 0,69% (4 de 580), mientras que fue del 2,67% en los pacientes con antecedentes de FA y/o alguna indicación de clase I para la cirugía (35 de 1309) ($p = 0,002$).

Durante un seguimiento posterior a la intervención quirúrgica de $9,1 \pm 4,8$ años (mediana de 9 años [intervalo intercuartílico: 6 a 12 años]), se produjeron 534 muertes (incluidas las perioperatorias), y 341 de ellas fueron MCV (64%). La incidencia de FA a 10 años tras la intervención fue del $23 \pm 1\%$ en los pacientes operados en RS y del $36 \pm 3\%$ en los operados con FA paroxística ($p < 0,001$).

Al limitar el análisis a la fase posoperatoria, la FA paroxística (HR ajustada: 1,58; IC del 95%: 1,21 a 2,04; $p = 0,001$) y la FA persistente (HR ajustada: 2,06; IC del 95%: 1,70 a 2,50; $p < 0,0001$) mostraron una asociación con un mayor riesgo de mortalidad, con independencia de la edad, el sexo, la puntuación euroSCORE II, el tipo de operación (reparación/reemplazo) y la adición de una intervención de Maze a la operación mitral.

Los resultados se confirmaron también al tomar como variable de valoración del modelo antes mencionado la MCV posterior a la operación (HR ajustada para la FA paroxística: 1,92; IC del 95%: 1,38 a 2,62; $p < 0,001$; HR ajustada para la FA persistente: 2,34; IC del 95%: 1,83 a 2,98; $p < 0,001$). En la **figura 3** se muestra la supervivencia global y la supervivencia sin MCV tras la intervención quirúrgica, en función del ritmo cardiaco existente en el momento de la operación. En la **figura 4** se presenta la tasa de mortalidad instantánea a lo largo del tiempo, tras la operación y bajo tratamiento médico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se utilizó el registro MIDA, que es el mayor registro multicéntrico internacional de pacientes consecutivos con IMD grave, aislada, pura diagnosticada mediante ecocardiografía. Observamos que la FA, paroxística o persistente, es frecuente en el momento del diagnóstico de la IMD y no constituye un fenómeno aislado. Se asocia a la edad avanzada y a la forma de presentación clínica y ecocardiográfica más grave de la IMD. A pesar de estas colinealidades, el tamaño muestral inigualable de nuestra cohorte pone de manifiesto que la magnitud del riesgo de mortalidad aumenta progresivamente del ritmo sinusal a la FA paroxística y a la FA persistente, con independencia de todas las características subyacentes del paciente. Aunque el riesgo de mortalidad se reduce con la intervención quirúrgica en todos los subgrupos de pacientes (en comparación con el riesgo existente con el tratamiento médico), observamos también que la FA paroxística y persistente se asocian a una mayor mortalidad tras la intervención, que persiste a largo plazo durante todo el periodo de seguimiento. Aunque las guías actuales se centran principalmente en la FA paroxística, los resultados de este estudio sugieren que debiera considerarse la posible conveniencia de una operación inmediata en los pacientes con IMD y una FA de cualquier tipo.

En la práctica clínica habitual, la IMD y la FA se diagnostican a menudo por separado, pero según lo indicado por el presente estudio, estos 2 trastornos están interrelacionados en muchos casos (11). Además, como consecuencia del envejecimiento y del aumento de la población general, se prevé que la prevalencia, las complicaciones y los costes directos generados por ambos trastornos aumenten de manera significativa en un futuro próximo (1).

Alrededor de una tercera parte de los pacientes del registro MIDA con una IMD grave de este estudio tenían antecedentes patológicos relevantes por lo que respecta a la FA (**tabla 1**). La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente, y se da en un 1% a 2% de la población general (33, 34), y la IMD es otro problema de salud pública que se prevé que suponga una carga creciente con el envejecimiento de la población (1). Resulta algo sorprendente que la prevalencia exacta de la FA como complicación de la IMD grave pura aislada continúe estando en discusión, con porcentajes que en los diversos estudios oscilan entre el 20% y el 55% (11, 15, 18-21, 35). Este es el primer estudio que aporta datos sobre la prevalencia de la FA en el momento del diagnóstico de la IMD basados en una muestra de gran tamaño formada por pacientes consecutivos y de ámbito internacional (y, por consiguiente, con un menor riesgo de sesgo de referencia). Al resaltar la magnitud de la relación epidemiológica entre estos 2 trastornos costosos y de consecuencias mortales (determinadas con el empleo de los criterios diagnósticos más recientes) (22, 24), nuestros resultados plantean la necesidad de aplicar de manera inmediata estrategias preventivas y terapéuticas destinadas a tratar adecuadamente este número de pacientes ya enorme pero que continúa creciendo (3).

Nuestro estudio proporciona resultados múltiples y coherentes que indican que la FA se asocia a un mayor riesgo de muerte. Dado que registramos un deterioro más importante de los parámetros clínicos e instrumentales asociados en los pacientes con FA (**tabla 1**), continúa sin estar claro si la FA puede constituir simplemente un indicador de una enfermedad cardiaca subyacente más grave o, por el contrario, una vez instaurada, contribuye de manera independiente a producir la progresión de la enfermedad. Estas incertidumbres se dan de manera más general en la FA de cualquier etiología, incluida la FA no valvular (36) y no podrán resolverse de manera definitiva sin un estudio prospectivo y aleatorizado. No obstante, nuestros resultados aportan una evidencia importante para el manejo de la IMD, a la espera de que se disponga de los estudios prospectivos que es de esperar que se realicen. De hecho, por primera vez, hemos demostrado que la FA mantuvo una asociación independiente con una mayor mortalidad en casi todos los subgrupos de pacientes predefinidos según la presencia/ausencia de todos los factores de riesgo actualmente avalados por las guías científicas (4, 5), tanto de forma individual como en combinación (**figura 1**). A este respecto, el valor pronóstico superior de la FA en los pacientes en los que no hay indicaciones de clase I concomitantes para la cirugía tiene especial valor, ya que estos son los pacientes en los que hay una mayor necesidad de nuevos datos para la toma de decisiones. Al mismo tiempo, la menor magnitud de las consecuencias pronósticas de la FA en los pacientes

que ya presentan consecuencias graves de la sobrecarga de volumen (pacientes sintomáticos que ya han desarrollado una disfunción ventricular complicada con hipertensión pulmonar) debe considerarse previsible, ya que estos pacientes son ya los que presentan un mayor riesgo y su manejo está ya establecido. Por último, la asociación independiente que existe entre la FA y la MCV constituye un argumento adicional para considerar la FA, incluso si es paroxística, un marcador de una adaptación desfavorable inminente a la sobrecarga de volumen.

En lo relativo a la fase quirúrgica, observamos una tasa de reparaciones mitrales significativamente inferior en los pacientes con FA en comparación con la observada en los pacientes en RS (si bien la tasa global de reparaciones en el conjunto de la serie fue satisfactoria, de casi un 90%). La menor tasa de reparaciones mitrales en los pacientes con FA se ha descrito ya con anterioridad (14) y podría atribuirse a la percepción dudosa de un menor efecto beneficioso de la reparación en comparación con el reemplazo en este grupo de pacientes (37, 38). También observamos una tendencia a una mayor mortalidad operatoria en los pacientes operados en FA, y este hecho puede constituir un nuevo argumento favorable a adelantar la corrección quirúrgica a una etapa más temprana. En estudios previos se observó una tendencia similar a una mayor mortalidad de la reparación mitral cuando se realiza en pacientes con FA (15, 18).

Aunque la cirugía mitral fue beneficiosa de manera independiente de las características de los pacientes (figura 1, *online*), la FA estaba asociada a un resultado desfavorable a largo plazo tras la operación (figuras 3 y 4), lo cual ha sido confirmado en un análisis multivariante ($p < 0,001$), con un incremento al pasar del RS a la FA paroxística y de esta a la FA persistente. Las guías actuales consideran la FA una indicación de clase II para la cirugía en la IMD, con lo que reflejan las incertidumbres existentes en esta cuestión y recomiendan “estudios adicionales con objetivos específicos” (5, 22). Considerados conjuntamente, los resultados del presente estudio constituyen una contribución notable en esta dirección.

LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO En nuestra población observamos una prevalencia elevada de hipertensión arterial. Se ha descrito una asociación epidemiológica entre la hipertensión y la IMD, y ello plantea la hipótesis de que la exposición a largo plazo a una presión arterial más alta pudiera conducir a alteraciones estructurales en la válvula mitral (39). Serán necesarios nuevos estudios para establecer si la reducción de la presión arterial puede ser capaz de reducir el riesgo de IMD.

Las técnicas de ablación actuales se consideran seguras (40), pero el bajo número de intervenciones realizadas en la presente serie impidió llevar a cabo un análisis

específico al respecto. La notable incidencia observada de FA a los 10 años de la operación concuerda con la recomendación de aplicar técnicas de ablación de manera más liberal en el momento de realizar intervenciones auriculares de cirugía abierta (40).

Dado que no se trata de un ensayo aleatorizado, debemos ser prudentes a la hora de concluir que operar a los pacientes en RS (que son los que tienen una menor mortalidad operatoria, una tasa más alta de reparaciones y el resultado más favorable a largo plazo tras la intervención) puede proporcionar unos efectos beneficiosos superiores a los de esperar a la aparición de la FA. No obstante, los datos obtenidos en los registros aportan una información importante sobre los resultados clínicos, que es vital mientras se espera a disponer de ensayos clínicos apropiados. La observación sólida de que cualquier tipo de FA aumenta de manera independiente el riesgo de mortalidad debe plantear la preocupación de que, una vez aparecida, la FA aumenta el riesgo de mortalidad, y ello solo puede revertirse parcialmente con la cirugía.

No es posible descartar por completo el riesgo de que haya factores de confusión residuales en ningún estudio observacional, y la decisión de recomendar un tratamiento quirúrgico debe limitarse a un subgrupo de pacientes de menor riesgo (41). No obstante, la cirugía mostró una asociación independiente notablemente potente con la mortalidad total y la MDV. Los valores de HR no mostraron diferencias significativas, si bien se determinaron en múltiples modelos que incluían hasta 233 eventos por variable y se ajustaron para todas las indicaciones de clase I para la cirugía (tablas 1 a 5 *online*). A pesar de tener un valor comparable ($p = 0,50$) del euroSCORE II (que incluye un conjunto muy amplio y establecido de factores pronósticos cardiovasculares y no cardiovasculares), un tratamiento quirúrgico más temprano se asoció de manera independiente a un mejor resultado clínico (figura 1 *online*).

CONCLUSIONES

La FA es una complicación frecuente de la IMD debido a la presencia de eversión del velo (*flail leaflets*), que se da en alrededor de un 30% de los pacientes consecutivos diagnosticados mediante ecocardiografía transtorácica. Aunque la FA paroxística y la FA persistente se asocian a una mayor edad y una forma de presentación clínica y ecocardiográfica más grave, sus consecuencias pronósticas progresivamente más negativas se confirmaron en un análisis multivariante y en los análisis de subgrupos. Así pues, una vez establecida, la FA puede contribuir a producir la progresión de la IMD, puede influir por sí misma negativamente en el pronóstico, o ambas cosas. Además, dado que las alteraciones del ritmo progresan del RS a la FA paroxística y a la FA persistente, el riesgo adicional sobreañada

dido de mortalidad total y mortalidad cardiovascular, tan solo se atenúa (pero no se corrige) con la cirugía mitral, con unas tasas de reparación inferiores y un peor resultado a largo plazo después de la intervención.

Considerados en conjunto, nuestros resultados indican que la detección de la FA, incluso paroxística, debe llevar a considerar de forma temprana la posible conveniencia de una intervención quirúrgica para reducir al mínimo el riesgo bajo tratamiento médico y evitar unos resultados operatorios subóptimos con una reducción de los resultados a largo plazo tras la operación.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Francesco Grigioni, University of Bologna, S. Orsola Malpighi Hospital, Via Massarenti 9, 40100, Bologna, Italia. Correo electrónico: francesco.grigioni@unibo.it. Twitter: @MayoClinic.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES: La aparición de una FA en un paciente con IMD permite identificar a un subgrupo de pacientes con un riesgo elevado de resultados clínicos adversos que pueden mejorar con el empleo de la cirugía de reparación valvular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias más investigaciones para comprender los factores asociados al inicio de la FA en los pacientes con IMD y para determinar si la intervención destinada a prevenir la FA o corregir la IM mejora los resultados clínicos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
- Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:84-92.
- Grigioni F, Branzi A. Management of asymptomatic mitral regurgitation. *Heart* 2011;96:1938-45.
- Suri RM, Taggarse A, Burkhart HM, et al. Robotic mitral valve repair for simple and complex degenerative disease: midterm clinical and echocardiographic quality outcomes. *Circulation* 2015;132:1961-8.
- Jessurun ER, van Hemel NM, Kelder JC, et al. Mitral valve surgery and atrial fibrillation: is atrial fibrillation surgery also needed? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:530-7.
- Chua YL, Schaff HV, Orszulak TA, Morris JJ. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation. Should the Maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:408-15.
- Obadia JF, el Farra M, Bastien OH, Lievre M, Martelloni Y, Chassignolle JF. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:179-85.
- Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:159-63.
- Szymanski C, Magne J, Fournier A, Rusinaru D, Touati G, Tribouilloy C. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2015;115:1448-53.
- Bando K, Kasagawa H, Okada Y, et al. Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1032-40.
- Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:133-41.
- Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, et al. Preoperative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1866-72.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420.
- 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.
- Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1961-8.
- Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:473-81.
- Avierinos JF, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Impact of ageing on presentation and outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicentre international study. *Eur Heart J* 2013;34:2600-9.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Grigioni F, et al. Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;7:363-70.

29. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013;310:609-16.
30. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual* 2011;4: 363-71.
31. Blackstone EH. Outcome analysis using hazard function methodology. *Ann Thorac Surg* 1996;61: S2-7.
32. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
33. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335:383.
34. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9. iii-iv, ix-x, 1-74.
35. Varghese R, Itagaki S, Anyanwu AC, Milla F, Adams DH. Predicting early left ventricular dysfunction after mitral valve reconstruction: the effect of atrial fibrillation and pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:422-7.
36. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
37. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022-8.
38. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation. analysis of a large, prospective, multicenter international registry. *Circulation* 2017; 135:410-22.
39. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, et al. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: a longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLoS Med* 2017;14:e1002404.
40. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ Jr., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017;103: 329-41.
41. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H, Dekkers OM, Luta G. Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians. *Clin Epidemiol* 2017;9:195-204.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, insuficiencia mitral, reparación mitral, tratamiento percutáneo, pronóstico, cirugía

APÉNDICE Puede consultarse una lista completa de los investigadores del MIDA; así como el apartado de Métodos ampliado y las tablas y una figura suplementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Prolapso valvular mitral y fibrilación auricular concomitante ¿momento para intervención quirúrgica o Mitraclip?

Pedro Iturralde Torres, MD,^a Jorge Gómez-Flores, MD^b

La enfermedad degenerativa de la válvula mitral constituye una de las afecciones que con mayor frecuencia se diagnostica en la práctica cardiológica y es considerada, generalmente, como un proceso benigno; sin embargo, puede conducir a graves complicaciones, tal como queda reflejado en el artículo de Grigioni *et al.* (1).

El prolapso de la válvula mitral (PVM) es la enfermedad degenerativa de la válvula mitral que con mayor frecuencia ocasiona insuficiencia mitral pura. Su estadio podría variar desde grado ligero hasta el grado más grave que requiere intervención quirúrgica incluso de emergencia. Está causada por cambios fibromixomatosos de los velos mitral anterior y posterior, que se desplazan hacia la aurícula izquierda al menos dos milímetros sobre el plano anular, produciendo deformidad de la válvula mitral, elongación de las cuerdas tendinosas y dilatación del anillo mitral. En los pacientes con chasquido y soplo telesistólico, generalmente por prolapso de la valva anterior, el grado de insuficiencia mitral no empeora, o sea no es progresivo; por el contrario, en los pacientes con soplo holosistólico, frecuentemente con prolapso de la valva posterior, el grado de insuficiencia mitral, empeora en la mayoría de los casos y se acompaña con alta frecuencia de ruptura de las cuerdas tendinosas. Así pues, la insuficiencia mitral grave con el PVM anatómico (progresivo) frecuentemente con valva posterior enlongada, mientras que el PVM funcional (no progresivo) se relaciona con la valva anterior prolapsada (2).

En la enfermedad degenerativa de la válvula mitral/prolapso valvular mitral, se ha demostrado que la presencia de fibrilación auricular crónica o paroxística conlleva incremento del riesgo de eventos vasculares asociados y disminución de la supervivencia e incluso se asocia con disminución de la supervivencia en el posoperatorio de diversos tipos de cirugía cardíaca (3). Las guías de tratamiento para la insuficiencia mitral publicadas en 2017 retoman las mismas indicaciones emitidas en 2014, de tal forma que la

cirugía está indicada como Clase IB en caso de insuficiencia crónica severa con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y no toman en cuenta como factor de riesgo o indicador la presencia de fibrilación auricular (4).

La fibrilación auricular (FA) es de presentación muy frecuente en la enfermedad degenerativa de la válvula mitral (EDVM), dado que esta ocasiona incremento del volumen y sobrecarga de la aurícula izquierda, fibrosis progresiva, cambios eléctricos y crecimiento de la cavidad, factores primordiales en la fisiopatología de la FA (5, 6).

La indicación de cirugía en la insuficiencia crónica severa secundaria a PVM tiene en cuenta diferentes parámetros: presencia de sintomatología, FEVI de 30 a 60%, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo > de 45 mm, presencia de fibrilación auricular, presencia de hipertensión pulmonar > de 50 mmHg en reposo, dilatación de la aurícula izquierda o posibilidad de una reparación duradera (4).

En la actualidad no existe la suficiente evidencia para aseverar que la cirugía de reemplazo valvular mitral realizada previo a desarrollar FA o poco después de haber iniciado, se asocia con mejores resultados, resaltando que esta cirugía es una intervención quirúrgica curativa en pacientes con enfermedad degenerativa de la válvula mitral, quizá por este motivo las guías actuales no han cambiado, para establecer a la FA como un posible indicador del momento quirúrgico. Lo mismo sucede con respecto a la reparación valvular transcatóter, pues esta opción de tratamiento se reserva para aquellos pacientes con insuficiencia mitral severa y síntomas severos que además son considerados con riesgo quirúrgico elevado. El Mitraclip se encuentra disponible y aprobado por la FDA desde 2013, es un dispositivo eficaz, reduce la insuficiencia mitral con la respectiva mejoría de los síntomas y de la función ventricular izquierda (7). Se ha observado que al igual que en los pacientes quirúrgicos, en los pacientes llevados a reparación valvular mitral hasta en dos tercios se presenta FA, siendo este grupo el que mayor

^aSubdirector de diagnóstico y tratamiento. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ^bMédico Adjunto al servicio de electrofisiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

cantidad de comorbilidades presenta y mayor tiempo de hospitalización, independientemente de que el éxito del procedimiento es igual en paciente con FA que en aquellos en ritmo sinusal (8). Tampoco existe evidencia suficiente para establecer que los pacientes candidatos a reparación valvular transcatheter deben ser llevados en etapas más tempranas de la enfermedad, principalmente antes de desarrollar el primer episodio de fibrilación auricular, con la finalidad de disminuir el riesgo de complicaciones y aumentar el éxito de la intervención (9).

Grigioni *et al.* analizaron 2,425 pacientes con insuficiencia mitral degenerativa con un seguimiento a largo plazo entre 1980 a 2005, que fueron seguidos por un periodo de 9.1 +/- 5.4 años. Los investigadores utilizaron la data de la base multicéntrica internacional descritos previamente. La FA paroxística o permanente estuvo presente en el 32% de los pacientes. La naturaleza progresiva de la FA fue confirmada por una incidencia de 24 y 34% en un seguimiento de 10 años. Uno de los análisis más interesantes de este estudio es el comparativo del riesgo de mortalidad global en pacientes con enfermedad degenerativa mitral vinculado a FA paroxística y persistente, comparado con aquellos en ritmo sinusal, observando una reducción del riesgo estadísticamente significativa con valores de P de hasta 0.2 en prácticamente todos los predictores usados como la presencia de síntomas, edad mayor o menor de 65 años, diámetro del VI, presión de la arteria pulmonar y tamaño de la aurícula izquierda principalmente como predictores del riesgo, lo cual deberá tomarse en cuenta al momento de la selección de pacientes. Las variables que no demostraron significancia estadística en la valoración del riesgo fueron el género, la fracción de eyección del VI y el EuroScore II a pesar de haber demostrado mejores resultados cuando los pacientes se intervienen de forma más temprana. Una de las principales debilidades del estudio es que muestra desigualdades muy marcadas en los tamaños muestrales de los subgrupos en FA paroxística, persistente y ritmo sinusal lo cual pudiera afectar el peso estadístico de algunas variables, aunque es evidente la magnitud del incremento progresivo del riesgo de la mortalidad desde el ritmo sinusal hasta la FA paroxística y persistente independientemente de las características subyacentes del paciente (10).

Futuras direcciones deberían incluir la resonancia magnética nuclear en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa con y sin fibrilación auricular con una intervención terapéutica que logre disminuir la progresión de la FA paroxística a FA persistente.

Las implicaciones de la fibrilación auricular sobre el riesgo posterior a la cirugía o a la intervención transcatheter podría deberse a múltiples factores como el incremento en el riesgo de embolismo cerebral, a la taquicardiomiopatía por fibrilación auricular, al remodelado auricular y a la fibrosis secundaria a la misma enfermedad degenerativa de la válvula mitral, los cuales es muy poco probable que revertan posterior a la cirugía (11).

La terapéutica con anticoagulantes previene eficientemente las complicaciones cardioembólicas y en este grupo de paciente es una intervención que no debe olvidarse (12).

El control adecuado de la frecuencia ventricular en pacientes con FA persistente o paroxística disminuye de forma significativa los síntomas relacionados a la FA sobre todo en presencia de disfunción ventricular izquierda, también disminuye significativamente el riesgo de taquicardiomiopatía, pero no disminuye el riesgo de nuevos paroxismo de FA o de su evolución a la cronicidad, pues la FA es generadora de más FA ya que también contribuye a la remodelado auricular, promueve el incremento de la fibrosis intersticial y la inflamación lo cual a su vez es un factor generador de más FA. (13)

Aunque no existe aún evidencia suficiente que lo apoye, recomendamos que en pacientes que serán sometidos a cirugía de reemplazo valvular mitral, debe considerarse la ablación quirúrgica de la FA (14).

En pacientes en los que serán llevados a reparación valvular mitral transcatheter deberá valorarse la posibilidad de ablación con catéter.

Mas allá de la ausencia de estudios aleatorizados que comparen los resultados de reparación versus sustitución en IM primaria es comúnmente aceptado que la reparación (duradera) es preferible sobre la sustitución valvular. Sin embargo, esa durabilidad está supeditada al tipo de mecanismo regurgitante, y es mayor en el prolapso posterior y menor en el prolapso anterior y bivalvar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grigioni F, Branzi A. Management of asymptomatic mitral regurgitation. *Heart* 2011;96: 1938-45.
2. Otto CM. Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2001;345:740-6.
3. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013;310:609-16.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
5. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
6. Alexiou C, Doukas G, Oc M, et al. The effect of preoperative atrial fibrillation on survival following mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:586-91.
7. De Rosa R, Silverio A, Baldi C, et al. Trans-catheter repair of functional mitral regurgitation in heart failure patients a meta-analysis of 23 studies on MitraClip implantation. *Circ J* 2018;82: 2800-10.
8. Jabs A, von Bardeleben RS, Boekstegers P, et al. Effects of atrial fibrillation and heart rate on percutaneous mitral valve repair with MitraClip: results from the Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *EuroIntervention* 2017; 12:1697-705.
9. Arora S, Vemulapalli S, Stebbins A, et al. The Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation on

1-Year Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:569-78.

10. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, et al., for the MIDA Investigators. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:264-74.

11. Levine RA, Jerosch-Herold M, Hajjar RJ. Mitral valve prolapse: a disease of valve and ventricle. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:835-7.

12. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-602.

13. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26: 1866-72.

14. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372: 1399-409.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Uso de medicación para enfermedades cardiovasculares durante el embarazo



Revisión de actualización de JACC

Dan G. Halpern, MD,^a Catherine R. Weinberg, MD,^a Rebecca Pinnelas, MD,^a Shilpi Mehta-Lee, MD,^b Katherine E. Economy, MD,^c Anne Marie Valente, MD^d

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular como complicación del embarazo está aumentando como consecuencia de la mayor edad materna, los factores de riesgo cardiovascular y el éxito del tratamiento de las cardiopatías congénitas. Los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo pueden modificar propiedades de los fármacos que afecten tanto a la madre como al feto. El conocimiento de las características tanto fisiológicas como farmacológicas es crucial para el manejo satisfactorio de las mujeres con cardiopatías durante el embarazo. En esta revisión se resumen los datos publicados, las guías existentes y las recomendaciones para el uso de las medicaciones cardiovasculares durante el embarazo. La asistencia a las mujeres embarazadas con cardiopatías requiere un abordaje multidisciplinario que cuente con miembros de cardiología, medicina materno-fetal, anestesia y enfermería. (J Am Coll Cardiol 2019;73:457-76) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de la mortalidad indirecta materna durante el embarazo, que afecta a un 1% a 2% de los embarazos y supone un 15,5% del total de muertes maternas en los Estados Unidos (1, 2). La mayor edad en el primer embarazo, el número creciente de mujeres que tienen factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, hipertensión y diabetes, así como el crecimiento de la población de mujeres en edad reproductora que tienen cardiopatías congénitas, han conducido a un aumento de la carga de la ECV en el embarazo (3, 4). Según el registro ROPAC (*Registry of Pregnancy and Cardiac Disease*), hasta una tercera parte de las mujeres con ECV utilizan medicaciones cardiacas durante el embarazo, y este uso se asoció

a un aumento de los riesgos fetales como el de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) (5). Los betabloqueantes fueron las medicaciones para la ECV utilizadas con más frecuencia, seguido de los antiagregantes plaquetarios y los diuréticos (5). El tratamiento farmacológico para la ECV durante el embarazo constituye un verdadero reto, ya que la farmacocinética de un fármaco puede cambiar a lo largo de la gestación. La mayor parte de los datos sobre la seguridad en el uso de medicamentos durante el embarazo se basan en estudios observacionales y en la opinión de expertos. El objetivo de esta revisión de actualización es presentar una información actual sobre la evidencia y las recomendaciones existentes para el uso de medicamentos en el embarazo en las mujeres con ECV.



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

Del ^aAdult Congenital Heart Disease Program, Cardiology Division, NYU Langone Health, Nueva York, Nueva York; ^bDivision of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, New York University Langone Health, Nueva York, Nueva York; ^cPregnancy and Cardiovascular Disease Program, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y el ^dBoston Adult Congenital Heart Disease Program, Boston Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 15 de abril de 2018; original recibido revisado el 19 de octubre de 2018, aceptado el 23 de octubre de 2018.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

FAA = fármacos antiarrítmicos

ECA = enzima de conversión de la angiotensina

ACOG = *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*

FA = fibrilación auricular

AMD = alfametildopa

ARA = antagonista de receptores de angiotensina

ARNI = inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina

VAB = válvula aórtica bicúspide

CA = calcioantagonista

ECV = enfermedad cardiovascular

RE = razón de extracción

ESC = Sociedad Europea de Cardiología

CF = clase funcional

FDA = *Food and Drug Administration*

HCTZ = hidroclorotiazida

RCIU = retraso del crecimiento intrauterino

HBPM = heparina de bajo peso molecular

SMF = síndrome de Marfan

HP = hipertensión pulmonar

PLLR = Regla de información autorizada sobre embarazo y lactancia (*Pregnancy and Lactation Labeling Rule*)

MCPP = miocardiopatía periparto

QTc = intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca

VD = ventricular derecho

TSV = taquicardia supraventricular

Vd = volumen de distribución

AVK = antagonista de vitamina K

TV = taquicardia ventricular

WPW = Wolff-Parkinson-White

**CAMBIOS HEMODINÁMICOS
EN EL EMBARAZO**

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos complejos y dinámicos (**figura 1**). Estas adaptaciones continúan durante el crecimiento y desarrollo del feto, alcanzan un máximo en el momento del parto, y se continúan produciendo durante el periodo puerperal. Las mujeres sanas pueden adaptarse sin que ello tenga consecuencias importantes, mientras que en las mujeres con trastornos cardíacos subyacentes, estos cambios pueden hacer que se manifieste un trastorno no conocido anteriormente o pueden exacerbar una anomalía hemodinámica ya presente. En la fase inicial del embarazo, se produce un aumento de la masa eritrocitaria. Los estrógenos activan los sistemas renina-angiotensina-aldosterona, con lo que elevan el volumen plasmático (en hasta un 40% respecto al valor previo al embarazo) y fomentan la retención de sodio y agua (6, 7). El aumento desproporcionado del volumen conduce a una hemodilución y da lugar a la anemia fisiológica del embarazo. Para acomodar el aumento de volumen, se produce una vasodilatación y un remodelado vascular, con una reducción de la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Al llegar al segundo trimestre, la resistencia vascular sistémica disminuye en un 30% a 50% respecto a los valores previos al embarazo, tras lo cual se produce un ligero aumento al final del tercer trimestre. La relaxina, la prostaciclina y posiblemente el óxido nítrico contribuyen también a producir la reducción de la presión arterial que se inicia ya a las 6 a 8 semanas. El gasto cardíaco aumenta inicialmente como consecuencia de un aumento del volumen de eyección. En una fase más avanzada de la gestación, la frecuencia cardíaca aumenta en 10 a 20 latidos/min, y alcanza un máximo en el tercer trimestre. El efecto neto de estos cambios fisiológicos es un aumento del gasto cardíaco de un 30% a un 50% por encima del valor previo a la gestación en un embarazo simple, y de hasta un ~15% más en los embarazos gemelares (8).

En el momento del parto, la frecuencia cardíaca y las catecolaminas circulantes aumentan, y con cada contracción uterina pasan a la circulación de 300 a 500 ml de sangre. Inmediatamente después del parto, la autotransfusión procedente de la circulación uteroplacentaria y el aumento del retorno venoso a causa de la descompresión de la vena cava inferior hacen que aumente aún más la presión venosa central. El gasto cardíaco se incrementa en hasta un 50% a 80% tras el parto, en comparación con los valo-

res previos al parto (8). Estos cambios empiezan a revertir en las primeras 48 h. La mayor parte de los cambios revierten en las primeras 2 semanas; sin embargo, pueden ser necesarios hasta 6 meses para observar un pleno restablecimiento de la situación inicial (9). Durante el parto y el periodo inmediatamente posterior, las pacientes son más vulnerables a las complicaciones cardiovasculares debido a estos profundos cambios hemodinámicos.

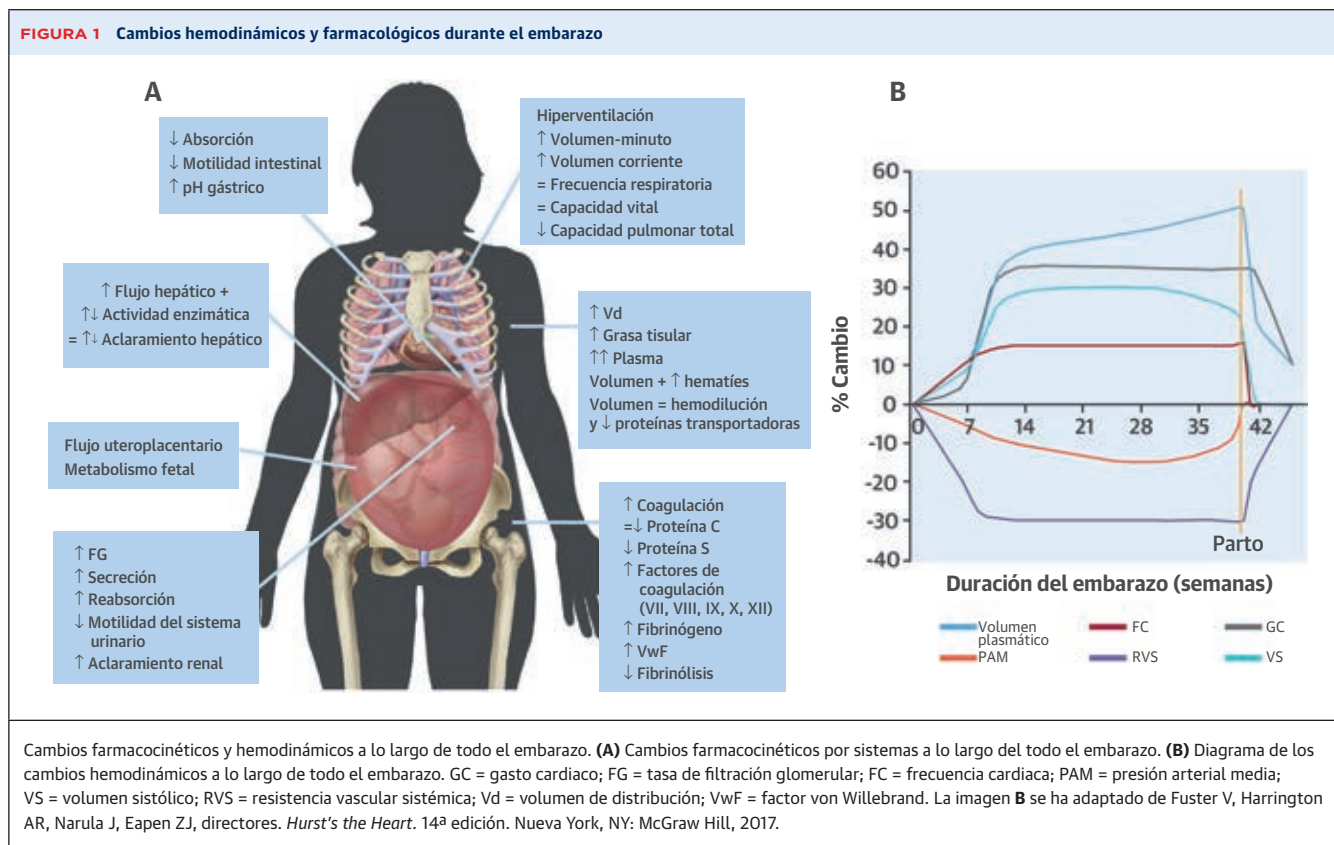
FARMACOCINÉTICA DURANTE EL EMBARAZO

En el embarazo, la farmacocinética se ve alterada como resultado de los cambios fisiológicos que se producen durante toda la gestación y en el periodo puerperal. El retraso del vaciado y la motilidad gástricos, el aumento del volumen plasmático y la acumulación de grasa, el incremento del volumen de distribución (Vd), la disminución de la albúmina y las proteínas de transporte plasmáticas, el aumento de la ventilación-minuto y el incremento del aclaramiento renal y hepático son factores que afectan a la distribución y eliminación de los fármacos (10) (**figura 1**). La suma de todos estos cambios da lugar con frecuencia a una reducción del efecto farmacológico del medicamento; sin embargo, hay excepciones a ello. Son pocos los estudios que han abordado directamente las propiedades de los fármacos cardiovasculares en el embarazo en comparación con las que tienen fuera del periodo de gestación.

ABSORCIÓN Durante el embarazo, el aumento de la progesterona retrasa la motilidad intestinal en el intestino delgado, y las náuseas y vómitos pueden inhibir la absorción de los medicamentos (11, 12). El uso de antiácidos y suplementos de hierro puede reducir aún más la biodisponibilidad de un medicamento a causa de la quelación en presencia de un aumento del pH gástrico (13). Sin embargo, estos cambios son principalmente teóricos, ya que varios estudios de medicamentos cardíacos, como el sotalol y el propranolol, no han mostrado diferencias de biodisponibilidad en comparación con lo observado fuera del embarazo (14-16).

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN El aumento del 50% del volumen plasmático y del agua corporal total produce un incremento del Vd de las sustancias hidrófilas y lipófilas (17). A medida que aumenta el Vd a lo largo de todo el embarazo, las concentraciones iniciales y máximas de un fármaco pueden disminuir, y ello requerirá un aumento de la dosis. La semivida de los fármacos es variable y depende tanto del Vd como del aclaramiento por parte de diferentes sistemas (es decir, pulmonar, renal y hepático) (16). El Vd se ve afectado también por la cantidad del fármaco unido a las proteínas plasmáticas (por ejemplo, la albúmina). Así pues, la exposición neta a un fármaco durante el embarazo depende de la interrelación entre el

FIGURA 1 Cambios hemodinámicos y farmacológicos durante el embarazo



Vd, el grado de unión a las proteínas plasmáticas, el coeficiente de extracción y el aclaramiento.

ACLARAMIENTO HEPÁTICO Y METABOLISMO El coeficiente de extracción hepática (CE) es la fracción del fármaco que es eliminada de la circulación por el hígado. Los fármacos con un CE elevado, como el propranolol, el verapamilo y la nitroglicerina son captados rápidamente por los hepatocitos y su eliminación depende del flujo sanguíneo que recibe el hígado. Durante el embarazo, la perfusión del hígado se mantiene estable o aumenta, lo cual hace que los fármacos con un CE elevado sean metabolizados con mayor rapidez y, a su vez, ello puede requerir un aumento de las dosis de la medicación (18). El aclaramiento de los fármacos con un CE bajo, como la warfarina, no depende del flujo sanguíneo hepático, sino de la actividad hepática intrínseca, así como de la fracción de fármaco no ligado presente en el plasma.

En el hígado, las enzimas que intervienen en el metabolismo de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis) y de fase II (conjugación) se alteran durante el embarazo (18, 19). Las causas de los cambios en la eliminación hepática están estrechamente relacionadas con la actividad de los estrógenos y la progesterona. La progesterona estimula la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas, mientras que los efectos colestásicos de los estrógenos pueden

dificultar la eliminación de los fármacos, y ambos inhiben de forma competitiva la oxidasa microsómica (12).

Las enzimas del citocromo P450 que están involucradas en el metabolismo de fase I sufren principalmente una regulación de aumento durante el embarazo, pero pueden tener efectos diversos. Los polimorfismos genéticos pueden afectar al metabolismo más allá del aumento del efecto que comporta el embarazo. El nifedipino y el metoprolol son catalizados por el CYP3A (20) y el CYP2D6 (21), respectivamente. Ambas enzimas sufren una inducción durante el embarazo y, por consiguiente, las concentraciones del fármaco se reducen en comparación con lo observado fuera del embarazo. El CYP2C9, junto con los niveles de actividad de la vitamina K epóxido reductasa, afectan a la dosis de warfarina que es necesaria durante el embarazo. El labetalol es un caso ilustrativo de fármaco que, como consecuencia de la regulación de aumento de la conjugación glucurónida del metabolismo de fase II, muestra una semivida más corta durante el embarazo (22).

ACLARAMIENTO RENAL El flujo plasmático renal efectivo aumenta en hasta un 50% a 85% en el embarazo (23). El filtrado glomerular aumenta en un 45% a 50% al final del primer trimestre (24) y continúa aumentando hasta llegar a término, con una posible tendencia a la reducción en las últimas pocas semanas. La función tubular

TABLA 1 Normas actuales de la FDA respecto a embarazo, lactancia y potencial de reproducción: información para la prescripción humana de medicamentos y productos biológicos

Embarazo	
Este subapartado contiene información sobre el embarazo, incluido el parto. Son necesarios resúmenes descriptivos de los riesgos de un fármaco durante el embarazo y un comentario de los datos que respaldan estos resúmenes, que deben incluirse en la información de prescripción para proporcionar una información de mayor aplicabilidad para los clínicos en los siguientes subapartados:	
• Registro de exposición en el embarazo: informar a los profesionales de la salud sobre la disponibilidad de un registro de exposición en el embarazo para un determinado producto, con información de contacto (por ejemplo, un número de teléfono de llamada gratuita, una página web), necesidad de inscripción u obtención de información sobre el registro.	
• Resumen del riesgo: Si se dispone de información sobre anomalías congénitas y abortos espontáneos en la población de pacientes para los que se indica el uso del medicamento, debe incluirse. Cuando el uso de un medicamento esté contraindicado durante el embarazo, debe presentarse esta información en primer lugar.	
• Las "anomalías estructurales" describen la dismorfia, que incluye malformaciones, variantes, deformaciones y alteraciones.	
• La "mortalidad embriofetal y/o neonatal" describe la mortalidad durante el desarrollo, incluido el aborto espontáneo, la mortinatalidad y la muerte del lactante (incluida la neonatal).	
• El "deterioro funcional" describe la toxicidad funcional, que incluye resultados como los de sordera, endocrinopatía, efectos en el desarrollo neurológico y deterioro de la reproducción.	
• Las "alteraciones del crecimiento" describen resultados como el crecimiento restringido, el crecimiento excesivo, el retraso en la maduración y la maduración precoz.	
• Consideraciones clínicas	
• Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad;	
• Ajustes de dosis durante el embarazo y en el periodo posparto;	
• Reacciones adversas maternas;	
• Reacciones adversas fetales/neonatales;	
• Trabajo de parto o parto	
• Datos	
• Datos en el ser humano;	
• Datos en animales	
FDA = Food and Drug Administration de Estados Unidos.	

es variable, con una disminución de la absorción de ácido úrico y de glucosa, y un aumento de la excreción de proteínas urinarias y pequeñas cantidades de albúmina (25). Aunque las funciones tubulares pueden aumentar para ponerse a la altura del flujo sanguíneo renal, esta adaptación puede no ser suficiente en la hipertensión y la preeclampsia (26, 27). En un grupo de mujeres embarazadas tratadas por una hipertensión con atenolol, el aclaramiento aumentó en un 38% en el segundo trimestre y en un 36% en el tercer trimestre, con un incremento también del aclaramiento de creatinina (28). Este estudio tuvo la limitación del predominio de mujeres obesas en las que cabe prever un aclaramiento de creatinina más elevado (29).

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL EMBARAZO

En la década de 1960, el efecto teratógeno de la talidomida en el embarazo motivó un aumento de la inquietud del público respecto al uso de medicamentos en el embarazo (30-32). En 1966, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos estableció un requisito de estudios en animales, y en 1979 introdujo un conjunto de 5 categorías identificadas con letras (ABCDX) para clasificar la seguridad de los fármacos en el uso durante el embarazo (33). Este sistema fue adoptado rápidamente y se utilizó

como guía para clínicos y pacientes respecto a la seguridad de los medicamentos durante el embarazo a lo largo de más de 35 años, hasta que la FDA reemplazó estas categorías por un sistema de textos descriptivos para la información de los medicamentos en 2015 (tabla 1). Los fármacos de la categoría A eran de un uso generalmente seguro y los de la categoría X estaban contraindicados, y estas eran categorías fácilmente interpretables en medicina clínica. Sin embargo, los datos de seguridad ambiguos y los errores en la interpretación de las demás categorías, B, C y D hacían que estas carecieran especialmente de utilidad clínica (34). En 2015, la FDA adoptó la Regla de información autorizada sobre embarazo y lactancia (PLLR, *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*) para todas las nuevas solicitudes de autorización de comercialización de fármacos de agentes biológicos de prescripción a partir del 30 de junio de 2015, tras haber determinado que las categorías ABCDX resultaban a menudo confusas y no comunicaban de manera exacta o uniforme las diferencias existentes en el grado de riesgo para el feto. La nueva regla se está aplicando de manera gradual a todos los medicamentos de prescripción autorizados entre junio de 2001 y junio de 2015. Se pretende que los nuevos resúmenes del riesgo según la PLLR se redacten en el contexto de los datos epidemiológicos actualmente existentes que sugieren que las anomalías congénitas graves se dan en un 2% a 4% de la población general y que se producen abortos espontáneos en un 10% de los embarazos identificados clínicamente (35, 36). Uno de los cambios introducidos con el formato de la PLLR consiste en incluir el embarazo y todo el proceso de parto en la misma información sobre el medicamento y presentar categorías por separado para lo relativo a la lactancia y la función reproductora masculina y femenina. Según la nueva guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), ha dejado de recomendarse la clasificación ABCDX para la toma de decisiones (1).

TERATOGENIA FETAL

El uso de medicamentos durante el embarazo requiere un abordaje juicioso que mantenga un equilibrio entre el riesgo fetal y el materno. Los datos relativos a la teratogenia de los medicamentos proceden fundamentalmente de modelos animales, análisis retrospectivos, conclusiones de consejos asesores o presentaciones de casos, y en general son limitados e insuficientes. Tan solo una minoría de los fármacos se han asociado en alguna ocasión con malformaciones o pérdidas fetales significativas en el ser humano, pero las consecuencias medicolegales son tan grandes que no es fácil que los fabricantes de medicamentos se atrevan a afirmar la seguridad de un medicamento durante el embarazo (37). Otra cuestión crucial para la aparición de teratogenia es el momento de administración del medicamento, y dado

ILUSTRACIÓN CENTRAL Medicaciones cardiovasculares en el embarazo

Arritmias

Adenosina	● C ●
Metoprolol/propranolol	● C ●
Digoxina	● C ● F
Lidocaína	● B ●
Verapamilo	● C ●
Diltiazem	● C ●
Procainamida	● C ●
Sotalol	● B ● F
Flecainida	● C ● F
Propafenona	● C ●
Amiodarona	# ● D ●

puede usarse si fallan otros tratamientos

Hipertensión

Labetalol	● C ●
Nifedipino	● C ●
Alfametildopa (oral)	● B ●
Hidralazina	● C ●
Nitroglicerina	● C ●
Nitroprusiato	● C ●
Dinitrato de isosorbida	● C ●
Amlodipino	● C ●
Furosemida	● C ●
Hidroclorotiazida	● B ●
Clonidina	● C ●

Insuficiencia cardiaca

Metoprolol	● C ●
Carvedilol	● C ●
Furosemida	● C ●
Bumetanida	● B ●
Dopamina	● C ●
Dobutamina	● B ●
Noradrenalina	● C ●
Hidralazina	● C ●
Nitroglicerina	● C ●
Dinitrato de isosorbida	● C ●
Toraseמיד	● B ●
Metolazona	● B ●

Hipertensión pulmonar

Iloprost	● C ●
Epoprostenol	● B ●
Sildenafil	● B ●
Treprostinilo	● C ●

Anticoagulantes/Antiagregantes plaquetarios/Trombolíticos

Anticoagulantes	
Warfarina	● D ●
Heparina no fraccionada	● C ●
Enoxaparina	● B ●
Fondaparinux	● B ●
Argatrobán	● B ●
Bivalirudina	● B ●
Antiagregantes plaquetarios	
Ácido acetilsalicílico (dosis baja)	● N ●
Clopidogrel	● B ●
Prasugrel	● B ●
Ticagrelor	● C ●
Trombolíticos	
Alteplasa	● C ●
Estreptoquinasa	● C ●

Contraindicado en el embarazo

Atenolol	● D ●
Clase de IECA	● D ● ##
Clase de ARA	● D ●
Antagonistas de aldosterona	● * ●
Clase de estatinas	● X ●
AOD	● * ●
ARE (por ejemplo bosentán)	● X ●

captopril, benazepril y enalapril se consideran seguros durante la lactancia.
*Designación variable según el fármaco concreto.

Seguridad en el embarazo	Categoría de FDA	Seguridad en la lactancia	Utilizado también para el tratamiento fetal
<ul style="list-style-type: none"> Se considera seguro Datos limitados/debe usarse con precaución Contraindicado Datos contradictorios/desconocido 			

Halpern, D.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(4):457-76.

Anteriores categorías ABCDX de la Food and Drug Administration: A) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios bien controlados en el ser humano; B) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios realizados en animales; C) en los estudios realizados en animales se han demostrado efectos adversos fetales, no hay estudios en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; D) se ha demostrado un riesgo fetal en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; y X) se ha demostrado un riesgo alto de anomalías fetales en el ser humano que anula el posible beneficio; N) no clasificado.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; AOD = anticoagulantes orales directos; ARE = antagonistas de receptores de endotelina; INH = inhalado; i.v. = intravenoso; v.o. = por vía oral.

que la organogénesis se produce durante el primer trimestre, este es el periodo de mayor vulnerabilidad. Sin embargo, algunas medicaciones ejercen un efecto sobre el feto en una fase más avanzada del embarazo, como ocurre en el caso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Los medicamentos con un potencial teratogénico conocido (por ejemplo, el captopril o el bosentán) deben evitarse para usar en su lugar alternativas más seguras, pero en el uso de otros medicamentos en el embarazo puede haber más matices.

ABORDAJE GENERAL DEL USO DE LOS MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los principios básicos del uso de medicamentos en el embarazo y la lactancia consisten en determinar la necesidad, urgencia, momento de uso durante la gestación y efecto adverso fetal del fármaco. Dado que la mayoría de los medicamentos pasan a la leche, es preciso tener en cuenta los efectos sobre los recién nacidos. Deberá usarse la dosis mínima efectiva. Se debe asesorar a la mujer sobre los riesgos y beneficios y se le deben proporcionar los datos actuales existentes, reconociendo sus limitaciones. Las bases de datos existentes en Internet y las instrucciones de los fabricantes que incluyen información de prescripción son útiles para obtener la información más actualizada. Debe consultarse a especialistas en medicina materno-fetal para que colaboren en el manejo de la medicación durante el embarazo, así como al pediatra para la lactancia durante el puerperio. En caso de parada cardiorrespiratoria, deben seguirse los protocolos estándares de reanimación cardiopulmonar avanzada, incluido el uso de medicamentos y desfibrilación (38).

MEDICACIONES ESPECÍFICAS

En la **ilustración central** y la **tabla 2** se resumen algunas de las medicaciones para ECV más frecuentes utilizadas durante el embarazo, los posibles eventos adversos, la categoría de la FDA anterior y la compatibilidad del fármaco con la lactancia materna.

MEDICACIONES ANTIARRÍTMICAS

Las arritmias cardíacas maternas pueden aumentar en el embarazo, por su aparición *de novo* o como consecuencia de los cambios fisiológicos que se dan en la gestación. El aumento de la dilatación de las cámaras cardíacas, así como los efectos de la progesterona, se consideran mecanismos primarios que fomentan las arritmias (39). Las extrasístoles auriculares y ventriculares y la taquicardia supraventricular (TSV) son las arritmias más frecuentes, mientras que la fibrilación auricular (FA) tiene una pre-

valencia creciente con la edad y en las pacientes con cardiopatías congénitas. Las arritmias ventriculares son mucho más raras (40). La aparición de una nueva arritmia en una mujer embarazada con un corazón estructuralmente normal debe motivar la búsqueda de trastornos subyacentes, como una enfermedad tiroidea o una embolia pulmonar. Las bradiarritmias son raras y pueden estar relacionadas con la compresión uterina, el aumento del tono vagal o una cardiopatía estructural, y rara vez requieren el empleo de marcapasos (41). Dado que los fármacos antiarrítmicos (FAA) se emplean en el embarazo tanto para trastornos maternos como para trastornos fetales, sus mecanismos de acción y perfiles de efectos adversos deben ser tolerables tanto para la madre como para el feto. Si es posible, debe evitarse el empleo de FAA durante el primer trimestre, y debe intentarse un inicio de la administración del medicamento a la dosis más baja posible, con la participación de un electrofisiólogo experto en el tratamiento de las arritmias durante el embarazo. Al igual que ocurre fuera del embarazo, una arritmia con inestabilidad hemodinámica deberá tratarse con cardioversión eléctrica o desfibrilación, que con frecuencia resultan seguras para el feto. El empleo de desfibriladores automáticos implantables no se asocia a un aumento significativo de los resultados adversos fetales ni de las complicaciones maternas (42).

ARRITMIAS AURICULARES Las extrasístoles sintomáticas auriculares y ventriculares rara vez requieren tratamiento, aunque pueden usarse betabloqueantes. La TSV es la arritmia sostenida más frecuente en el embarazo, y la taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular constituye el mecanismo más frecuente en un corazón estructuralmente normal (43). El tratamiento de la TSV incluye maniobras vagales, seguido del empleo de adenosina, betabloqueantes (preferiblemente un betabloqueador selectivo β_1 , como el metoprolol) y verapamilo como tratamiento de tercera línea. El tratamiento de supresión de la TSV en ausencia de preexcitación puede consistir en betabloqueantes solos o combinados con digoxina, o en el uso de verapamilo oral. Cabe contemplar el uso de sotalol o flecainida en las mujeres que no presentan anomalías cardíacas estructurales. Se recomienda el empleo de flecainida o propafenona para la prevención de la TSV en los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (1). La amiodarona no se usa casi nunca debido a su riesgo elevado de complicaciones tiroideas y del neurodesarrollo en el feto (véase más adelante). La ablación percutánea con irradiación a dosis bajas es un último recurso muy infrecuente para la paciente con síntomas importantes.

La fibrilación o el aleteo (*flutter*) auriculares se observan en mujeres con cardiopatías estructurales (por ejemplo, congénitas, valvulares, miocardiopatía) con una

TABLA 2 Medicaciones para la ECV utilizadas en el embarazo

Nombre del fármaco	Anterior categoría de la FDA*	Efectos adversos y otros comentarios	Atraviesa la placenta	Pasa a la leche materna
Adenosina	C	Disnea, bradicardia. Sustancia endógena de semivida corta; puede requerir un aumento de dosis en el embarazo.	No.	Desconocido, endógeno para la leche materna.
Amiodarona	D	Bocio congénito, trastornos tiroideos (hipotiroidismo), prolongación del intervalo QT, anomalías del desarrollo neurológico y parto prematuro. Utilizar solamente después de que hayan fallado otros antiarrítmicos, semivida prolongada, efectos fetales no relacionados con la duración del uso o la dosis.	Sí.	Sí. Debido a la semivida prolongada, el fabricante recomienda suspender la lactancia materna si es necesario utilizar el fármaco.
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina, inhibidores directos de la renina	X	Oligohidramnios, RCIU, disminución de la función renal fetal, hipoplasia pulmonar y malformaciones esqueléticas. Contraindicado en el embarazo.	Sí.	Sí. Puede contemplarse el uso de captopril, benazepril y enalapril en el periodo puerperal con un seguimiento estricto del peso del niño en la fase inicial. Los fabricantes recomiendan no utilizar otros productos durante la lactancia.
Betabloqueantes Labetalol Atenolol Metoprolol Carvedilol	C (atenolol D)	Bradicardia, hipoglucemia, reducción del peso al nacer. Uso del labetalol para la HT (primera línea), requieren cambios de la dosis con la EG y el peso magro. El atenolol se asocia a un RCIU significativo.	Sí.	Sí. Labetalol—seguro (se ha descrito bradicardia asintomática y fenómeno de Raynaud). Metoprolol—aceptable, no se han descrito efectos adversos en un ensayo pequeño. Carvedilol—desconocido.
Calcioantagonistas Nifedipino Verapamilo Diltiazem Amlodipino	C	Prematuridad, RCIU, bradicardia fetal con algunos CA, sospecha de crisis convulsivas neonatales si se emplean en el tercer trimestre. El nifedipino se usa para la HT (primera línea) y para la tocólisis (puede crear una hipotensión materna e hipoxemia fetal cuando se usa con magnesio). Se prefiere el verapamilo, junto con los betabloqueantes, para la TSV paroxística, en vez del diltiazem. El diltiazem se asocia a efectos adversos fetales en los estudios realizados en animales. Es probable que el amlodipino sea seguro para la HT.	Sí (no para el diltiazem).	Sí. Exposición mínima. El nifedipino se considera seguro, pero hay pocos datos acerca del verapamilo y el diltiazem.
Resina de colestiramina/ colestipol	C	Puede reducir las vitaminas liposolubles.	Desconocido.	No. Puede usarse durante la lactancia pero puede interferir en las concentraciones maternas de vitaminas.
Clonidina	C	Puede requerir una reducción de los intervalos de administración; puede usarse en una preparación transdérmica en pacientes que no toleran la medicación oral.	Sí.	Sí.
Digoxina	C	Bajo peso al nacer. Se utiliza como tratamiento de primera línea para la TSV sintomática, usando la dosis mínima efectiva; los niveles séricos no son fiables durante el embarazo. Utilizada como FAA fetal.	Sí.	Sí. Exposición mínima.
Disopiramida	C	Contracción uterina, desprendimiento de placenta, QT prolongado.	Sí.	Sí.
Diuréticos Diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida) Tiazidas (por ejemplo, HCTZ, metolazona) Espironolactona/ eplerenona	C (eplerenona B)	Oligohidramnios, anomalías electrolíticas fetales. La furosemida se usa con frecuencia para el edema y la IC, podría asociarse a un aumento del peso al nacer. Los datos sobre torasemida y bumetanida son limitados. La HCTZ se usa para la HT si ya se tomaba antes del embarazo, no se recomienda para los fines diuréticos ordinarios. Puede asociarse a ictericia fetal/neonatal, trombocitopenia y diátesis hemorrágica e hiponatremia maternas. La espironolactona tiene un efecto antiandrogénico (feminización) durante el primer trimestre. La eplerenona tuvo efectos adversos en estudios de reproducción en animales.	Sí.	Sí. Los diuréticos pueden inhibir la lactancia. Tanto la furosemida como la HCTZ son aceptables, pero requieren un seguimiento del niño. Datos limitados sobre otros diuréticos. La espironolactona y la eplerenona no se recomiendan para la lactancia.
Dopamina	C	Los fármacos para la reanimación cardiaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. Pueden tener un efecto vasoactivo en el feto, los estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos.	Desconocido.	Desconocido.
Dobutamina	B	Los fármacos para la reanimación cardiaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. No debe usarse en las pruebas de estrés durante el embarazo.	Desconocido.	Desconocido.

TABLA 2 Continuación				
Nombre del fármaco	Anterior categoría de la FDA*	Efectos adversos y otros comentarios	Atraviesa la placenta	Pasa a la leche materna
Antagonistas de receptores de angiotensina (bosentán, ambrisentán, macitentan)	X	Se asocian a defectos congénitos, incluidas malformaciones mandibulares y defectos cardíacos.	Desconocido.	Datos limitados.
Adrenalina	C	Los fármacos para la reanimación cardíaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. Puede causar vasoconstricción uterina e hipoxia fetal. Se utiliza también para la anafilaxia y el asma grave.	Sí.	Desconocido.
Ezetimiba		Asociada a efectos adversos fetales en los estudios realizados en animales. No se recomienda.	Desconocido.	Desconocido.
Fenofibrato	C	Datos limitados. No se recomienda.	Sí.	Desconocido.
Flecainida	C	Alteraciones visuales maternas, nefritis intersticial aguda, colestasis obstétrica, bradicardia fetal. Se utiliza como FAA materno y fetal.	Sí.	Sí.
Fondaparinux	B	Se utiliza en casos de alergia a la heparina y de trombocitopenia inducida por heparina.	Sí.	Desconocido.
Gemfibrozilo	C	Asociada a efectos adversos fetales en los estudios realizados en animales. No se recomienda.	Sí.	Desconocido.
Heparinas HNF HBPM—enoxaparina	C—HNF B—enoxaparina	Se requiere una supervisión metódica para la anticoagulación en las mujeres con válvulas mecánicas. Trombocitopenia inducida por heparina (heparina > HBPM), osteoporosis.	No.	Desconocido.
Hidralazina	C	Síndrome similar al lupus, taquicardia refleja, trombocitopenia fetal. Se utiliza para la HT y la IC.	Sí.	Sí.
Ibutilida	—	Datos limitados.	Desconocido.	Desconocido.
Iloprost	C	Datos limitados.	Desconocido.	Desconocido.
Dinitrato de isosorbida	B	Los estudios de reproducción en los animales han mostrado efectos adversos.	Desconocido.	Desconocido.
Ivabradina	—	Los estudios de reproducción en los animales han mostrado efectos adversos.	Sí (en las ratas).	Desconocido.
Levosimendán	—	Vasodilatador para el tratamiento de la IC (en especial en presencia de una MCPP), no comercializado en los Estados Unidos.	Desconocido.	Desconocido.
Lidocaína	B	Depresión del SNC, efectos cardíacos y sobre el tono vascular. Los datos sobre el uso en arritmias ventriculares son limitados, pero cabe contemplar su empleo.	Sí.	Sí.
Metildopa	B/C (inyectable)	Utilizado para la HT (primera línea). Toxicidad hepática del 1%.	Sí.	Sí.
Mexiletina	C	Utilizada para la arritmia ventricular. Datos limitados, pero probablemente segura.	Sí.	Sí.
Milrinona	C	Los fármacos para la reanimación cardíaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. Se ha descrito un aumento de la reabsorción durante el embarazo.	Desconocido.	Desconocido.
Nitroglicerina	C	Utilizada para IC, HT y relajación uterina.	Desconocido.	Desconocido.
Nitroprusiato	C	Toxicidad fetal por cianuro y tiocianato.	Sí.	Sí (metabolitos).
Noradrenalina	C	Los fármacos para la reanimación cardíaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo.	Sí.	Desconocido.
IPDE-5 (sildenafil, tadalafil)	B	Datos limitados.	Desconocido.	Sí.
Antiagregantes plaquetarios Ácido acetilsalicílico Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	N—ácido acetilsalicílico B—clopidogrel C—ticagrelor —prasugrel	El ácido acetilsalicílico se asocia a RCIU, hemorragia fetal y acidosis neonatal. El ácido acetilsalicílico en dosis altas se asocia a un cierre prematuro del conducto arterioso permeable. Otros antiagregantes plaquetarios no han sido bien estudiados.	Sí (ácido acetilsalicílico). Desconocido—clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.	Ácido acetilsalicílico: paso a la leche pero podría ser seguro en dosis bajas (el fabricante recomienda no usarlo). Clopidogrel: desconocido. Prasugrel y ticagrelor: para a la leche en estudios realizados en la rata.
Procainamida	C	Síndrome similar al lupus, QT prolongado.	Sí.	Sí.
Propafenona	C	Datos limitados. Es probable que sea segura	Sí.	Sí.
Quinidina	C	Trombocitopenia fetal, QT prolongado.	Sí.	Sí.
Sotalol	B	Riesgo superior de TdP (QT prolongado), bradicardia fetal, hipoglucemia, peso al nacer reducido. Uso creciente para el aleteo auricular fetal.	Sí.	Sí.

TABLA 2 Continuación

Nombre del fármaco	Anterior categoría de la FDA*	Efectos adversos y otros comentarios	Atraviesa la placenta	Pasa a la leche materna
Estatinas	X	Datos limitados, anomalías congénitas.	Sí.	Desconocido.
Trombolíticos Alteplasa Estreptoquinasa	C	Contraindicación relativa en el embarazo y periparto. No debe evitarse en un evento con peligro para la vida. Efectos adversos en estudios en animales con alteplasa. Aumento del riesgo de hemorragia (principalmente genital), pérdida fetal (6%), parto prematuro (6%).	Mínimo	Desconocido.
Treprostinilo	B	Datos limitados, efectos adversos observados en estudios realizados en animales.	Desconocido.	Desconocido.
Warfarina	X	Atraviesa la placenta, riesgo de embriopatía en el primer trimestre (hipoplasia nasal y de extremidades, epíffisis punteadas), anomalías del SNC y hemorragia de manera persistente durante todo el embarazo. El riesgo de embriopatía se reduce con el empleo de dosis diarias ≤5 mg. Indicación principal en pacientes con válvulas mecánicas.	Sí.	Paso mínimo, si lo hay. Supervisión de hematomas en el recién nacido.

* Categorías: A) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios bien controlados en el ser humano; B) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios realizados en animales; C) en los estudios realizados en animales se han demostrado efectos adversos fetales, no hay estudios en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; D) se ha demostrado un riesgo fetal en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; y X) se ha demostrado un riesgo alto de anomalías fetales en el ser humano que anula el posible beneficio; N) no clasificado.

FAA = fármaco antiarrítmico; ACLS = apoyo vital cardiaco avanzado; SNC = sistema nervioso central; FDA = Food and Drug Administration; EG = edad de gestación; MCH = miocardiopatía hipertrófica; HCTZ = hidroclorotiazida; IC = insuficiencia cardíaca; HT = hipertensión; RCIU = restricción del crecimiento intrauterino; HBPM = heparina de bajo peso molecular; IPDE-5 = inhibidor de la fosfodiesterasa 5; TSV = taquicardia supraventricular; TdP = torsades de pointes; HNF = heparina no fraccionada.

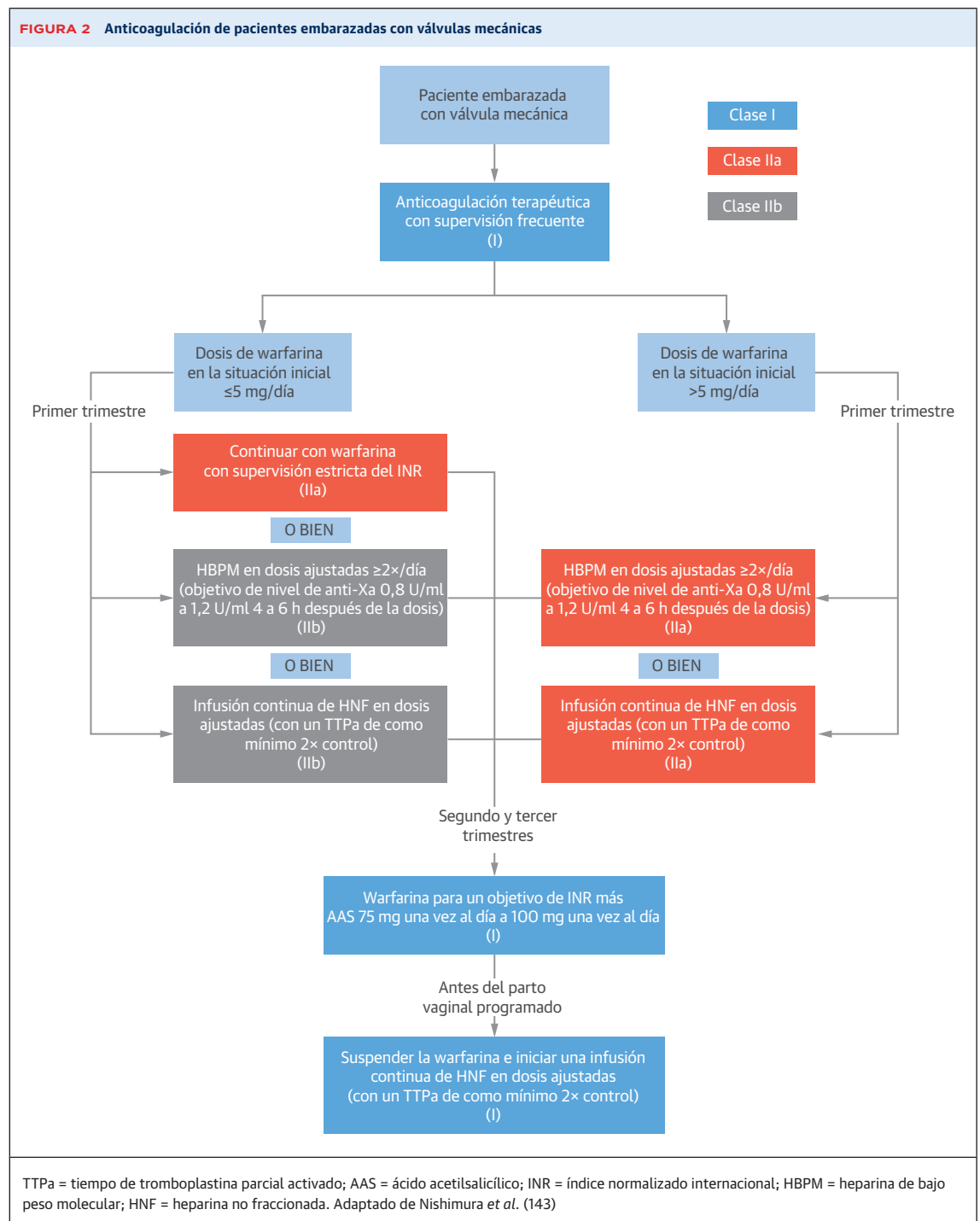
recurrencia elevada durante el embarazo. Para el control de la frecuencia, los betabloqueantes, el verapamilo y la digoxina son los tratamientos de primera línea, y para el control del ritmo, puede contemplarse el uso de sotalol, flecainida o propafenona. La FA en el contexto de una preexcitación se manifiesta en forma de taquicardia de complejos anchos y se trata con procainamida por vía intravenosa. El verapamilo y la digoxina pueden fomentar la conducción a través de vías accesorias y deben evitarse en las mujeres con preexcitación. Debe contemplarse el uso de anticoagulación en las mujeres embarazadas con FA/aleteo auricular, sobre todo en presencia de anomalías estructurales (por ejemplo, estenosis mitral reumática); sin embargo, existe una controversia respecto a la estratificación del riesgo durante el embarazo, y algunas fuentes recomiendan el uso de la misma estratificación del riesgo que fuera del embarazo (1).

La adenosina es un nucleósido con una semivida de segundos que se ha utilizado de forma segura en el tratamiento de los trastornos maternos de TSV, taquicardia auricular y taquicardia de reentrada auriculoventricular ortodrómica en el síndrome WPW. Excepcionalmente, se ha usado para diferenciar la TSV de la TV. Se considera que, en general, la adenosina es segura en el embarazo, aunque se han descrito casos de bradicardia fetal (44, 45). Los efectos adversos consisten en bradiarritmia, disnea, dolor torácico y rubefacción.

Los betabloqueantes son los fármacos más ampliamente utilizados en el embarazo y se han estudiado de manera más amplia que otros FAA dado su papel en el tratamiento de la hipertensión, las valvulopatías, la insuficiencia cardíaca, las arritmias auriculares y ventriculares y el síndrome de QT largo (1, 39). Diversos estudios

retrospectivos grandes han abordado la cuestión de los eventos adversos fetales y las anomalías derivadas de la exposición a betabloqueantes. En un estudio retrospectivo de 379.238 embarazos en los que un 1,3% de las pacientes estuvieron expuestas a betabloqueantes, no hubo un aumento significativo de las anomalías congénitas cardíacas tras aplicar un ajuste respecto a los factores maternos (46). En un registro europeo de las anomalías congénitas se observó que hubo un aumento del riesgo de displasia renal multiquística neonatal con el uso de betabloqueantes, en comparación con los controles, pero no se identificó un aumento de los casos de hipospadias, defectos del tubo neural, anomalías congénitas o malformaciones de paladar hendido o labio leporino (47), que se habían identificado en estudios previos (48, 49). En comparación con los controles, los recién nacidos expuestos a betabloqueantes presentaron con una frecuencia significativamente mayor bradicardia (*odds ratio*: 1,29; intervalo de confianza del 95%: 1,07 a 1,55) e hipoglucemia (*odds ratio*: 1,68; intervalo de confianza del 95%: 1,50 a 1,89), incluso tras un ajuste multivariante en una base de datos de Medicaid de 2.292.116 embarazos. El labetalol, y no el metoprolol ni el atenolol, fue el fármaco que se asoció en mayor medida a estos efectos (50). También hay estudios que indican que los recién nacidos fueron pequeños para la edad de gestación si habían estado expuestos a betabloqueantes (51, 52). Además, se observó un aumento del riesgo de parto prematuro, con unos resultados similares con todos los betabloqueantes estudiados (51).

El atenolol es un fármaco hidrófilo con eliminación renal y se le ha asignado una clasificación de categoría D de la FDA. La guía de la ESC recomienda no utilizarlo en el



embarazo para la arritmia (1) debido al riesgo de retraso del crecimiento fetal (53, 54). También se ha descrito un caso que relaciona la exposición prenatal al atenolol con una fibromatosis retroperitoneal en un recién nacido (55).

El propanolol se considera generalmente seguro en el embarazo; sin embargo, en un pequeño estudio de 12 embarazos, la mitad de los recién nacidos presentaron un retraso del crecimiento intrauterino. También se han

descrito casos aislados de hipoglucemia, policitemia e hiperbilirrubinemia (56).

El metoprolol es bien tolerado y se emplea para la TSV y las arritmias ventriculares maternas. En la parte media y final del embarazo, el aclaramiento es mayor (57); sin embargo, en un estudio de 8 mujeres que se encontraban en el tercer trimestre, los autores observaron que el efecto en la frecuencia cardíaca era 4 veces mayor y que el

efecto en la presión arterial sistólica era doble para una concentración plasmática dada durante el embarazo, en comparación con el puerperio, lo cual sugiere un aumento de la sensibilidad al metoprolol durante la gestación (58). El labetalol se comenta más adelante en el artículo.

CALCIOANTAGONISTAS En 2011, en un estudio de Davis *et al.* (59) se observó un aumento del riesgo de crisis convulsivas neonatales en los recién nacidos expuestos a calcioantagonistas (CA) en comparación con los no expuestos, principalmente en el tercer trimestre, y se sospechó que ello estaba relacionado con la hipocalcemia. Sin embargo, en estudios posteriores a mayor escala no se reprodujeron estos resultados (60, 61).

El verapamilo puede usarse para el tratamiento a corto y a largo plazo de la TSV materna, así como para el de la TV fascicular (1, 62). El verapamilo no se ha asociado a efectos adversos para el feto, pero sí a hipotensión materna (63, 64). Este fármaco sufre un amplio metabolismo de primer paso, de tal manera que tan solo un 22% alcanza la circulación en forma inalterada en los individuos normales (65, 66). Se ha descrito un único caso de miocardiopatía hipertrófica congénita tras la exposición al verapamilo, y ello se ha observado también en las ratas (67).

El diltiazem se emplea tanto para las arritmias maternas como para fomentar la tocólisis en el parto prematuro (68), y puede reducir la proteinuria (69). En estudios realizados en animales, el diltiazem puede causar una reducción del peso fetal y anomalías óseas (70). La concentración del fármaco en la leche materna sigue de manera directa la existente en el suero materno y puede alcanzar aproximadamente el mismo nivel máximo que en el suero (65, 71). El nifedipino se comenta más adelante en el artículo.

La digoxina tiene unos antecedentes prolongados de uso bien tolerado para la TSV materna y fetal. La farmacocinética es compleja, y la fisiología del embarazo da lugar a cambios en la biodisponibilidad y el aclaramiento normales (72). En un estudio de 10 mujeres embarazadas a las que se administró metildigoxina, hubo un aumento significativo del aclaramiento del fármaco en las embarazadas en comparación con las mujeres no embarazadas (183 ml/min frente a 140 ml/min; $p < 0,001$) (73). En un grupo en el que se usó digoxina como modelo de sustrato para el estudio de la actividad de transporte de la glicoproteína P, 14 mujeres embarazadas, de aproximadamente 30 semanas de gestación, fueron sus propios controles en el periodo puerperal. Los autores observaron que las mujeres en el tercer trimestre del embarazo presentaban un aumento de la fracción de digoxina libre y del aclaramiento renal (61%) de la digoxina en comparación con lo observado en el periodo posparto (74). El efecto neto combinado de estos 2 procesos opuestos es una reducción del efecto farmacológico de la digoxina durante el embarazo.

El análisis utilizado para determinar la concentración de digoxina puede verse dificultado en las mujeres embarazadas, dada la presencia de fragmentos circulantes similares a la digoxina que pueden producir valores falsamente elevados (75). Sin embargo, las concentraciones más altas de digoxina en las mujeres embarazadas no descartan una toxicidad cuando la concentración es normal. Los clínicos deben buscar la posible presencia de signos clínicos de toxicidad de la digoxina, como arritmias (76) y vómitos, a cualquier concentración del fármaco. Aunque se ha descrito un caso de toxicidad intrauterina por digoxina tras una sobredosis materna, de hecho el recién nacido tolera bien dosis de digoxina más altas si se calcula la dosis de exposición ajustada según la superficie corporal (77).

La flecainida se emplea principalmente en el embarazo para la TSV materna o fetal, la TV sostenida idiopática materna y el tratamiento a largo plazo de la TSV (1). También se ha utilizado en casos de miocardiopatía ventricular derecha (VD) arritmógena y de TV polimórfica sostenida, en ambos casos con buenos resultados neonatales (78, 79). La flecainida se está considerando de manera creciente una opción de tratamiento eficaz para la TSV neonatal (80, 81). Su empleo para la TSV fetal fue descrito por primera vez en 1988 por Wren *et al.* (82) cuando se consiguió la cardioversión en un feto con hidropesía mediante la administración de flecainida intravenosa después de que la digoxina no hubiera dado resultado. En otros casos iniciales posteriores se utilizó flecainida oral después del fallo de la digoxina o bien como tratamiento inicial (83). Múltiples estudios han puesto de manifiesto una mejora de los resultados fetales con flecainida en comparación con digoxina o con un tratamiento combinado con digoxina, en la TSV fetal, en especial en presencia de una hidropesía fetal, con una mediana de tiempo de 3 días hasta la conversión a ritmo sinusal y una tendencia a la reducción de la mortalidad (84, 85). Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos con flecainida y en las descripciones de casos consisten en alteraciones visuales maternas, prolongación del intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca (QTc) en la madre, prolongación de los intervalos QT neonatales e insuficiencia cardíaca a concentraciones tóxicas, colestasis del embarazo y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca del feto.

Es poco lo que se sabe acerca de la seguridad de la propafenona en las mujeres embarazadas, y no se han estudiado los efectos de este fármaco durante la organogénesis (86). La propafenona se utilizó sin que se observaran efectos nocivos en el feto en casos de displasia VD arritmógena (87), WPW (88) y extrasístoles ventriculares de origen estructural (89).

ARRITMIAS VENTRICULARES EN EL EMBARAZO La TV o la fibrilación ventricular aparecidas durante el embarazo sugieren la presencia de anomalías cardíacas estructura-

les. La identificación de una TV de nueva aparición en la fase avanzada del embarazo, en un corazón por lo demás normal, debe motivar un estudio diagnóstico de la miocardiopatía periparto (MCPP). En las pacientes inestables debe realizarse una cardioversión eléctrica. Las mujeres hemodinámicamente estables pueden ser tratadas con cardioversión eléctrica o con lidocaína o betabloqueantes. La guía de la ESC recomienda también el empleo de procainamida, flecainida o sotalol (1). La amiodarona debe usarse si han fracasado todas las demás medidas. Los betabloqueantes son la piedra angular del tratamiento para la supresión de la TV.

La lidocaína se ha estudiado mejor como anestésico que como antiarrítmico, y los datos de farmacocinética disponibles que proceden de estudios sobre su uso como anestésico sugieren que el fármaco es seguro. Del 60% al 70% de la lidocaína está ligada a proteínas, y el fármaco entra rápidamente en la circulación materna y atraviesa la placenta, incluso después de una administración epidural (65). Hay dos casos publicados de uso de lidocaína para una arritmia ventricular durante el parto, incluso mediante el catéter epidural (90, 91). La depresión del SNC puede ser un efecto adverso a dosis altas.

La mexiletina es un fármaco liposoluble de administración oral y los datos limitados sobre su uso en el embarazo son limitados, aunque parece ser seguro (92).

La quinidina, que se utilizó históricamente para el tratamiento de la malaria, se ha empleado en el tratamiento de las taquiarritmias tanto auriculares como ventriculares de la madre, desde comienzos del siglo XX. Se ha usado junto con isoproterenol para tratar a una mujer embarazada con síndrome de Brugada y TV recurrente (93). Los efectos adversos consisten en un posible aumento del daño causado en el par craneal VIII del feto, trombocitopenia neonatal y prolongación del QT (1).

La procainamida se emplea en la era moderna con más frecuencia que la quinidina para el tratamiento a largo plazo de la TSV o para la cardioversión a corto plazo de una TV monomórfica hemodinámicamente estable, y ocasionalmente para la TSV fetal (94). Se asocia a un síndrome similar al lupus en la madre y a una prolongación del intervalo QT.

La amiodarona solamente debe usarse para la TSV materna como fármaco de última línea si han fallado las demás opciones (1). Es un fármaco muy lipófilo que se acumula en el tejido adiposo y el músculo liso del esqueleto (95). Su semivida es de semanas o meses. Tanto la amiodarona como su metabolito desmetilamiodarona y el yodo pueden atravesar la barrera placentaria. Debe tenerse gran precaución en el uso de la amiodarona, cuyos efectos adversos sobre el feto parecen no estar relacionados con la duración o la dosis total de tratamiento (96). Los efectos secundarios más preocupantes son los de disfunción tiroidea, en especial de hipotiroidismo neonatal, y las anomalías del desarrollo neurológico. No se sabe si los

efectos tóxicos derivan directamente del propio fármaco o del hecho de que induzca una disfunción tiroidea. El tejido tiroideo neonatal puede no ser capaz de escapar al efecto de Wolff-Chaikoff (en el que el aumento del yodo causa una inhibición de la producción de hormonas tiroideas) de la misma forma que puede hacerlo el tejido del adulto y, por consiguiente los fetos pueden ser más vulnerables a los efectos adversos de la carga de yodo de la amiodarona (97). El hipotiroidismo neonatal suele ser transitorio, y su incidencia descrita ha sido de entre el 17% y el 25% en las madres tratadas con amiodarona (96-99). El hipertiroidismo es menos frecuente pero también se observa en el feto, y la tirotoxicosis puede ser más intensa en los países en los que hay un déficit de yodo (97).

Aunque el hipotiroidismo neonatal es con frecuencia transitorio y no suele causar un bocio, puede haber efectos adversos persistentes en el desarrollo neurológico. Hay casos de hipotiroidismo fetal pero con un desarrollo neurológico normal (99, 100), tiroides normal con desarrollo neurológico anormal (97, 101), y casos en los que se dan ambas cosas (96). Los efectos no están ligados al trimestre del embarazo en el que se administra el fármaco, y hay varios casos descritos de resultados neonatales normales a pesar de haberse iniciado la administración de amiodarona antes del embarazo (102, 103). Otros efectos adversos que deben buscarse son los de bradicardia y prolongación del QT en el recién nacido.

El sotalol es uno de los FAA que tiene un mayor riesgo de *torsades de pointes* a causa de la prolongación del intervalo QT. Su uso en el embarazo tiene lugar principalmente en el tratamiento de las arritmias fetales, y se recomienda sobre todo para el aleteo auricular y la TV (104). Debe realizarse una supervisión estricta del QTc materno cuando se emplee sotalol.

MEDICACIONES UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA

HIPERTENSIÓN La hipertensión es una complicación del 5% a 10% de los embarazos y se asocia a complicaciones obstétricas y fetales, así como a un aumento del riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (1, 105). Los principales trastornos hipertensivos del embarazo son la hipertensión preexistente o crónica (hipertensión diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación), la hipertensión gestacional (diagnosticada después de las 20 semanas de gestación), la hipertensión preexistente con hipertensión estacional sobreañadida, con proteinuria, y la preeclampsia. La hipertensión durante el embarazo se define como una presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg en 2 lecturas separadas; la hipertensión grave se define por un valor $\geq 160/110$. Las guías difieren en lo relativo a la presión arterial que debe establecerse como objetivo

para cada grupo de tratamiento. La ESC recomienda el tratamiento farmacológico en todas las mujeres embarazadas con valores superiores a 150/90 mm Hg, y en las mujeres con valores $\geq 140/90$ si se trata de una hipertensión gestacional, hipertensión preexistente con hipertensión gestacional sobreañadida, o hipertensión con síntomas o daños orgánicos subclínicos. El *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda el tratamiento para la hipertensión gestacional y la preeclampsia sin daños de órganos diana para valores superiores a 160/105 mm Hg. En las mujeres embarazadas con una hipertensión crónica en tratamiento, el ACOG recomienda un objetivo de entre 120 y 160 mm Hg para la presión sistólica y de entre 80 y 105 mm Hg para la diastólica, con un control más estricto si hay lesiones de órganos diana (106, 107). Lamentablemente, no se ha demostrado que el uso de fármacos antihipertensivos en el embarazo reduzca el riesgo de preeclampsia (108), ni que un control más estricto (presión arterial diastólica < 85 mm Hg) reduzca las complicaciones obstétricas o fetales (109, 110). Es de destacar que la placenta no autorregula su flujo sanguíneo y, por consiguiente, la hipotensión aguda materna secundaria al tratamiento antihipertensivo puede causar alteraciones fetales que se manifiestan inicialmente por una desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal (111).

Los fármacos antihipertensivos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión crónica y la hipertensión gestacional son el labetalol, el nifedipino y la metildopa por vía oral (1). La medicación de segunda línea incluye otros betabloqueantes (excepto atenolol) y otros CA (112). Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los tratamientos en el segundo trimestre, debido a la reducción fisiológica de entre 5 y 10 mm Hg en los valores medios de la presión arterial. Los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), los inhibidores directos de la renina, el inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina (ARNI), la espironolactona y la eplerenona están contraindicados en el embarazo y se comentarán más adelante en este artículo. Las mujeres con una hipertensión crónica pueden continuar el tratamiento con la medicación previa al embarazo a no ser que esté contraindicada. Se recomienda precaución con el uso a largo plazo de fármacos diuréticos en el embarazo, dada la preocupación existente respecto a una posible disminución de la perfusión placentaria, en especial en presencia de preeclampsia.

El tratamiento de las urgencias hipertensivas (> 160 a $180/110$ mm Hg) incluye el empleo de medicación intravenosa, como el labetalol o la hidralazina, y la administración oral de nifedipino o alfametildopa (AMD) (1, 110). En la guía actualizada de la ESC, la hidralazina ha dejado de considerarse el fármaco de elección, debido a sus perfiles de efectos adversos (véase más adelante en el texto).

Se recomienda el empleo de nitroglicerina para la hipertensión con congestión pulmonar y preeclampsia. El nitroprusiato sódico solamente debe usarse en los casos de hipertensión resistente, dada la posibilidad de una toxicidad por cianuro.

El labetalol es un bloqueador α , β -1 y β -2 no selectivo, que se emplea como tratamiento de primera línea para la hipertensión tanto aguda como crónica en el embarazo. Puede ser necesario un ajuste de la dosis a lo largo del embarazo, debido al aumento progresivo del aclaramiento que conduce a una semivida más corta (110). En un estudio de 57 mujeres embarazadas que recibieron tratamiento con labetalol oral para la hipertensión, las que se encontraban en la semana 12 mostraron un aclaramiento de 1,4 veces el existente tras el parto, y las que se encontraban en la semana 40 tuvieron un aclaramiento de 1,6 veces el existente después del parto (113). Entre los efectos fetales documentados se encuentran los de hipoglucemia, bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria, así como el RCIU. Sin embargo, el labetalol se considera seguro y no asociado a un perfil de malformaciones fetales, y se han obtenido datos similares tras el empleo de nifedipino y de AMD (106).

El nifedipino es otro fármaco de primera línea seguro, que se emplea tanto para el control de la presión arterial como para la tocólisis (114). Puede ser necesario el empleo de intervalos de administración más breves o de dosis más altas a causa de la aceleración del metabolismo hepático a través del CYP3A4 que se produce durante el embarazo. No se ha observado aumento alguno de la teratogenia con la administración de nifedipino. Sin embargo, en el ensayo APOSTEL III (*Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour*), en el que se comparó el nifedipino con el atosibán, un inhibidor de la oxitocina que se emplea para la tocólisis, ambos fármacos mostraron unos eventos perinatales similares, que constituían el criterio de valoración principal; sin embargo, el nifedipino se asoció a un aumento no significativo de la mortalidad neonatal (5% frente a 2%) (115). Puede producirse hipotensión con el empleo concomitante de magnesio. La preocupación por posibles crisis convulsivas neonatales o hemorragias tras el parto se ha descartado en estudios de cohorte amplios (59, 60, 116).

La alfametildopa (AMD) es un agonista de los receptores adrenérgicos α -2 que reduce la actividad simpática cerebral. Se considera un tratamiento de primera línea para la hipertensión en el embarazo, si bien en la actualidad se emplea con poca frecuencia y es probable que sea menos eficaz que los betabloqueantes o los CA. La AMD no requiere ningún ajuste de dosis en el embarazo. No se han observado efectos teratógenos obvios en los estudios realizados en animales; sin embargo, en un estudio de seguimiento de 92 pacientes durante 7,5 años después del parto, se observó que el perímetro craneal de los niños varones era menor

(117). La hepatotoxicidad es un efecto adverso importante que se ha observado en un 1% de las embarazadas con el empleo de AMD. Es un efecto relacionado con la dosis y puede progresar a una hepatitis fulminante (118).

La hidralazina, un vasodilatador arterial, se emplea para el tratamiento de la hipertensión de inicio agudo o grave, así como para la insuficiencia cardiaca, durante el embarazo y puede administrarse por vía oral o intravenosa (119). En pacientes con preeclampsia se ha observado que la hidralazina oral carece de efectos sobre la perfusión placentaria (120). La hidralazina se asocia a taquicardia refleja, síntomas similares al lupus en la madre y trombocitopenia fetal. En comparación con el labetalol y el nifedipino, puede haber un aumento de las complicaciones maternas y fetales, y por consiguiente ha dejado de considerarse un tratamiento de primera línea (1, 121).

La clonidina es un agonista α -2 que tiene unos efectos hipotensores similares a los de la AMD en el embarazo (122). La farmacocinética muestra un aclaramiento no renal más elevado durante la gestación, y ello puede requerir intervalos de administración más breves (123). El cese brusco de la administración del fármaco puede dar lugar a una hipertensión de rebote. La clonidina atraviesa la barrera placentaria, y en los estudios realizados en animales se observaron efectos adversos. Su formulación en parche transdérmico puede aportar ventajas en las pacientes que no toleran las medicaciones orales.

DIURÉTICOS Las indicaciones para el tratamiento diurético durante el embarazo incluyen el tratamiento de la hipertensión, la hipervolemia o la insuficiencia cardiaca. Las principales preocupaciones con el empleo de los fármacos diuréticos consisten en una reducción del volumen plasmático, el gasto cardiaco y la reducción de la perfusión uterofetal.

La furosemida, que es el fármaco diurético utilizado con más frecuencia en el embarazo, se ha asociado a la aparición de ictericia neonatal, trombocitopenia, pancreatitis materna e hiponatremia. Sin embargo, en un metanálisis de gran tamaño, no hubo diferencias significativas en los efectos adversos, en comparación con lo observado en las pacientes embarazadas no tratadas con diuréticos. La furosemida se asoció también a un mayor peso al nacer de los recién nacidos (aumento medio de 104,7 g en comparación con el grupo no tratado con diuréticos), aunque los autores argumentaron que esta observación puede haber estado relacionada con un sesgo de remisión y no ser un efecto diabético causado por el fármaco (124).

La hidroclorotiazida (HCTZ) se emplea principalmente como continuación del tratamiento durante el embarazo, más que como tratamiento iniciado durante la gestación. Se ha asociado a un menor peso al nacer (125), ictericia neonatal, trombocitopenia y diátesis hemorrágica. No se han descrito efectos teratógenos (106).

INHIBIDORES DE LA ECA, ARA, INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA, ARNI Y ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA Los inhibidores de la ECA, los ARA, los inhibidores directos de la renina se clasifican en la categoría X, están contraindicados en el embarazo y debe suspenderse su empleo en el periodo previo a la concepción. Se ha observado que estas medicaciones causan disgenesia renal, oligohidramnios como consecuencia de la oliguria fetal, hipoplasia de la bóveda craneal y pulmonar, RCIU e insuficiencia renal anúrica neonatal, que conduce a la muerte del feto, en especial si se emplean en el segundo y tercer trimestres (126). Sin embargo, durante la lactancia, puede considerarse el uso de benazepril, captopril y enalapril de un modo seguro. No existen datos sobre el uso de ARA y de ARNI durante la lactancia, por lo que no deben usarse estos fármacos. Los antagonistas de aldosterona, espironolactona y eplerenona, están contraindicados en el embarazo debido a sus efectos antiandrogénicos en el feto de sexo masculino en el primer trimestre y la evidencia de teratogenia observada en un modelo en la rata. También están contraindicados durante la lactancia.

MIOCARDIOPATÍAS E INSUFICIENCIA CARDIACA Las miocardiopatías observadas durante el embarazo pueden ser hereditarias (por ejemplo, miocardiopatía dilatada) o adquiridas (por ejemplo, MCPP, miocardiopatías víricas, inducidas por estrés o tóxicas). El embarazo presagia una tasa elevada de complicaciones maternas y fetales y está contraindicado en las mujeres con una disfunción sistólica que vaya más allá de la de carácter leve (fracción de eyección ventricular izquierda <40%). Los inhibidores de la ECA, los inhibidores directos de la renina, los antagonistas de aldosterona y la ivabradina están contraindicados y deben retirarse antes del embarazo o en los casos en los que se observe que una mujer está embarazada (1, 127). Se prefieren los betabloqueantes selectivos β -1, como el succinato de metoprolol, para evitar interferir en la relajación uterina y la vasodilatación periférica que se produce a través de los receptores β -2. No se ha observado que el carvedilol, un bloqueador adrenérgico α/β , se asocie a una limitación del crecimiento (128). Antes del embarazo, es aconsejable intentar un periodo de ensayo del tratamiento de varios meses sin los fármacos contraindicados, con una observación estricta de los posibles síntomas y exploraciones de imagen para determinar la función sistólica, con objeto de asegurar que no se produce un deterioro clínico.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y del shock cardiogénico en el embarazo se basa en lo indicado en las guías actuales para la insuficiencia cardiaca (1). Se recomienda el parto urgente en los casos graves y en el shock cardiogénico. Los diuréticos como furosemida, bumetanida e HCTZ se emplean para el edema pulmonar

sintomático y, como se ha mencionado antes, comportan un riesgo de reducción de la perfusión placentaria y de causar un desequilibrio electrolítico en el feto. Para la reducción de la poscarga, se emplea hidralazina junto con nitratos, en vez de inhibidores de la ECA y ARA. Tras la estabilización inicial, debe iniciarse la administración de betabloqueantes y cabe contemplar el uso de digoxina. Después del parto puede reinstaurarse el bloqueo neurohormonal (1).

Hay una escasez de datos y una carencia de guías de práctica clínica por lo que respecta al uso de fármacos inotrópicos y vasopresores en las pacientes embarazadas en estado crítico. Para el apoyo inotrópico, se ha utilizado de forma segura dopamina o dobutamina en el embarazo (119). El levosimendán, un sensibilizador al calcio, se recomienda en los casos de MCPP ya que la dobutamina puede asociarse a una progresión de la insuficiencia cardíaca en estas pacientes (129). Los vasopresores pueden comportar un riesgo de reducción del flujo sanguíneo uterino, si bien no se ha observado que la noradrenalina, que se emplea con frecuencia como fármaco vasoactivo de primera línea, afecte al feto (130).

La bromocriptina aumenta la fragmentación de la prolactina para dar lugar a una isoforma de subfragmento de prolactina de 16 kDa, con lo que fomenta la apoptosis y la inflamación, al tiempo que inhibe la angiogénesis. Se han observado resultados favorables, con una mejora de la función ventricular en las mujeres con MCPP; sin embargo, serán necesarios ensayos controlados y aleatorizados más grandes para validarlo (131). Debe administrarse una anticoagulación a las pacientes con MCPP tratadas con bromocriptina (1).

Las mujeres con un trasplante de corazón pueden optar por un embarazo tras un asesoramiento pregestacional detallado y una estratificación de su riesgo de rechazo, infección, fallo del injerto y teratogenia del tratamiento inmunosupresor. Las complicaciones que se observan con más frecuencia durante el embarazo son las de hipertensión, enfermedad tromboembólica e hiperemesis. Las modificaciones hemodinámicas y los cambios del volumen que se producen durante el embarazo afectan también a las concentraciones de las medicaciones inmunosupresoras y requieren una supervisión estricta. Los corticosteroides y los inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrólimus) y la azatioprina pueden continuarse durante el embarazo, mientras que el micofenolato mofetil debe suspenderse (132). La lactancia materna está contraindicada.

VALVULOPATÍAS

El tratamiento específico de las valvulopatías durante el embarazo queda fuera del ámbito de este artículo. Las lesiones estenóticas, como la estenosis mitral o aórtica,

son mucho peor toleradas durante el embarazo que las lesiones de insuficiencia. Debe prestarse especial atención a los efectos hemodinámicos de las lesiones estenóticas en el periodo inmediato después del parto. El tratamiento médico consiste principalmente en la administración de diuréticos para los estados congestivos y, en el caso de la estenosis mitral, un bloqueo beta para permitir un mayor llenado ventricular y una anticoagulación en presencia de FA, un trombo auricular izquierdo o una embolia previa (1). Es necesaria una intervención percutánea o quirúrgica en los casos de descompensación hemodinámica grave. Las válvulas protésicas mecánicas se comentan más adelante en el artículo.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La disección arterial coronaria es la causa más frecuente de cardiopatía isquémica en el embarazo (133). Otros mecanismos de isquemia son el espasmo, la enfermedad de Kawasaki previa, la enfermedad aterosclerótica con la mayor edad y factores de riesgo de ECV de la madre, y sustancias tóxicas como la cocaína. La aparición de este trastorno es más frecuente en el tercer trimestre o en el periodo puerperal, y la mayoría de los casos corresponden a una disección arterial coronaria, un trombo o un evento embólico (134, 135). El tratamiento inicial del infarto agudo de miocardio en el embarazo es idéntico al que se aplica fuera de la gestación. La intervención coronaria percutánea es preferible a la fibrinólisis. El tratamiento de la angina inestable incluye el empleo de tratamientos antiagregantes plaquetarios (véase más adelante), betabloqueantes o CA, heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM) y nitratos. No se recomienda el empleo de bivalirudina ni de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa debido a la falta de datos (1).

ESTATINAS Y OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE DURANTE EL EMBARAZO

Los datos sobre el uso de las estatinas, inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa son contradictorios. Aunque en presentaciones de casos y revisiones retrospectivas anteriores se sugirió la existencia de una relación con efectos teratógenos, en un ensayo prospectivo, multicéntrico, observacional de mujeres embarazadas expuestas a estatinas durante el primer trimestre, no hubo un aumento significativo de la tasa de defectos congénitos graves. Sin embargo, los partos prematuros sí fueron más frecuentes (136). En una revisión sistemática más reciente, no se apreció una relación clara entre el uso de estatinas en el embarazo y las anomalías congénitas. Los autores llegaron a la conclusión de que probablemente las estatinas no sean teratógenas; sin embargo, dado que los datos y la calidad de la información

son limitados, debe evitarse el empleo de estatinas durante la gestación (137). El uso de estatinas en el embarazo continúa estando contraindicado, y el empleo de estos fármacos debe interrumpirse antes de la concepción (138, 139).

Los sequestradores de ácidos biliares (es decir, la colestiramina y el colestipol) inhiben la absorción de los lípidos a nivel intestinal y se consideran más seguros que otros fármacos hipolipemiantes, y constituyen el tratamiento de elección para la hiperlipidemia. Sin embargo, también reducen la absorción de las vitaminas liposolubles, y ello puede afectar al feto (140). Otros fármacos hipolipemiantes con posibles efectos teratógenos son el gemfibrozilo, el fenofibrato y la ezetimiba.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO Y ANTICOAGULANTE

El embarazo se asocia a un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de la mayor producción de ciertos factores de la coagulación, la reducción de la actividad de la proteína S y la inhibición de la fibrinólisis (141). Las complicaciones tromboticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas (142). El riesgo de complicaciones tromboembólicas está aumentado durante todo el embarazo, alcanza un máximo en la primera semana después del parto y se mantiene elevado durante las primeras 6 semanas de puerperio. Está indicado un tratamiento anticoagulante durante el embarazo para la prevención o el tratamiento del tromboembolismo venoso, la trombofilia hereditaria, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el RCIU y las válvulas cardíacas mecánicas.

ANTICOAGULANTES La warfarina es un antagonista de la vitamina K (AVK) que atraviesa la placenta. Las recomendaciones de la guía de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* para el uso de AVK durante el embarazo se modificaron en 2014 al identificarse una relación dependiente de la dosis con un aumento de los resultados adversos (143). Las tasas de embriopatía, aborto espontáneo y mortinatalidad aumentan con dosis diarias >5 mg (144). Durante el embarazo, las mujeres portadoras de válvulas cardíacas mecánicas tienen un riesgo de trombosis valvular y de complicaciones hemorrágicas, y es preciso supervisar meticulosamente la anticoagulación. Las guías recomiendan que en las mujeres que toman >5 mg de AVK durante el primer trimestre se cambie a HBPM o heparina no fraccionada antes del final de la sexta semana de gestación, con objeto de reducir el riesgo de embriopatía. La guía de la *American Heart Association* y del *American College of Cardiology* incluye un algoritmo de manejo de la anticoagulación en las mujeres portadoras de válvulas cardíacas mecánicas durante el embarazo (**figura 2**) (143). El sín-

drome de warfarina fetal o “síndrome de Di Sala”, afecta fundamentalmente al feto en el primer trimestre, debido a que la warfarina atraviesa la placenta. Se asocia a una dismorfia facial, como la de hipoplasia nasal, anomalías esqueléticas (epífisis punteadas e hipoplasia de extremidades), anomalías del sistema nervioso central (displasia de la línea media ventral y dorsal) y anomalías cardíacas (145-147). Los efectos durante el segundo y tercer trimestre consisten en una incidencia de ~1% de anomalías oculares y del sistema nervioso central, así como en hemorragias intracraneales (1). Las mujeres tratadas con AVK durante todo el embarazo deben cambiar a una HBPM o a heparina no fraccionada a las 36 semanas de gestación, con objeto de reducir el riesgo de hemorragia fetal en el momento del parto vaginal, así como de hemorragias maternas asociadas al parto (148). Las mujeres tratadas con HBPM no son candidatas a una anestesia regional en las 24 horas siguientes a la última dosis, por lo que resulta útil un parto programado para prevenir complicaciones de sangrado derivadas de los anticoagulantes inyectables de acción prolongada. La reversión de los efectos del AVK en la madre no garantiza una reversión en el feto, por lo que si una paciente entra en proceso de parto mientras está siendo tratada con AVK, debe optarse por una cesárea para prevenir la hemorragia intraventricular fetal durante el paso por el canal del parto.

La HBPM no atraviesa la placenta, y deben supervisarse los niveles máximo y mínimo de anti-Xa de manera meticulosa durante el embarazo. Es frecuente que las mujeres presenten un riesgo máximo de complicaciones de válvulas cardíacas mecánicas en el momento de la transición del AVK a la heparina (149). Se ha descrito una trombosis de la válvula mecánica en un 4,7% de las mujeres embarazadas portadoras de este tipo de válvulas (149). En un reciente metanálisis de los resultados maternos y fetales en más de 800 mujeres con válvulas cardíacas mecánicas en las que se utilizaron diferentes estrategias de anticoagulación, Steinberg *et al.* (150) confirmaron que los AVK eran los fármacos que se asociaban a un riesgo más bajo de resultados adversos maternos, mientras que el uso de HBPM se asoció al riesgo más bajo de resultados adversos fetales.

Pueden usarse estrategias de anticoagulación alternativas en casos seleccionados. El fondaparinux es un inhibidor indirecto del factor Xa y el ACOG recomienda su empleo en presencia de una trombocitopenia inducida por heparina o de una alergia a la heparina (151). En este momento, los datos existentes son insuficientes para recomendar el uso de bivalirudina o de los anticoagulantes orales directos en las mujeres durante el embarazo.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS El ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 a 100 mg) se emplea con frecuencia en la prevención de la preeclampsia. También se

recomienda en el segundo y tercer trimestres en las mujeres portadoras de prótesis valvulares mecánicas o biológicas (143). Sin embargo, dado el aumento del riesgo de hemorragia existente cuando se emplean en combinación con otros anticoagulantes, la nueva guía de la ESC no recomienda el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas para las válvulas mecánicas, al contrario de lo que indica la guía de AHA y ACC (1, 143). No hay evidencias que indiquen que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas aumente el riesgo de hemorragia materna o fetal, el riesgo de desprendimiento de placenta, las anomalías congénitas ni las complicaciones al realizar una anestesia raquídea durante el parto (152, 153). Debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico a dosis altas en las mujeres embarazadas, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

El clopidogrel inhibe la agregación y la activación plaquetarias al impedir la unión del fibrinógeno al receptor de difosfato de adenosina. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos adversos en el embarazo, y los datos en el ser humano son limitados (154). Puede usarse en el embarazo durante el menor tiempo posible (1). Antes de una anestesia raquídea, debe retirarse durante un periodo de 7 días, con objeto de reducir el riesgo de hematoma epidural (155). Existen pocos datos respecto al empleo del prasugrel, el ticagrelor, el abciximab o la eptifibatida, y no se recomienda su empleo (156).

TRATAMIENTOS AVANZADOS PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los notables cambios hemodinámicos que se producen en el embarazo pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca derecha, aumentar el cortocircuito derecha-izquierda en las pacientes cianóticas y pueden tener consecuencias mortales para las mujeres con hipertensión pulmonar (HP). En múltiples guías y documentos de consenso se recomienda recomendar a las mujeres con HP, y en especial con hipertensión arterial pulmonar de tipo 1, que eviten el embarazo (1, 157). En los informes de datos históricos de mujeres con HP embarazadas se indica una supervivencia muy desfavorable, con tasas de letalidad que superan a menudo el 50% en series de casos pequeñas (158). Sin embargo, a medida que se han desarrollado tratamientos médicos para la HP, ha habido ciertos avances en el tratamiento de las mujeres con HP durante el embarazo, con una mejora de los resultados, aunque todavía se deba ser prudente al respecto. En una publicación reciente del registro ROPAC hubo una mejora de los resultados en un grupo de 151 mujeres con HP. No se produjo ninguna muerte durante el embarazo, un 3,3% de las mujeres fallecieron en la primera semana después del parto, y otro 2,6% falleció en un plazo de 6 meses tras el parto (159). Sin embargo, este registro incluye mujeres con un diagnóstico de formas más leves de HP y >50% de las mujeres incluidas lo fueron en función de

datos únicamente ecocardiográficos. De hecho, fallecieron 3 de las 7 mujeres (43%) con una HP idiopática. Tan solo 9 mujeres de este registro estaban recibiendo medicación para una HP avanzada, lo cual resalta que los datos de este registro pueden corresponder a mujeres con formas menos avanzadas de HP.

En 2015, el *Pulmonar Vascular Research Institute* publicó una declaración sobre el embarazo y la HP, con recomendaciones de tratamiento basadas en un consenso (160). Estas recomendaciones incluyen el uso de prostaglandinas parenterales (treprostinilo, epoprostenol intravenoso) en las mujeres con una clase funcional (CF) IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o una disfunción VD significativa. El epoprostenol (161) ha sido el fármaco más ampliamente estudiado. Estos medicamentos pueden afectar a la agregación plaquetaria y fomentar la hemorragia.

Puede contemplarse el uso de prostaglandinas inhaladas, como el iloprost (162, 163), en mujeres seleccionadas con una función VD más conservada que se encuentren en la CF III de la OMS. En las mujeres con una función VD normal, que estén en la CF I o II, puede considerarse el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 orales (sildenafil o tadalafilo) (164). Además, se han descrito casos de embarazo con un resultado satisfactorio utilizando un tratamiento combinado de epoprostenol y sildenafil (165).

En las mujeres que presentan una hipertensión arterial pulmonar que responde a los vasodilatadores y muestran una función VD conservada, puede ser razonable continuar con el tratamiento de CA durante el embarazo. Las pacientes tratadas con anticoagulantes pueden continuar también con el tratamiento durante todo el embarazo. Por último, los bloqueadores de receptores de endotelina (por ejemplo, bosentán, ambrisentán, macitentan) no deben usarse en el embarazo debido a su potencial teratogénico (por ejemplo, malformaciones mandibulares, defectos cardíacos).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Algunas mujeres con síndrome de Marfan (SMF) presentaban una mayor dilatación de la raíz de la aorta con un mayor riesgo de disección durante el embarazo (166). Otros síndromes aórticos de alto riesgo son los de Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos tipo IV (tipo vascular) y el síndrome osteoneurismático. Las mujeres con síndrome de Turner, que presentan con frecuencia válvulas aórticas bicúspides (VAB), coartación de aorta, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular, pueden optar ahora por un embarazo, con técnicas de reproducción asistida, lo cual hace que se encuentren en un riesgo especialmente elevado de eventos aórticos (167). La VAB no sindrómica es un factor de riesgo para la disección de aorta durante el embarazo, pero se ha descrito que es inferior

al que se da en el SMF (168). En las pacientes con SMF y otras pacientes de alto riesgo debe realizarse un estudio diagnóstico detallado antes de la concepción, y a las mujeres que están tomando betabloqueantes para la prevención de la dilatación de la raíz aórtica se les recomienda que continúen con ello durante todo el embarazo, en especial en el tercer trimestre y en el periodo periparto. Es imprescindible un control estricto de la presión arterial en todas las aortopatías durante el embarazo. Las mujeres con un SMF y una raíz aórtica dilatada de 4,0 a 4,5 cm, una VAB superior a 5,0 cm o un síndrome de Turner con una aorta indexada de $>25 \text{ mm/m}^2$ deben recibir un asesoramiento cuidadoso de cardiología, cirugía cardíaca y medicina materno-fetal, y debe contemplarse seriamente la posibilidad de un reemplazo de la raíz antes del embarazo (1).

MEDICACIONES PARA LA REANIMACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Las medicaciones que pueden salvar la vida de la madre no deben evitarse en situaciones de urgencia, como el shock cardiogénico o la parada cardíaca. Las consideraciones a tener en cuenta después de la parada son similares a las que se aplican en las mujeres no embarazadas. Los betabloqueantes se emplean como tratamiento de primera línea para la supresión de las arritmias y el síndrome de QT largo (38).

CONCLUSIONES

La ECV es la principal causa de muertes maternas de causa no obstétrica en el embarazo. El uso de medicaciones para la ECV durante el embarazo requiere un conocimiento de los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo y que pueden modificar las propiedades de los fármacos, así como de los efectos fetales de estas medicaciones. Un equipo multidisciplinario deberá proporcionar un asesoramiento juicioso y completo a la mujer con ECV embarazada por lo que respecta a los riesgos y beneficios del uso de medicación. A medida que continúa avanzando nuestro conocimiento de la fisiología del embarazo, la farmacología y las interacciones fetales y placentarias, mejorará nuestra capacidad de tratar los trastornos cardiovasculares maternos durante el embarazo.

AGRADECIMIENTOS Los autores agradecen al Dr. Frank Cecchin su inestimable aportación y a Abigail Moses su ayuda en la elaboración de la **ilustración central**.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Dan G. Halpern, Adult Congenital Heart Disease Program, New York University School of Medicine, The Leon H. Charney Division of Cardiology, NYU Langone Health, 530 First Avenue, HCC building 7H, New York, New York 10016, Estados Unidos. Correo electrónico: dan.halpern@nyumc.org. Twitter: @nyulangone.

BIBLIOGRAFÍA

- Regit-Azgrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017;130:366-73.
- Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33:209-20.
- Kuklina E, Callaghan W. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA: 1995-2006. *BJOG* 2011;118:345-52.
- Ruys TP, Maggioni A, Johnson MR, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol* 2014;177:124-8.
- Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000712.
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Carlson K, Millard SP. Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991;78:1073-7.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8.
- Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1028-39.
- Pariante G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med* 2016;13:e1002160.
- Parry E, Shields R, Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77:900-1.
- Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33: 328-43.
- Carter BL, Garnett WR, Pellock JM, Stratton MA, Howell JR. Effect of antacids on phenytoin bioavailability. *Ther Drug Monit* 1981;3: 333-40.
- O'Hare MF, Leahey W, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:521-4.
- O'Hare MF, Kinney CD, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27: 583-7.
- Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:947-60.
- Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:184-7.
- Feghali M, Venkataraman R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015;39:512-9.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014;5:65.
- Tracy TS, Venkataraman R, Glover DD, Caritis SN, for the National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obs Gyn* 2005; 192:633-9.
- Wadelius M, Darj E, Frenne G, Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:400-7.
- Rogers RC, Sibai BM, Whybrew WD. Labetalol pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:362-6.
- Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:152-61.
- Davison JM, Noble MC. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:10-7.

25. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:209-14.
26. Little B. Water and electrolyte balance during pregnancy. *Anesthesiology* 1965;26:400-8.
27. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24:588-95.
28. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol* 2005;45:25-33.
29. Hurst AK, Shotan A, Hoffman K, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of atenolol during and after pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998;18:840-6.
30. Collins TF. History and evolution of reproductive and developmental toxicology guidelines. *Curr Pharm Des* 2006;12:1449-65.
31. Plank LS. Governmental oversight of prescribing medications: history of the US Food and Drug Administration and prescriptive authority. *J Midwifery Womens Health* 2011;56:198-204.
32. U.S. Food and Drug Administration. Milestones in U.S. Food and Drug Law History. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm2007256.htm>. Accessed March 6, 2018.
33. Federal Register. Part 201 (21 CFR part 201) (44 FR 37434, June 26, 1979). Available at: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>. Accessed December 29, 2018.
34. Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 2017;62:308-16.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects-Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-5.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently Asked Questions: Miscarriage and Molar Pregnancy, August 2015. Available at: <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq090.pdf>. Accessed March 6, 2018.
37. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
38. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1747-73.
39. Enriquez AD, Economy KE, Tedrow UB. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:961-7.
40. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008;31:538-41.
41. Thaman R, Curtis S, Faganello G, et al. Cardiac outcome of pregnancy in women with a pacemaker and women with untreated atrioventricular conduction block. *Europace* 2011;13:859-63.
42. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808-12.
43. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, et al. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995;76:675-8.
44. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3.
45. Matsubara S, Kuwata T, Mitsuhashi T. Adenosine for maternal supraventricular tachycardia and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:794-5.
46. Duan L, Ng A, Chen W, et al. Beta-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med* 2017;177:885-7.
47. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, et al. Betablocker use in pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study. *Drug Saf* 2018;41:415-27.
48. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 2013;62:375-81.
49. Van Zutphen AR, Werler MM, Browne MM, et al. Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 2014;123 Pt 1:309-17.
50. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;138:e20160731.
51. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. beta-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e001185.
52. Ersbøll AS, Hedegaard M, Søndergaard L, Ersbøll M, Johansen M. Treatment with oral betablockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG* 2014;121:618-26.
53. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
54. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
55. Satgé D, Sasco AJ, Col JY, Lemonnier PG, Hemet J, Robert E. Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol* 1997;11:539-41.
56. Pruyt SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:485-9.
57. Ryu RJ, Eyal S, Easterling TR, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol* 2016;56:581-9.
58. Högstedt S, Rane A. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:243-6.
59. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:138-45.
60. Bateman BT, Huybrechts KF, Maeda A, et al. Calcium channel blocker exposure in late pregnancy and the risk of neonatal seizures. *Obstet Gynecol* 2015;126:271-8.
61. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008;26:24-30.
62. Cleary-Goldman J, Salva CR, Infeld JJ, et al. Verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:132-5.
63. Byerly WG, Hartmann A, Foster DE, Tannenbaum AK. Verapamil in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 1991;20:552-4.
64. Klein V, Repke JT. Supraventricular tachycardia in pregnancy: cardioversion with verapamil. *Obstet Gynecol* 1984;63 Suppl:165-85.
65. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987;12:253-91.
66. Kates RE. Calcium antagonists. *Drugs* 1983;25:113-24.
67. Shen O, Entebi E, Yagel S. Congenital hypertrophic cardiomyopathy associated with in utero verapamil exposure. *Prenat Diagn* 1995;15:1088-9.
68. El-Sayed YY, Holbrook RH Jr., Gibson R, Chitkara U, Druzin ML, Baba D. Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison to nifedipine in a randomized trial. *J Matern Fetal Med* 1998;7:217-21.
69. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:408-12.
70. Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem. *Drugs* 1985;29:387-454.
71. Okada M, Inoue H, Nakamura Y, Kishimoto M, Suzuki T. Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med* 1985;312:992-3.
72. Soyka LF. Digoxin: placental transfer, effects on the fetus, and therapeutic use in the newborn. *Clin Perinatol* 1975;2:23-35.
73. Gonsler M, Stoll P, Kahle P. Clearance prediction and drug dosage in pregnancy. *Clin Drug Invest* 1995;9:197-205.
74. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol* 2008;84:248-53.
75. Graves SW, Valdes R Jr., Brown BA, Knight AB, Craig HR. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:748-51.
76. Saad AF, Monsivais L, Pacheco LD. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? *AJP Rep* 2016;6:e272-6.

77. Rogers MC, Willerson JT, Goldblatt A, Smith TW. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. *N Engl J Med* 1972;287:1010-3.
78. Villanova C, Muriago M, Nava F. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: pregnancy under flecainide treatment. *G Ital Cardiol* 1998;28:691-3.
79. Connaughton M, Jenkins BS. Successful use of flecainide to treat new onset maternal ventricular tachycardia in pregnancy. *Br Heart J* 1994;72:297.
80. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:158-64.
81. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* 2001;22:483-7.
82. Wren C, Hunter S. Maternal administration of flecainide to terminate and suppress fetal tachycardia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:249.
83. Kofinas AD, Simon NV, Sagel H, Lyttle E, Smith N, King K. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 630-1.
84. Sridharan S, Sullivan I, Tomek V, et al. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: comparison of two drug treatment protocols. *Heart Rhythm* 2016;13:1913-9.
85. Strizek B, Berg C, Gottschalk I, Herberg U, Geipel A, Gembruch U. High-dose flecainide is the most effective treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016;13:1283-8.
86. Capucci A, Boriani G. Propafenone in the treatment of cardiac arrhythmias. A risk-benefit appraisal. *Drug Saf* 1995;12:55-72.
87. Libardoni M, Piovani D, Busato E, Padriani R. Transfer of propafenone and 5-OH-propafenone to foetal plasma and maternal milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:527-8.
88. Santinelli V, Turco P, De Paola M, et al. Propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome at risk. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:681-5.
89. Brunozzi LT, Meniconi L, Chiocchi P, Liberati R, Zuanetti G, Latini R. Propafenone in the treatment of chronic ventricular arrhythmias in a pregnant patient. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:489-90.
90. Juneja MM, Ackerman WE, Kaczorowski DM, Sollo DG, Gunzenhauser LF. Continuous epidural lidocaine infusion in the parturient with paroxysmal ventricular tachycardia. *Anesthesiology* 1989;71:305-8.
91. Menon KP, Mahapatra RK. Paroxysmal ventricular tachycardia associated with Bell's palsy in a teenager at late pregnancy. *Angiology* 1984;35: 534-6.
92. Gregg AR, Tomich PG. Mexilitene use in pregnancy. *J Perinatol* 1988;8:33-5.
93. Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavosi A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:e18-21.
94. Allen NM, Page RL. Procainamide administration during pregnancy. *Clin Pharm* 1993;12:58-60.
95. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:136-56.
96. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004;24:397-9.
97. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001;24:116-30.
98. Pézard PG, Boussion F, Sentilhes L, et al. Fetal tachycardia: a role for amiodarone as first- or second-line therapy? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101:619-27.
99. Capone CA, Gebb J, Dar P, Shenoy RU. Favorable neurodevelopmental outcome in a hypothyroid neonate following intracordal amiodarone for cardioversion of refractory supraventricular tachycardia in a fetus. *J Neonatal Perinatal Med* 2014; 7: 305-9.
100. Grosso S, Berardi R, Cioni M, Morgese G. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest* 1998;21:699-702.
101. Mikovic Z, Karadzov N, Jovanovic I, et al. Developmental delay associated with normal thyroidal function and long-term amiodarone therapy during fetal and neonatal life. *Biomed Pharmacother* 2010;64:396-8.
102. Valensise H, Civitella C, Garzetti GG, Romanini C, et al. Amiodarone treatment in pregnancy for dilatative cardiomyopathy with ventricular malignant extrasystole and normal maternal and neonatal outcome. *Prenat Diagn* 1992;12:705-8.
103. Strunge P, Frandsen J, Andreasen F. Amiodarone during pregnancy. *Eur Heart J* 1988;9: 106-9.
104. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, et al. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation* 2000;101:2721-6.
105. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:613-22.
106. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
107. Pauli JM, Repke JT. Pitfalls with the New American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:141-52.
108. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014;129:1254-61.
109. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:2367-8.
110. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Sibai BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15: 1635-42.
111. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child: what is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000;2:419-36.
112. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.
113. Fischer JH, Sarto GE, Hardman J, et al. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:373-83.
114. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39:548-55.
115. van Vliet EO, Schuit E, Heida KY. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:93.
116. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Outpatient calcium-channel blockers and the risk of postpartum haemorrhage: a cohort study. *BJOG* 2013;120:1668-76.
117. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
118. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyl dopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther* 2010;5:361-3.
119. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e50-87.
120. Gudmundsson S, Gennser G, Marsal K. Effects of hydralazine on placental and renal circulation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:415-8.
121. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-60.
122. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smith DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride- a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:634-8.
123. Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2009;37:702-5.
124. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17-23.
125. Olesen C, de Vries CS, Thrane N. Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:153-7.
126. Bowen ME, Ray WA, Arbogast PG, Ding H, Cooper WO. Increasing exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:291. e1-5.
127. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.

128. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J* 2016;80:2221-6.
129. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1096-105.
130. Van Nimwegen D, Dyer DC. The action of vasopressors on isolated uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:1099-103.
131. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-9.
132. Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 2014;38:318-25.
133. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695-702.
134. Lameijer H, Kampman MA, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: a systematic review and case series. *Neth Heart J* 2015;23:249-57.
135. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105:480-4.
136. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2013;120:463-71.
137. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;10:1081-90.
138. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
139. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
140. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9 Suppl. S1-122.e1.
141. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract* 2014 Jun;27:243-52.
142. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41: 92-128.
143. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
144. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
145. Dilli D, Oğuz S, Dilmen U. A case of congenital warfarin syndrome due to maternal drug administration during the pregnancy. *Genet Couns* 2011;22:221-6.
146. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980;243:1549-51.
147. Kumar M, Bhasker SK, Singh R, Kohli N, Kumar R. Di Sala syndrome. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. bcr1220115291.
148. Elkayam U, Goland S. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1116-8.
149. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132-42.
150. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2681-91.
151. Knol HM, Schulting L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8:1876-9.
152. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
153. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.
154. Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation* 2015;132:1354-64.
155. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Clopidogrel treatment during pregnancy: a case report and a review of literature. *Intern Med* 2011;50:1769-73.
156. Tello-Montoliu A, Seecheran NA, Angiolillo DJ. Successful pregnancy and delivery on prasugrel treatment: considerations for the use of dual antiplatelet therapy during pregnancy in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:348-51.
157. Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:579-91.
158. Bassily-Marcus AM, Yuan C, Oropello J, Manasia A, Kohli-Seth R, Benjamin E. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management. *Pulm Med* 2012;2012:709407.
159. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1119-28.
160. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-65.
161. Tabarsi N, Levy R, Rychel V, et al. Pregnancy among women with pulmonary arterial hypertension: a changing landscape? *Int J Cardiol* 2014;177:490-1.
162. Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:168-73.
163. Horng M, Mohammad I, Smith ZR, Awdish RL, Cajigas HR. Inhaled iloprost for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) during pregnancy: a case report. *Pharmacotherapy* 2016;36:e142-7.
164. Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG* 2012;119: 752-61.
165. Goland S, Tsai F, Habib M, Janmohamed M, Goodwin TM, Elkayam U. Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology* 2010;115:205-8.
166. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995;123:117-22.
167. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003;80:498-501.
168. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309-14.

PALABRAS CLAVE medicaciones cardiovasculares, gestación, farmacocinética, embarazo

COMENTARIO EDITORIAL

Uso de medicación para las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo

Luz Teresa Cabral Gueyraud, MD, FACC,^a Gustavo Lorenzo Escalada Lesme, MD, FACC^b

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las causas más frecuentes de mortalidad materna durante el embarazo (1-2%) representando el 15,5% de las muertes en el mencionado grupo en países desarrollados como los Estados Unidos. Dan G. Halpern *et al.* (1), analizan y hacen una revisión exhaustiva de este tema, mirando las condiciones que conllevan a éstas cifras las cuales nos conducen a fenómenos basados en factores sociales como ser las mujeres en edad cada vez más avanzada que se embarazan, la creciente población de las mismas en edad reproductiva supervivientes a cardiopatías congénitas producto del desarrollo de terapéuticas cada vez más eficientes, así como el incremento de la carga de ECV en la población global, secundaria al aumento de factores de riesgos cardiovasculares (FRC) como la hipertensión arterial (HTA), obesidad, dislipemias y sedentarismo, reflejo de un estilo de vida acelerado de tiempos modernos (1-2).

La exposición tan clara de la intrincada fisiología adaptativa ante el embarazo que tiene la mujer sin patología alguna en el sistema cardiovascular que Sanghavi M. *et al.* ya lo habían publicado, pero que en este artículo descubriremos como las mismas generan condiciones fisiopatológicas que dificultan la adaptación fisiológica magnificando los mecanismos cardiovasculares fisiopatológicos pre-existentes o incipientes llevando a desarrollar ECV que ponen en riesgo la salud de la madre y el niño (3-4).

Es importante resaltar las alteraciones de la acción de ciertos fármacos producto de la condición fisiológica del embarazo, que se refleja en el cambio de la farmacodinamia y farmacocinética, provocando la necesidad de adecuación, así como una limitación en el uso de dichos productos debido a los efectos tóxicos/teratogénicos potenciales sobre el feto condicionando las estrategias terapéuticas convencionales.

El artículo resalta los condicionamientos que existen en la realización de estudios farmacológicos controlados

en este grupo de pacientes siendo esta una situación que no favorecen a la generación de evidencias contundentes para el uso de fármacos para el manejo de las ECV durante el embarazo.

Comentan y explican como la FDA en el 2015 genera un sistema de etiquetado narrativo obligatorio para los fármacos que hacen hincapié a lo ya descrito, es decir a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de las drogas y su potencial toxicidad secundaria (1-5-6-7-8-18-19-20).

Es por dichas razones que el abordaje farmacológico de las ECV durante el embarazo toma un matiz especial, al conjugar los cambios fisiológicos, las evidencias en el manejo clínico, y en especial la evaluación minuciosa de las terapéuticas farmacológicas, así como la experiencia profesional integradas a un trabajo en equipo que es crucial para el éxito.

Un claro ejemplo de lo mencionado, se observa en la exposición del tratamiento de las arritmias durante el embarazo, en donde se propone la participación de un electrofisiólogo experto a ser posible, para la elección terapéutica ideal ya sea farmacológica o las cardioversiones eléctricas que tienen una alta tasa de efectividad cuando las condiciones hemodinámicas lo requieran, siendo las mismas seguras para el feto.

En el uso de los medicamentos antiarrítmicos que poseen en su gran mayoría, afectaciones maternas y fetales, nos muestran toda la gama con sus diferentes grados de indicaciones y contraindicaciones, como por ejemplo la adenosina, bloqueadores beta (BB), o el verapamilo etc., sugiriendo al sotalol o flecainida que podrían ser considerados en mujeres sin anomalías estructurales cardíacas, pero que la amiodarona casi nunca debería ser utilizado y que la digoxina, es una terapia de primera línea opcional para el control del ritmo en condiciones ideales de uso (9-12).

Otras patologías que resaltan, es la hipertensión arterial (HTA) la cual complica del 5 al 10% los embarazos y

^aEncargada de la Dirección de Cardiología del Hospital Nacional de Itaugua-Paraguay. Staff del Servicio de Cardiooncología del Instituto Nacional del cáncer "Prof. Manuel Riveros", Paraguay. Presidente de la Sociedad Paraguaya de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; ^bJefe de Servicio de Cardiología Clínica del Hospital Nacional de Itaugua-Paraguay. Staff del Servicio de Cardiooncología del Instituto Nacional del cáncer "Prof. Manuel Riveros", Paraguay. Secretario Científico de la Sociedad Paraguaya de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

está relacionada a complicaciones obstétricas y fetales. En estas circunstancias la premura en intervenir y acompañar la medicación con un plan de cuidados combinados determinará el éxito, ya desde el planear el embarazo considerando que la HTA crónica es un factor negativo para complicaciones; Seely EW *et al.* ya habían mencionado que el uso de antihipertensivos solamente no ha demostrado reducir el riesgo de la preeclampsia (13) o potenciales afectaciones al feto (14-15).

En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología se propuso que los agentes antihipertensivos de primera línea de elección para la HTA crónicas y la hipertensión gestacional incluyen labetalol oral, nifedipina y metildopa (1). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), inhibidores directos de la renina, están contraindicados en el embarazo, y deben ser suspendidos en el período previo a la concepción, a raíz de múltiples efectos secundarios y efectos teratogénicos y complicaciones que derivarían en muerte fetal.

La espirolactona y la eplerenona están contraindicados debido a sus efectos antiandrogénicos sobre el feto masculino en el primer trimestre y la evidencia de teratogénesis en un modelo de estudios con ratas (14).

Sin dudas, el manejo de las miocardiopatías y la insuficiencia cardíaca (IC) en el embarazo ponen a prueba la pericia del cardiólogo, ya sea en patologías pre-existentes, donde las limitaciones del tratamiento convencional se ven restringidas desde el punto de vista farmacológico (2, 16-17) o ante el inicio de los síntomas de insuficiencia cardíaca que ameriten el diagnóstico precoz como en las miocardiopatías peri-parto, en este tópico deberíamos investigar la presencia de FRCV, presencia de ECV (18) así como aspectos obstétricos que se vuelve crucial para dicho fin. El manejo farmacológico con IECA, BRA, inhibidores directos de renina, antagonistas de la aldosterona e ivabradina están contraindicados y deben ser suspendidos antes del embarazo o al constatarse que la mujer está embarazada (1, 16). β_1 bloqueadores selectivos, tales como el succinato de metoprolol, se puede utilizar para evitar la interferencia con la relajación uterina mediada por los β_2 y la vasodilatación periférica.

El artículo propone, además, una estrategia, el de intentar un período de prueba de varios meses sin los agentes contraindicados antes del embarazo asegurándonos de que no exista un deterioro de la clase funcional en forma progresiva, o en la función del ventrículo izquierdo.

Para el uso de diuréticos sugieren en el caso de la IC avanzada a la furosemida, bumetanida y la hidroclorotiazida sin olvidar el riesgo de la disminución de la perfusión placentaria y el desequilibrio electrolítico en el feto como posibles complicaciones; para la reducción de la poscarga, la hidralazina más nitratos son la indicación. La digoxina continúa vigente como opción también (2).

Otra patología revisada es la Cardiopatía Isquémica (CI) que aparece frecuentemente en el tercer trimestre del embarazo siendo la disección de la arteria coronaria la presentación más habitual, también se ve por espasmos coronarios, o menos frecuentemente las secundarias a patologías como el Kawasaki (18). El artículo propone que el tratamiento para estas patologías debería ser el de tipo intervencionista por sobre el farmacológico.

La carga aterosclerótica en la población general nos obliga al uso de las estatinas para la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) y presentan datos de un estudio prospectivo demostrando que inducen al parto prematuro, por lo mencionado ellas están contraindicadas prudentemente en el embarazo y su uso debe interrumpirse si existe intención de embarazo (19).

Otros fármacos a ser utilizados en la CI y el embarazo son los antiagregantes donde la aspirina a dosis baja que no presenta eventualidad alguna salvo su administración a altas dosis donde presentan complicaciones de carácter hematológico y al cierre prematuro del conducto arterioso. El Clopidogrel tiene una muy limitada evidencia de seguridad en el feto por lo que su uso es desaconsejado en esta situación (2, 25-26).

Un tópico tratado muy interesante por las dificultades propias, es la terapia de anticoagulación durante el embarazo, con indicación para la prevención o tratamiento del tromboembolismo venoso, trombofilia hereditaria, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, y válvulas cardíacas mecánicas. Se expone ampliamente a los anticoagulantes inhibidores de la Vitamina K (AVK) y las malformaciones y complicaciones que ella produce, siendo el primer trimestre de gestación el período más sensible a los efectos indeseables de dichos fármacos en donde en el caso por ejemplo de mujeres embarazadas portadoras de válvulas mecánicas cardíacas la utilización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se muestra como una opción obligada, considerando el riesgo de posibles trombosis durante la transición entre los dos tipos de anticoagulantes así como otras posibles complicaciones (20-22, 25-26).

En esta publicación hacen mención la estratificación de riesgo de la Organización Mundial de la Salud (WHO) en grupos de riesgo, en donde la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) tienen un peso gravitante.

Mencionan el consenso publicado en el 2015 por el Pulmonary Vascular Research Institute sobre el embarazo y la Hipertensión Pulmonar (27). Estas recomendaciones incluyeron el uso de prostaglandinas parenterales el epoprostenol que ha sido el más ampliamente estudiado (27-28). Así como las Prostaglandinas inhaladas, como el iloprost y la fosfodiesterasa 5 (sildenafil o tadalafil). Por último, los bloqueadores de los receptores de endotelina el bosentan, ambrisentan, macitentan (2-27).

En conclusión, el artículo que comentamos (1) expone una revisión muy amplia sobre el tratamiento de las

ECV en el embarazo como causa de muerte maternas no obstétricas y su tratamiento, con un enfoque reflexivo, logrando abarcar todos los aspectos de este capítulo, teniendo en cuenta que la información sobre los efectos de las drogas sobre el feto y la madre están muy limita-

dos; por tanto la evidencia, la experiencia y especialmente el “trabajo en equipo” contextualizados a la realidad de cada paciente proponen como la manera más eficiente y eficaz para el tratamiento de las ECV en las embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dan G. Halpern, MD, Catherine R. Weinberg, MD, Rebecca Pinnelas, MD, et al. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy, JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457-76
- Regit-Azgrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
- Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000712.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8.
- Laura E. Riley, MD, Alison G. Cahill, MD, MSCI, Richard Beigi, MD, MSc et al. Improving Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy and Lactation: Workshop Summary. *Am J Perinatol*. 2017 Jul; 34(8): 826-832
- Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May; 20(3):209-14. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
- Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 2017; 62:308-16.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
- Enriquez AD, Economy KE, Tedrow UB. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:961-7.
- Saad AF, Monsivais L, Pacheco LD. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? *AJP Rep* 2016;6:e272-6.
- Rogers MC, Willerson JT, Goldblatt A, Smith TW. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. *N Engl J Med* 1972;287:1010-3.
- Duan L, Ng A, Chen W, et al. Beta-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med* 2017;177:885-7.
- Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014;129:1254-61.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
- Olesen C, de Vries CS, Thrane N. Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:153-7.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
- Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Betablockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J* 2016; 80:2221-6.
- Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695-702.
- Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2013;120:463-71.
- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41: 92-128.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
- Kumar M, Bhasker SK, Singh R, Kohli N, Kumar R. Di Sala syndrome. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. bcr1220115291.
- van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132-42.
- Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:2681-91.
- Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation* 2015;132:1354-64.
- Tello-Montoliu A, Seecheran NA, Angiolillo DJ. Successful pregnancy and delivery on prasugrel treatment: considerations for the use of dual antiplatelet therapy during pregnancy in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:348-51.
- Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-65.
- Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG* 2012;119: 752-61.