

# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

OCTUBRE 2019  
NÚMERO 9

## EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

### PRESENTE Y FUTURO

- 1 Intervención aguda en el ictus: el papel de los cardiólogos intervencionistas  
Christopher J. White
- **COMENTARIO EDITORIAL** Acceso a la trombectomía mecánica en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: rol del cardiólogo intervencionista  
Maria Bres Bullrich, Rodrigo Bagur y Luciano A. Sposato
- 9 Infarto de miocardio de tipo 2  
Yader Sandoval y Allan S. Jaffe
- **COMENTARIO EDITORIAL** Infarto de miocardio tipo 2  
Ana María Salvati

### INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 26 Resultados clínicos en la insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa y limitaciones de las guías actuales  
Li-Tan Yang, Hector I. Michelena *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** Insuficiencia aórtica crónica asintomática, ¿debemos o podemos adelantar el tiempo quirúrgico?  
Sergio Juan Baratta y Alejandro Hita

### PRESENTE Y FUTURO

- 43 Estructura y función de la aurícula izquierda y disfunción ventricular izquierda diastólica  
Liza Thomas, Thomas H. Marwick *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** La aurícula izquierda no siempre recibe toda la atención que requiere  
José M. Montero Cabezas y Victoria Delgado

### NÚMERO DEDICADO A UN TEMA ESPECIAL: PROMOCIÓN DE LA SALUD CARDIOVASCULAR

- 65 Promoción de la salud infantil en comunidades desfavorecidas. El ensayo FAMILIA  
Rodrigo Fernández-Jiménez, Risa Jaslow *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** Prevención primordial cardiovascular: la inteligencia resuelve problemas, la sabiduría los evita  
Gloria Santos-Beneit y Borja Ibanez

### INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 81 Asociación de la enfermedad cardiovascular con la enfermedad respiratoria  
Paul Carter y Jakub Lagan *et al.*
- **COMENTARIO EDITORIAL** Afectación cardiovascular en las enfermedades respiratorias: más allá del Cor Pulmonale  
Josep Guindo Soldevila y Antoni Martínez Rubio



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.



# 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

MEDICINA CARDIOVASCULAR Y SOCIEDAD

# Intervención aguda en el ictus: el papel de los cardiólogos intervencionistas



Christopher J. White, MD

En los últimos años se ha producido un cambio de paradigma en la asistencia aguda del ictus como consecuencia de una serie de ensayos controlados y aleatorizados que han demostrado que una reperfusión realizada en el momento oportuno mediante una trombectomía mecánica (TM) proporciona unos resultados mejores que los de la trombólisis intravenosa en los pacientes con una oclusión de vaso grande (OVG). Este avance crucial en el tratamiento del ictus aporta una mejora trascendental en el restablecimiento funcional en los pacientes con ictus grave que, sin ello, requerirían una cantidad desproporcionada de recursos asistenciales como consecuencia de su discapacidad además de un aumento de la mortalidad.

Estos estudios reafirman el principio de que el “tiempo es cerebro” y de que una reperfusión más precoz proporciona un resultado significativamente mejor en los pacientes con ictus por OVG. El proceso de selección de “el paciente apropiado para el tratamiento apropiado y en el momento apropiado” continúa evolucionando con las técnicas de diagnóstico por la imagen que evalúan el tejido cerebral viable residual (penumbra) y una selección más exacta de los pacientes que no se basa ya tan solo en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, lo cual lleva a ampliar el número de pacientes que son candidatos a un tratamiento de reperfusión.

En los Estados Unidos, aproximadamente un 10% de los 675.000 primeros ictus isquémicos tienen una OVG y son posibles candidatos a una intervención urgente. Reducir al mínimo el tiempo transcurrido hasta la reperfusión es crucial para optimizar los resultados en cuanto a calidad de vida. Cada 10 min de retraso en la asistencia reducen el periodo de vida del paciente sin discapacidad en alrededor de 40 días y reducen el beneficio monetario neto de la TM en aproximadamente \$10.000 (1).

El hecho de que actualmente no podamos proporcionar una intervención para el ictus en un periodo de tiempo adecuado a los pacientes que sufren este trastorno fuera de los grandes centros metropolitanos nos trae a la mente un principio planteado por el Premio Nobel Amartya Sen en *Poverty and Famines: An Essay on Entitlement and Deprivation* (Pobreza y hambrunas: un ensayo sobre el derecho y la privación), en donde explica que, al examinar la inanición y las hambrunas, no solo importa el aporte de alimentos, sino que también la capacidad de las personas de obtenerlos (lo que él denomina derecho) constituye un factor bien definido y de igual importancia como causa del hambre. La comunidad de la neurociencia argumenta que no faltan especialistas neurointervencionistas (NI) para tratar el volumen anual de OVG causantes de ictus. Lo que falta reconocer es la mala distribución geográfica de esos especialistas, que se concentran predominantemente en los centros médicos académicos de las ciudades (2). En los Estados Unidos, tan solo un 50% de la población tiene acceso en un tiempo  $\leq 1$  h, mediante transporte terrestre, a un centro integral de ictus (CII) con capacidad para tratar el ictus con TM. En California, en 2015, tan solo un 39% de los pacientes con ictus agudos estuvieron a menos de 1 h de hospitales que realizaran 10 intervenciones del ictus o más al año (3). Aun en el supuesto poco realista de que se añadieran 20 CII de ubicación óptima en cada estado, una tercera parte de los pacientes con ictus continuarían sin estar a menos de 1 h de la asistencia en transporte terrestre.

Hay varias opciones para mejorar el acceso a la intervención inmediata para los pacientes con ictus. La primera de ellas, respaldada por la comunidad NI, es el “modelo *hub-and-spoke*” (modelo radial respecto a centro de referencia). Se sugiere establecer un sistema nacional de cribado para trasladar rápidamente a los pacientes con ictus

Del Department of Cardiology, Ochsner Clinical School, Ochsner Medical Center New Orleans, Nueva Orleans, Louisiana, Estados Unidos

El Dr. White ha declarado que no tiene relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 7 de noviembre de 2018; original revisado recibido el 17 de diciembre de 2018, aceptado el 17 de diciembre de 2018.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

- CI** = cardiólogo intervencionista
- CII** = centros integrales de ictus
- IAMCEST** = infarto de miocardio con elevación del segmento ST
- NI** = neurointervención/neurointervencionista
- OVG** = oclusión de vaso grande
- TM** = trombectomía mecánica

a CII muy especializados. Sin embargo, la evidencia existente indica que, incluso con un modelo *hub-and-spoke* bien desarrollado, ésta no es la mejor opción existente para la reperfusión del ictus agudo. Un centro regional de referencia del ictus europeo inició una TM en 295 de 324 pacientes (91,0%) ingresados directamente en el hospital de referencia, pero solo inició la TM en 63 de 91 pacientes (69,2%) que fueron trasladados a él ( $p < 0,001$ ) (4). Una

cuarta parte de los pacientes (24,2%) trasladados para una TM dejaron de ser aptos para el tratamiento de TM durante el traslado. La probabilidad de un buen resultado clínico aumentó al cuádruple en los pacientes trasladados que fueron tratados con TM, en comparación con los que dejaron de ser aptos para ello durante el traslado. La probabilidad de que un paciente trasladado fuera tratado realmente con TM se reducía en un 2,5% por cada minuto de tiempo de traslado. Los autores llegaron a la conclusión de que la intervención para el ictus debía realizarse en el primer contacto siempre que fuera posible.

Una segunda propuesta sería la de ampliar los programas actuales de formación en NI y proporcionar a los neurólogos clínicos que no realizan intervenciones invasivas una capacitación intervencionista en su lugar de trabajo, con objeto de prestar servicio a las comunidades no urbanas (5). La capacitación de un mayor número de NI no parece una solución práctica puesto que el volumen de intervenciones intracraneales electivas durante el día en las comunidades no urbanas simplemente no proporciona un número de casos suficiente para justificar el número adicional de NI necesarios para tratar los ictus agudos o mantener su competencia. La dificultad de formar a un neurólogo clínico que no realiza intervenciones invasivas para que pueda realizar intervenciones en el ictus es considerable, por no decir poco realista. Además, es dudoso que haya un número suficiente de neurólogos de este tipo que puedan ser capacitados, dado el bajo número de neurólogos clínicos dedicados al ictus fuera de los centros médicos académicos.

Una tercera opción sería la de aprovechar los cardiólogos intervencionistas (CI) actualmente existentes que

realizan su labor en hospitales locales y están capacitados para la implantación de *stents* en la arteria carótida, junto con neurólogos, para realizar un tratamiento de reperfusión en poco tiempo, en el primer contacto médico, de manera similar a la estrategia que ha resultado exitosa para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). En una evaluación multidisciplinaria de las necesidades existentes para la intervención en el ictus, los representantes de las partes interesadas de neurología, cardiología, medicina vascular, radiología y neurocirugía llegaron a la siguiente conclusión: “Sugerimos tomar lo aprendido en el tratamiento del IAMCEST y aplicarlo a los “infartos cerebrales” utilizando un abordaje multidisciplinario” (6) (tabla 1). En los Estados Unidos y en Europa, los esfuerzos realizados para reducir el tiempo transcurrido hasta el tratamiento del IAMCEST han conducido a una expansión de los centros de ICP primaria, en vez de un modelo radial *hub-and-spoke* de traslado a centros médicos urbanos, sin que con ello haya habido una pérdida de calidad.

¿Son capaces los CI experimentados de alcanzar unos resultados en el ictus similares a los de nuestros colegas NI? Nosotros comparamos los resultados de un CI con los de un NI en 124 pacientes con ictus agudo consecutivos que fueron tratados con una TM entre 2006 y 2012 (7). Se estableció una rotación del equipo intervencionista de guardia (CI o bien NI) para responsabilizarse de los avisos por ictus. El CI disponía de una amplia experiencia en la implantación de *stents* carotídeos y formaba un equipo con un neurólogo que no realizaba tratamientos invasivos en el ictus y que se encargaba de las decisiones previas y posteriores al tratamiento. Los CI trataron a 58 de 124 pacientes (47%), y los NI trataron a 66 de 124 pacientes (53%). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a edad, puntuación de la *National Institute of Health Stroke Scale* en la situación inicial, mortalidad intrahospitalaria a 30 días, o buen resultado clínico (puntuación de Rankin modificada  $\leq 2$ ) a los 90 días.

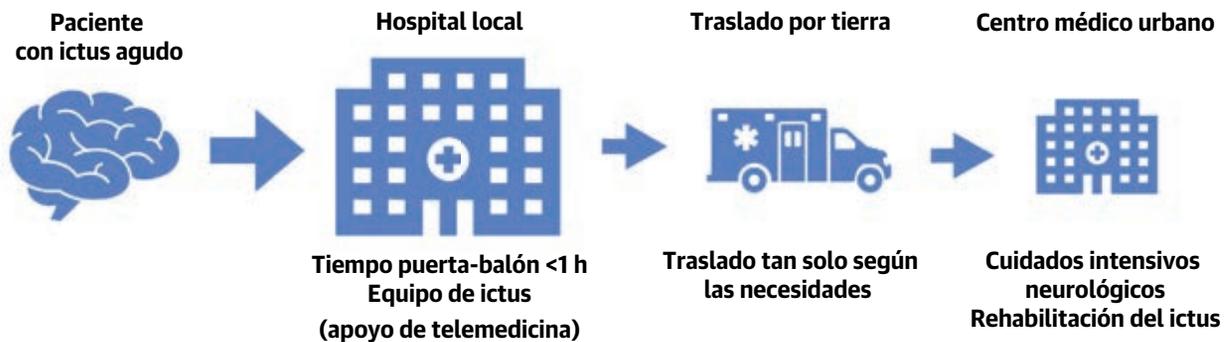
Los CI de 3 centros europeos sin servicios de NI trataron a 84 pacientes con ictus agudo consecutivos (puntuación de la *National Institute of Health Stroke Scale*  $\geq 6$ ) con TM en colaboración con neurólogos que no realizaban intervenciones invasivas (8). Se alcanzó un éxito angiográfico en un 74% de los pacientes. Se obtuvo un buen resultado neurológico (puntuación de Rankin modificada  $\leq 2$  a los 90 días) en un 42% (35 de 84) de los pacientes y 24 pacientes (29%) fueron dados de alta para traslado directo a su domicilio. En los pacientes tratados en un plazo de 3 h tras el inicio del ictus, se obtuvo un buen resultado en un 54% de los casos, en comparación con los pacientes tratados después de más de 3 h en los que se obtuvo un buen resultado tan solo en un 31% ( $p = 0,031$ ). Estas intervenciones en el ictus agudo realizadas por un

**TABLA 1 Competencias necesarias para tratar a los pacientes con ictus**

Competencias cognitivas (neurólogo de ictus)	La base de conocimientos necesarios para la asistencia del ictus, incluidos los de la evolución natural y la fisiopatología del ictus, los métodos diagnósticos y las alternativas existentes para el tratamiento
Competencias técnicas (CI, NI, CV, MV)	Competencia en la realización de la angiografía diagnóstica cerebrovascular y la intervención
Competencias clínicas (neurólogo de ictus, CIN)	El tratamiento activo de los pacientes con ictus, incluidas las complicaciones, interpretación de las pruebas diagnósticas, capacidad de decidir el ingreso hospitalario y capacidad de evaluar la relación riesgo/beneficio de las opciones terapéuticas.

CI = cardiología intervencionista; CIN = cuidados intensivos neurológicos (neurología, anestesia y cuidados intensivos); NI = neurointervencionista (neurorradiología, neurocirugía y neurología intervencionista); MV = medicina vascular; CV = cirugía vascular.

**FIGURA 1** Modelo propuesto para la asistencia del ictus en hospitales locales



El paciente con ictus acude a un hospital local y es evaluado por el equipo de ictus (la parte neurológica podría proporcionarse a través de telemedicina desde el centro médico urbano si no se dispone de ello localmente). Si está indicada una trombectomía mecánica neovascular, esta la realiza dentro de las normas de tiempo puerta-balón establecidas en las guías un médico intervencionista (de cardiología, cirugía vascular o radiología intervencionista) con capacidad de implantar *stents* carotídeos. Tras la intervención de revascularización urgente, los pacientes que necesitan asistencia terciaria pueden ser trasladados al centro médico urbano.

CI alcanzaron unos resultados comparables a los de los centros de NI, lo cual sugiere que allí donde no se disponga de servicios locales de NI, la revascularización de urgencia realizada por un CI, en colaboración con un neurólogo, es una opción atractiva. Dos estudios recientes de hospitales sin equipos de NI, 1 de Estados Unidos y 1 de Alemania, aportan nuevos datos al conjunto de evidencias que indican que los CI capaces de implantar *stents* carotídeos pueden alcanzar excelentes resultados en la intervención por un ictus agudo en colaboración con neurólogos que no realizan intervenciones invasivas (9, 10).

El debate a plantear no es el de si los CI deben competir con los NI experimentados de centros médicos urbanos, sino el de si la reperusión en un periodo de tiempo adecuado para los pacientes con ictus puede ampliarse a comunidades que no disponen de un acceso rápido ( $\leq 1$  h) a la asistencia prestada por los NI. Dada la falta de neurólogos muy especializados en ictus fuera de los centros médicos académicos, la cuestión es ¿cómo podemos crear equipos eficaces en hospitales locales? (figura 1). La respuesta está en la tecnología de control a distancia y en la telemedicina. La evaluación inicial, el diagnóstico y la selección de los pacientes se realizan actualmente a distancia. Esta colaboración a distancia permitiría al CI local realizar una intervención de manera rápida y trasladar luego al paciente con ictus revascularizado para el tratamiento posterior y la rehabilitación en los que la influencia del tiempo es menor.

Aun reconociendo que hay unos requisitos específicos para la acreditación en las intervenciones de distintos territorios vasculares (es decir, coronaria, carotídea y extremidad inferior), una vez alcanzada la competencia en ese territorio, no debiera haber requisitos específicos para cada intervención. Cuando ya se dispone de la com-

petencia para realizar intervenciones cerebrovasculares, que requiere una capacidad demostrada de: 1) acceso vascular arterial; 2) paso por el cayado aórtico; y 3) canulación selectiva de la arteria carótida interna, el hecho de que se trate de una implantación de un *stent* carotídeo o de una TM de una OVG no debiera ser un obstáculo.

Hay datos claros que indican que los resultados clínicos en los pacientes con ictus agudo tratados por un equipo formado por un neurólogo y un CI con capacidad de implantar *stents* carotídeos no son inferiores a los de la asistencia prestada por NI en centros médicos urbanos. De manera similar a lo ocurrido con el éxito de la expansión de la asistencia local en el IAMCEST, la comunidad de CI tiene capacidad de satisfacer la demanda creciente de reperusión del ictus agudo en hospitales locales. De manera muy parecida a la del enfoque del “heart team” para las valvulopatías y cardiopatías estructurales complejas, la colaboración en “stroke teams” multidisciplinarios formados por neurólogos y CI puede ampliar la realización de una reperusión en un tiempo adecuado para los pacientes con ictus agudos a comunidades que no tienen acceso a especialistas en NI. Las batallas por territorios van en contra de la buena asistencia de los pacientes. Debemos avanzar en la extensión de la asistencia urgente del ictus a las comunidades desatendidas que la necesitan.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Prof. Christopher J. White, Department of Cardiology, Ochsner Clinical School, Ochsner Medical Center New Orleans, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana 70121. Correo electrónico: cwhite@ochsner.org. Twitter: @Stent4U.

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kunz W, Almekhlafi M, Menon B, et al. Lifetime quality of life and cost consequences of treatment delays in endovascular thrombectomy for stroke based on HERMES data (abstr). *J Neurointerv Surg* 2018;10:A1.
2. Adeoye O, Albright KC, Carr BG, et al. Geographic access to acute stroke care in the United States. *Stroke* 2014;45:3019-24.
3. Choi JC, Hsia RY, Kim AS. Regional availability of mechanical embolectomy for acute ischemic stroke in California, 2009 to 2010. *Stroke* 2015;46:762.
4. Nikoubashman O, Pauli F, Schurmann K, et al. Transfer of stroke patients impairs eligibility for endovascular stroke treatment. *J Neuroradiol* 2018;45:49-53.
5. Grotta JC, Lyden P, Brott T. Rethinking training and distribution of vascular neurology interventionists in the era of thrombectomy. *Stroke* 2017;48:2313-7.
6. White CJ, Cates CU, Cowley MJ, et al. Interventional stroke therapy: current state of the art and needs assessment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:471-6.
7. Htyle N, Parto P, Ragbir S, et al. Predictors of outcomes following catheter-based therapy for acute stroke. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:1043-50.
8. Widimsky P, Asil T, Abelson M, et al. Direct catheter-based thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:487-8.
9. Guidera S, Boland D, McGarvey J, et al. TCT-210.3 Year experience with cath lab based acute stroke rescue program in a community hospital (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2018;72 Suppl 13:B88.
10. Hornung M, Bertog S, Gafoor S, et al. Technical success of acute stroke interventions performed by cardiologists: single center experience (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2018;72 Suppl 13:B89.

---

**PALABRAS CLAVE** intervención endovascular, trombectomía mecánica, reperusión

## COMENTARIO EDITORIAL

# Acceso a la trombectomía mecánica en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: rol del cardiólogo intervencionista

Maria Bres Bullrich, MD,<sup>a</sup> Rodrigo Bagur, MD, PhD,<sup>b,c</sup> Luciano A. Sposato MD, MBA, FRCPC<sup>a,c,d,e,f</sup>

Hace 25 años la trombolisis intravenosa revolucionó el tratamiento del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo, demostrando reducción de la discapacidad a corto y largo plazo (1). La ventana terapéutica, que inicialmente era de 3 horas, se extendió años más tarde a 4.5 horas (2). Dos décadas más tarde, la trombectomía mecánica (TM) revolucionó por segunda vez el tratamiento del ACV isquémico agudo. En el año 2015, cinco estudios aleatorizados demostraron la eficacia y seguridad de la TM para el tratamiento del ACV isquémico en pacientes con oclusión de grandes vasos (OGV)(3-7). En términos concretos, la TM ha mostrado una reducción absoluta del riesgo de discapacidad (escala Rankin modificada >2) a 90 días que varía entre el 14%(6) y 36% (8). El número necesario a tratar para reducir al menos un punto en la escala Rankin modificada a los 90 días de la TM es 2.6 (9). Este beneficio es mayor con la utilización de trombolisis intravenosa de manera conjunta que cuando la TM se realiza sin trombolisis intravenosa (3,9). Un metanálisis reciente sugiere que la TM también se asocia a una reducción del riesgo absoluto de muerte en los primeros 90 días luego del ACV isquémico del 3.7% (15.0% vs. 18.7% en pacientes sin TM) (10). Sin embargo, un metanálisis previo no mostró cambios en el riesgo de muerte ni de hemorragia intracraneal (9). En una secuencia similar a lo ocurrido con la trombolisis intravenosa, la ventana terapéutica para la TM se extendió gradualmente desde 6 horas hasta 24 horas después del inicio de los síntomas del ACV en pacientes cuidadosamente seleccionados (8,11).

En su artículo, publicado en este número de *JACC en Español*, Christopher White plantea el problema de la escasa accesibilidad actual a la TM en los Estados Unidos (12). White sostiene que, en los Estados Unidos, aproximadamente el 10% de los 675000 pacientes que anualmente sufren un ACV isquémico tienen OGV y serían candidatos a una TM. El gran desafío es que, en la situación actual, una gran proporción de pacientes no tiene acceso a esta intervención. Haciendo un análisis de la oferta y demanda de TM, White argumenta que el inconveniente no es el número de neurointervencionistas, sino su pobre distribución geográfica, con alta concentración en centros académicos urbanos y baja densidad de especialistas en centros más periféricos. White postula que aún creando 20 centros regionales de ACV en diversos estados, un tercio de la población del país quedaría sin acceso a la TM. Por lo tanto, el gran reto actual es lograr que la TM sea más accesible para la mayoría de la población, manteniendo la eficacia y seguridad observada en estudios aleatorizados. Para ello, es indispensable que los pacientes accedan al tratamiento en el menor tiempo posible, dado que la duración de la ventana en la cual se logra la reperusión cerebral mediante la TM es clave para obtener los mejores resultados. También es fundamental que el equipo tratante tenga un alto nivel de entrenamiento.

White ofrece potenciales soluciones (12). La primera opción, avalada por la mayoría de los neurointervencionistas, es crear un sistema nacional de cribado para el traslado de pacientes desde centros de menor complejidad a otros en los cuales la TM es ofrecida con una dispo-

<sup>a</sup>Stroke Fellow, Department of Clinical Neurological Sciences, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, ON, Canada; <sup>b</sup>Associate Professor, Department of Medicine, Division of Cardiology, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, ON, Canada; <sup>c</sup>Associate Professor, Department of Epidemiology & Biostatistics, Western University, London, ON, Canada; <sup>d</sup>Associate Professor, Department of Epidemiology & Biostatistics, Western University, London, ON, Canada; <sup>e</sup>Director, Heart & Brain Lab, Western University, London, ON, Canada; <sup>f</sup>Associate Scientist, Robarts Research Institute, Western University, London, ON, Canada; <sup>g</sup>Associate Professor, Department of Anatomy & Cell Biology, Western University, London, ON, Canada

nibilidad 24/7/365. En Europa y en Norte América existen centros regionales para el tratamiento del ACV isquémico agudo, a los cuales los pacientes son derivados desde hospitales periféricos cuando se los identifica como potenciales candidatos para una TM. El problema es que las posibilidades de recibir una TM se diluyen durante el tiempo en el que el traslado es realizado. En un estudio basado en una cohorte hospitalaria del Hospital Universitario de Achen, Alemania, que cita White, solo un cuarto de los pacientes transferidos para una TM terminó recibéndola efectivamente debido al deterioro de su situación clínica y neurológica, y cambios en su elegibilidad durante el traslado (13). En este estudio, las probabilidades de recibir una TM disminuyeron un 2.5% por cada minuto transcurrido durante el traslado. Los pacientes que recibieron TM tuvieron 4 veces más probabilidad de lograr una buena recuperación clínica que quienes perdieron la oportunidad de ser tratados por demoras en el traslado. En un metanálisis de 5 estudios aleatorizados de TM, por cada hora de demora en la reperfusión, se observó una disminución del 19% en la probabilidad de lograr independencia funcional a los 90 días (14). Las demoras en el inicio de la TM incurridas durante el traslado y el consecuente retraso en el logro de la reperfusión también impactan en los resultados de los pacientes que finalmente reciben la TM. Queda claro entonces que el mejor recurso para evitar demoras relacionadas con el traslado de pacientes y en el inicio de la TM es precisamente evitar el traslado. El consenso general es que para lograr este objetivo hacen falta más médicos especializados en TM (12) y mejor distribuidos.

La segunda opción que plantea White para mejorar el acceso a la TM es entrenar a más neurointervencionistas. En una muestra de un 5% representativo del total de beneficiarios de Medicare en los Estados Unidos entre 2009 y 2015, las TM fueron realizadas por neuroradiólogos, neurólogos y neurocirujanos en el 61.4%, 19.8% y 16.4% de los casos, respectivamente (15). Esto demuestra que, en la actualidad, en los Estados Unidos la TM está dominada por especialistas en el ámbito de las neurociencias. En los Estados Unidos, cada año se entrenan 100 nuevos neurointervencionistas, quienes se suman al conjunto de 1200 intervencionistas existentes desde 2016 (16). A su vez, unos 80 neurólogos vasculares se incorporan cada año a los 1500 existentes en 2016 (16). El gran escollo que vislumbra White es que dado el relativamente bajo volumen de procedimientos en los que se necesita la participación de un neurointervencionista, la capacitación de más de estos profesionales no se justifica porque estarán desocupados la mayor parte del tiempo.

La tercera alternativa que sugiere White es entrenar a cardiólogos especializados en terapias basadas en catéteres para ampliar la oferta de TM, algo que en los últimos años cardiólogos de Norte América y Europa han impul-

sado activamente (12,17,18). Esta iniciativa tiene sentido, dado que el número de cardiólogos duplica el de neurólogos en los Estados Unidos (17). Como sostiene White, la historia y la evolución del manejo de síndromes coronarios agudos ha dejado grandes enseñanzas de las cuales el mundo de las neurociencias podría beneficiarse. De hecho, la estrategia en Norte América y Europa ha sido crear centros con disponibilidad de terapias basadas en catéteres en lugar de redistribuir pacientes regionalmente mediante sistemas de cribado. Los propulsores de esta idea sugieren que los cardiólogos necesitarían un entrenamiento corto de unos pocos meses en la toma de decisiones y el análisis de las imágenes de los vasos cerebrales para poder trabajar en equipo con neurólogos. Esta estrategia ofrece la ventaja de que los cardiólogos ya están disponibles en una base 24/7/365 para el tratamiento de síndromes coronarios agudos, están familiarizados con la anatomía proximal de los grandes vasos cerebrales y serían capaces de aprender rápidamente la navegación de vasos intracraneales (12,17).

Nuestra visión es que, si bien la idea de incorporar a los cardiólogos al equipo multidisciplinario de TM es factible, debe ser analizada críticamente. Primero, los eventos vasculares isquémicos que afectan al cerebro y el corazón son diferentes. Mientras que los eventos coronarios se deben mayormente a la ruptura de una placa y posterior trombosis, el mecanismo del ACV por OGV es generalmente tromboembólico (17). Este sesgo puede explicar por qué, en comparación a los neurólogos intervencionistas, los cardiólogos tienden a usar más angioplastia con stenting que TM en pacientes con OGV (19). Segundo, las arterias intracraneales son más frágiles (17) que las cerebrales, lo que podría explicar la alta tasa de hemorragias intracraneales sintomáticas observadas en TM realizadas por cardiólogos (19,20). Tercero, White plantea que, al estar de guardia para pacientes con afecciones cardiovasculares, los mismos cardiólogos podrían absorber la demanda de aquellos con ACV. Sin embargo, debido a la extensión de la ventana terapéutica para la TM, la cantidad de potenciales candidatos a TM que deberían ser evaluados y/o tratados podrían comprometer la calidad de atención de ambos tipos de pacientes (síndromes coronarios agudos y ACV). Podría suceder que el cardiólogo intervencionista se vea en la situación de tener que elegir entre realizar una TM vs. una angioplastia con stenting coronaria de urgencia cuando ambos pacientes llegan al mismo tiempo. Cuarto y más importante, la TM va mucho más allá de la capacidad de navegar los vasos cerebrales y extraer un trombo. Es muy probable que un breve entrenamiento no sea suficiente para que cardiólogos puedan realizar TM con la misma eficacia y seguridad que un neurointervencionista, un neurocirujano, o un neurólogo vascular, al menos en el corto plazo (16). La correcta selección del paciente con altas probabilidades de beneficiarse con

una TM, el conocimiento de los distintos síndromes vasculares cerebrales y su complejidad, así como la capacidad de identificar trombos en territorios más distales (M2 y M3) en la angiografía cerebral requieren un entrenamiento prolongado en neurología, pero principalmente en neurología vascular. Los cardiólogos tal vez puedan alcanzar este grado de sofisticación en el manejo de pacientes con ACV isquémico agudo y OGV, pero la curva de aprendizaje requeriría un tiempo considerable. La presencia de un neurólogo vascular es también clave para lidiar con situaciones diagnósticas complejas. Una opción efectiva que sugiere White para mitigar este riesgo sería la incorporación de telemedicina garantizando la participación de neurólogos vasculares en la toma de decisiones antes, durante y luego de la TM (16). Además, White plantea sabiamente que para el manejo de pacientes con ACV isquémico agudo, el equipo debe contar con 3 competencias: (a) cognitiva (base de conocimiento teórico acerca de la enfermedad cerebrovascular), (b) técnica (habilidad para interpretar la angiografía digital y para remover el trombo mediante cateterismo), y (c) clínica (capacidad de manejar activamente pacientes con ACV y sus potenciales complicaciones).

Hasta la fecha, existe escasa evidencia que sustente la eficacia y seguridad de la TM realizada por cardiólogos trabajando en equipo con neurólogos vasculares o no vasculares (19-22). White analiza esta evidencia en detalle en su artículo. En la **tabla 1** hemos resumido los resultados más relevantes de los estudios de TM realizadas por cardiólogos que reportan las mismas medidas de eficacia y seguridad usadas en estudios aleatorizados. En la misma tabla presentamos un resumen de los resultados de los estudios aleatorizados como referencia. Algunos

estudios omitieron reportar complicaciones procedurales como disecciones arteriales (20). Otros evaluaron TM, angioplastia sola, trombolisis intraarterial y otras terapias basadas en catéteres sin presentar resultados específicos para la TM sola (19,21). White sostiene que los resultados de las TM realizadas por cardiólogos intervencionistas son excelentes. Si bien en general estamos de acuerdo, nos parece necesario analizar la evidencia críticamente. Aunque no es ideal comparar estudios aleatorizados con pequeños estudios retrospectivos observacionales, las tasas de reperfusión y la proporción de pacientes sin discapacidad severa a los 90 días del ACV en estudios observacionales de TM realizadas por cardiólogos son similares a las de los estudios aleatorizados (**tabla 1**), tal cual resalta White en su artículo. El dato preocupante es que los sangrados intracraneales y la mortalidad a los 90 días parecen ser más frecuentes en las TM realizadas por cardiólogos. Esto deberá evaluarse en forma prospectiva.

En conclusión, la TM es un tratamiento que ha demostrado disminuir sustancialmente la discapacidad de pacientes con ACVs isquémicos agudos y OGV. La accesibilidad global a este tratamiento debe mejorarse en forma urgente. Mientras tanto, cada día miles de pacientes están siendo privados de tener una vida independiente después de un evento cerebrovascular. Existen varias opciones para acercar la TM a una proporción mucho mayor de la población. Cada una de estas alternativas debe ser analizada cuidadosamente. Además, será crucial medir resultados de cada estrategia implementada con el fin de corregir el rumbo si es necesario o de acentuar los esfuerzos en la dirección en la que se observen los mayores beneficios para los pacientes.

<b>TABLA 1 Estudios Observacionales de Trombectomía Mecánica realizada por Cardiólogos y Estudios Aleatorizados</b>												
	n	Edad (años)	NIHSS	tPA (%)	Ventana terapéutica (hs)	TICI ≥ 2a (%)	TICI ≥ 2b (%)	mRS ≤ 2 a 90 días (%)	Muerte a 90 días (%)	HIC sintomática (%)	Tiempo hasta reperfusión (min)	
<b>Trombectomía Mecánica por Cardiología Intervencionista</b>												
Widimsky (20)	84	64,8	18	0,0	< 6	74,0	-	42,0	32,0	14,0 <sup>a</sup>	236	
Htyte (19)	58	64,0	15	5,2	-	78,0	-	46,0	35,0 <sup>b</sup>	13,0 <sup>c</sup>	237 <sup>d</sup>	
Widimsky (22)	23	64,8	17	2,0	< 6	83,0	-	48,0	22,0	8,0	211	
Goktekin (23)	38	60,5	18	0,0	< 6	92,1	-	57,9	15,8 <sup>c</sup>	5,3	237	
<b>Estudios Aleatorizados de Trombectomía Mecánica</b>												
MR Clean (6)	233	65,8	17	87,1	< 6	80,6	58,7	32,6	19,0 <sup>c</sup>	7,7	260 <sup>d</sup>	
ESCAPE (3)	165	71,0	16	72,7	< 12	-	72,4	53,0	10,4	3,6	241	
EXTEND IA (5)	35	68,6	17	100,0	< 6	93,1	86,2	71,4	8,6	0,0	210 <sup>d</sup>	
SWIFT PRIME (7)	98	65,0	17	100,0	< 6	-	88,0	60,2	9,2	0,0	224	
REVASCAT (4)	103	65,7	17	68,0	< 8	90,2	65,7	43,7	18,4	2,0	355	
DEFUSE 3 (11)	92	70,0	16	11,0	6 a 16	-	76,0	45,0	14,0	7,0	728	
DAWN (8)	107	69,4	17	5,0	6 a 24	-	84,0	49,0	19,0	6,0	816	

n = número de pacientes con trombectomía mecánica; NIHSS = escala de enfermedades cerebrovasculares del National Institutes of Health; TICI = *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (trombolisis en infarto cerebral); mRS = escala Rankin modificada; HIC = hemorragia intracraneal; hs = horas; min = minutos; a = a los 7 días; b = a los 30 días; c = sintomática y asintomática; d = tiempo de punción femoral

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
5. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
6. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.
8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31.
10. Lin Y, Schulze V, Brockmeyer M et al. Endovascular Thrombectomy as a Means to Improve Survival in Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;Apr 8. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0525.
11. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
12. White CJ. Acute Stroke Intervention: The Role of Interventional Cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1491-1493.
13. Nikoubashman O, Pauli F, Schurmann K et al. Transfer of stroke patients impairs eligibility for endovascular stroke treatment. *J Neuroradiol* 2018;45:49-53.
14. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
15. Kamel H, Chung CD, Kone GJ et al. Medical Specialties of Clinicians Providing Mechanical Thrombectomy to Patients With Acute Ischemic Stroke in the United States. *JAMA Neurol* 2018;75:515-517.
16. Grotta JC, Lyden P, Brott T. Rethinking Training and Distribution of Vascular Neurology Interventionists in the Era of Thrombectomy. *Stroke* 2017;48:2313-2317.
17. Holmes DR, Jr., Hopkins LN. Interventional Cardiology and Acute Stroke Care Going Forward: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1483-1490.
18. Widimsky P. Thrombectomy for stroke by cardiologists. *Eur Heart J* 2018;39:3018.
19. Htlyte N, Parto P, Ragbir S, Jaffe L, White CJ. Predictors of outcomes following catheter-based therapy for acute stroke. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:1043-50.
20. Widimsky P, Asil T, Abelson M et al. Direct Catheter-Based Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Outcomes of Consecutive Patients Treated in Interventional Cardiology Centers in Close Cooperation With Neurologists. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:487-8.
21. DeVries JT, White CJ, Collins TJ et al. Acute stroke intervention by interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:692-8.
22. Widimsky P, Koznar B, Peisker T, Vasko P, Vavrova J, Stetkarova I. Direct catheter-based thrombectomy in acute ischaemic stroke performed collaboratively by cardiologists, neurologists and radiologists: the single-centre pilot experience (PRAGUE-16 study). *EuroIntervention* 2014;10:869-75.
23. Goktekin O, Tasal A, Uyarel H et al. Endovascular therapy of acute ischaemic stroke by interventional cardiologists: single-centre experience from Turkey. *EuroIntervention* 2014;10:876-83.

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

# Infarto de miocardio de tipo 2

## Revisión JACC Tema de la semana



Yader Sandoval, MD,<sup>a</sup> Allan S. Jaffe, MD<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

El infarto agudo de miocardio (IM) puede producirse como consecuencia de un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio y/o como consecuencia de una reducción del aporte sin que haya una ruptura aguda de una placa aterotrombótica; este trastorno se denomina infarto de miocardio de tipo 2 (IMT2). Como en cualquier subtipo de IM, debe haber signos clínicos de isquemia miocárdica para que se pueda hacer el diagnóstico. Este trastorno se diagnostica cada vez con más frecuencia, debido a la sensibilidad creciente de los análisis de la troponina cardiaca y se asocia a un pronóstico adverso a corto y a largo plazo. Los datos que permiten definir estrategias de tratamiento óptimas son limitados, debido a que el IMT2 es una entidad heterogénea que tiene etiologías y desencadenantes diversos. En consecuencia, estos pacientes necesitan una asistencia individualizada. Un obstáculo importante para ello es la falta de una definición uniforme que pueda aplicarse de manera operativa con una alta reproducibilidad. En este documento se presenta una síntesis de los datos existentes acerca del IMT2, con objeto de facilitar a los clínicos la comprensión de su fisiopatología y el momento adecuado para aplicar los medios diagnósticos y los tratamientos asociados. También se esclarece el pronóstico, se identifican las lagunas existentes en su conocimiento y se aportan recomendaciones para continuar avanzando. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1846-60) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

**E**l infarto de miocardio (IM) es un síndrome en el que las células miocárdicas mueren a causa de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio (1). Puede ser secundario a la rotura aguda de una placa aterosclerótica (infarto de miocardio de tipo 1 [IMT1]) o a alteraciones del aporte y/o la demanda de oxígeno del miocardio sin que haya una aterotrombosis aguda (infarto de miocardio de tipo 2 [IMT2]) (1).

Tomando como base una revisión exhaustiva de los datos presentados en publicaciones con revisión por pares ([apéndice online](#)), en este artículo se sintetiza la información disponible sobre el IMT2. Se identifican las lagunas del conocimiento y se hacen recomendaciones para continuar avanzando, incluida la de un abordaje específico según el fenotipo. La identificación de la heterogeneidad de los mecanismos lleva a resaltar la conveniencia de una asistencia individualizada.

### FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma de presentación clínica de los pacientes depende de la fisiopatología y del contexto clínico ([figura 1](#)) (2). Los datos existentes sugieren que las mujeres sufren con mayor frecuencia IMT2 (~46%), mientras que los hombres presentan principalmente IMT1 (~71%) ([figura 1 online](#)) (3). La mayor parte de los pacientes con IMT2 tienen una forma de presentación clínica de isquemia causada por otra enfermedad ([tabla 1 online](#)). En algunos casos hay etiologías coronarias.

El diagnóstico de la isquemia es un paso crucial. Los pacientes con IMT2 presentan menos dolor torácico y es más frecuente que tengan disnea u otras formas de presentación atípicas ([tabla 2 online](#)) (4). La distinción clínica resulta difícil. En determinados subgrupos de pacientes, como las mujeres, los ancianos y los pacientes



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

Del <sup>a</sup>Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; and the <sup>b</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos. El Dr. Sandoval ha formado parte del consejo asesor de Abbott Diagnostics sin compensación personal; y ha actuado como consultor sin salario para Roche Diagnostics. El Dr. Jaffe ha sido o es actualmente consultor de la mayor parte de las principales compañías de diagnóstico, incluidas Beckman, Abbott, Siemens, ET Healthcare, Roche, Quidel, Sphingotec y Novartis.

Original recibido el 21 de agosto de 2018; original revisado recibido el 29 de enero de 2019, aceptado el 4 de febrero de 2019.

**ABREVIATURAS  
 Y ACRÓNIMOS**

- cTn** = troponina cardiaca
- EC** = enfermedad coronaria
- ECG** = electrocardiograma
- IAMCEST** = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- IM** = infarto de miocardio
- IMT1** = infarto de miocardio de tipo 1
- IMT2** = infarto de miocardio de tipo 2
- OCT** = tomografía de coherencia óptica

diabéticos, puede haber un IMT2 o un IMT1 con una forma de presentación clínica atípica sutil (1).

En los pacientes con un aumento de la troponina cardiaca (cTn) que muestra un patrón creciente y/o decreciente, es posible el diagnóstico de IM agudo si hay isquemia (1). Si no hay isquemia, se tiende a optar por el diagnóstico de lesión miocárdica aguda. Dado que los IMT2 son con frecuencia eventos de menor magnitud, puede no haber signos electrocardiográficos (ECG) de isquemia ni anomalías en las exploraciones de diagnóstico por la imagen (5,6). La presencia de comorbilidades como

una insuficiencia renal o una enfermedad crítica puede impedir la realización de evaluaciones diagnósticas como las de técnicas de imagen avanzadas.

**FISIOPATOLOGÍA**

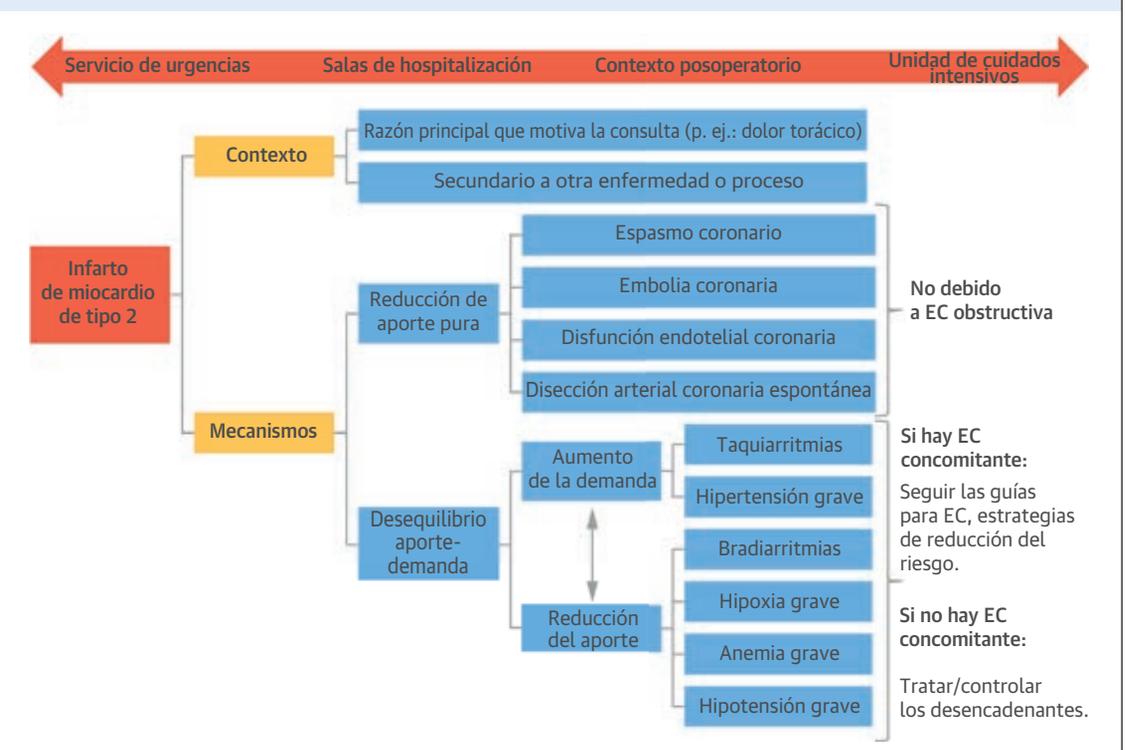
Hay múltiples mecanismos que conducen a un desequilibrio entre aporte y demanda (figura 2). Algunos de ellos afectan directamente al flujo sanguíneo coronario (figura 3); sin embargo, la mayor parte de los IMT2 son desencadenados por etiologías no coronarias que reducen el

**PUNTOS CLAVE**

- El IMT2 se produce como consecuencia de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdicos sin que haya una rotura aguda de una placa aterotrombótica y se asocia a un pronóstico adverso a corto y a largo plazo.
- El IMT2 es una entidad heterogénea que suele deberse a un desencadenante no coronario. Requiere una asistencia individualizada.
- Es necesario un consenso respecto a su diagnóstico. Las exploraciones de imagen pueden ser útiles para caracterizar los procesos que conducen a la lesión miocárdica, facilitar la identificación de la isquemia miocárdica aguda y ayudar a diferenciar el IM de la lesión.

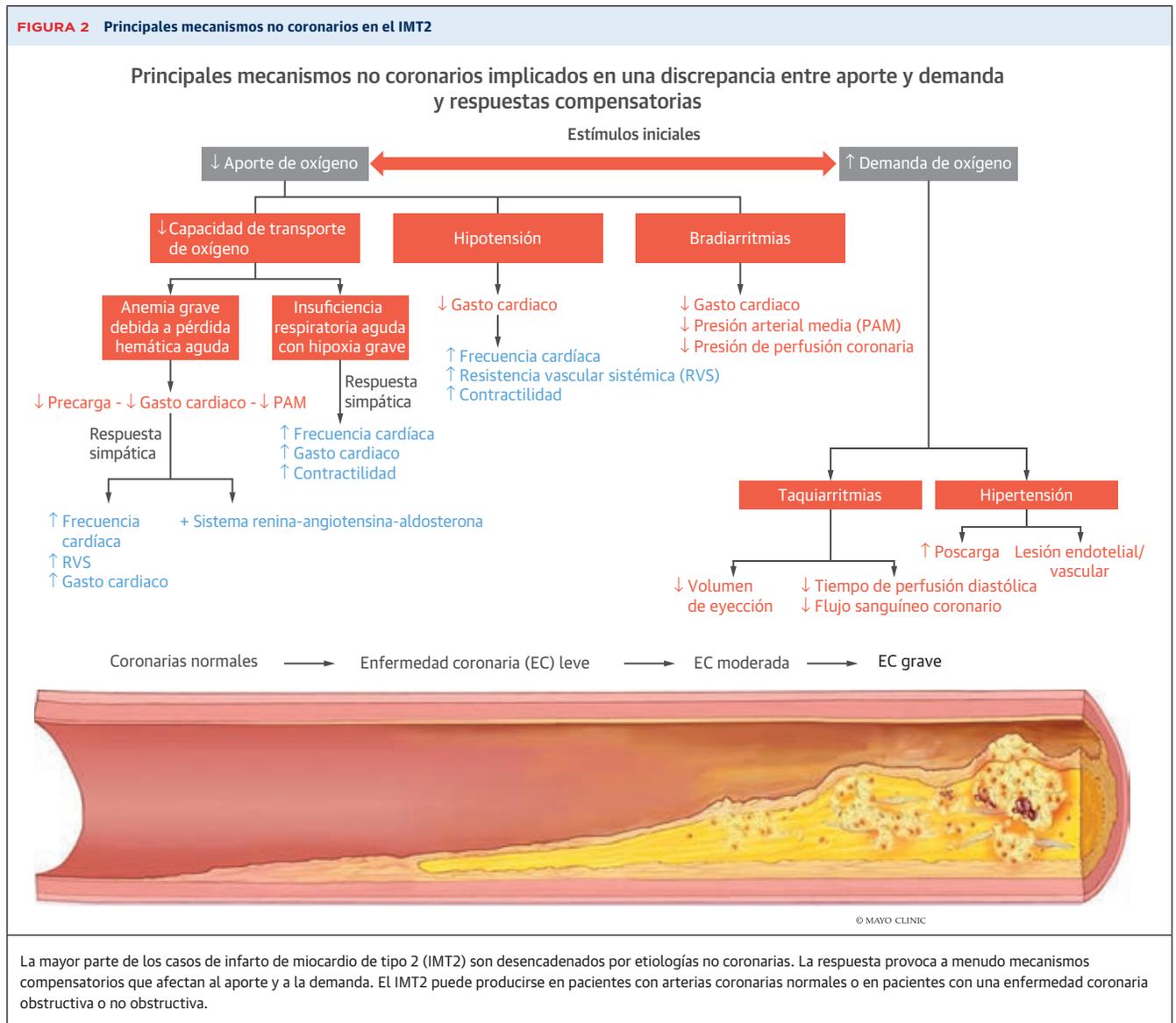
aporte y/o aumentan la demanda de oxígeno (tabla 1 online). En la mayor parte de los casos es probable que haya una alteración directa o indirecta tanto del aporte

**FIGURA 1** Contexto clínico del IMT2



La localización, el contexto y el mecanismo del IMT2 deben tenerse en cuenta para los fines de diagnóstico y tratamiento. Reproducido con permiso de Januzzi y Sandoval (2). EC = enfermedad coronaria.

**FIGURA 2** Principales mecanismos no coronarios en el IMT2



como de la demanda. La presencia y la gravedad de la enfermedad coronaria (EC) concomitante definen probablemente el grado de desequilibrio entre aporte y demanda que es necesario para provocar la isquemia.

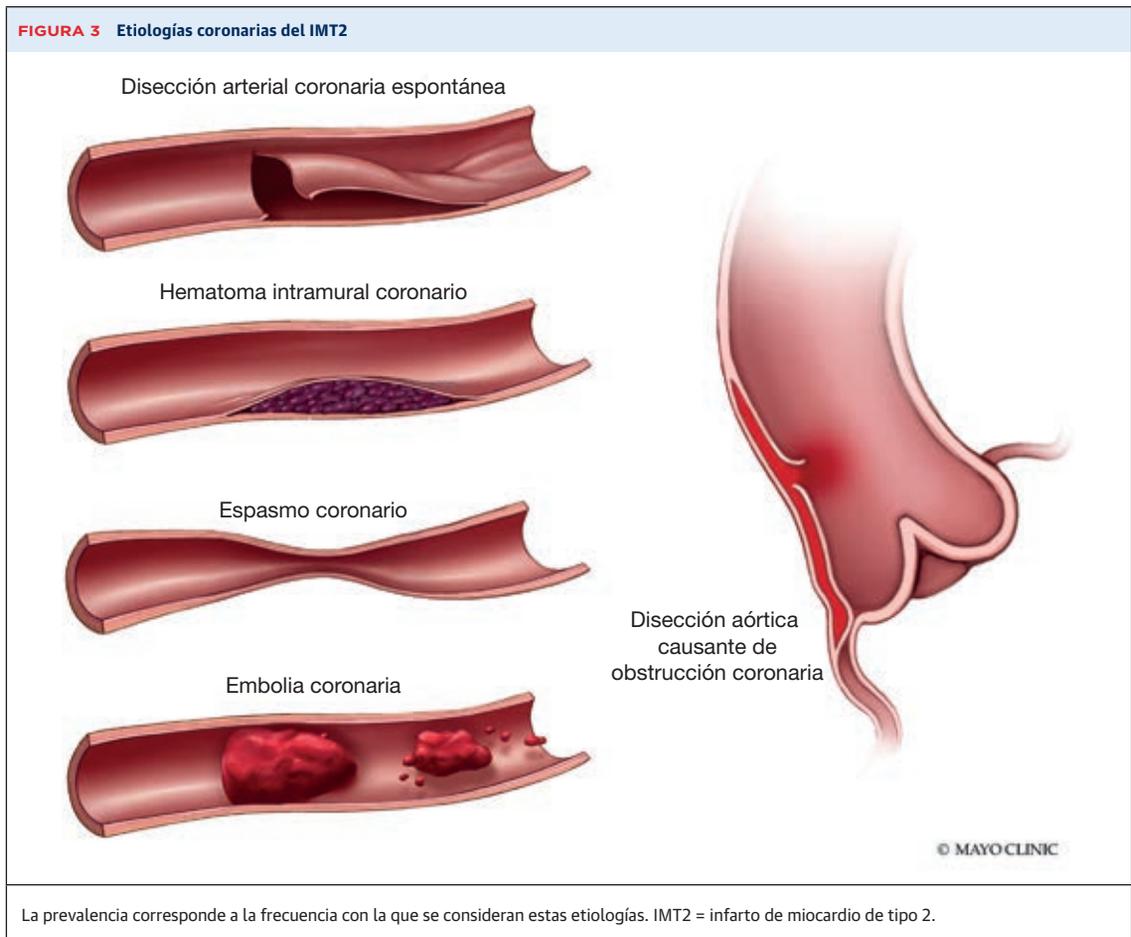
Diferenciar los mecanismos resulta difícil. Por ejemplo, en la sepsis, a pesar de que haya aumentos notables del flujo coronario, los pacientes pueden presentar cambios en la demanda de oxígeno del miocardio que sean suficientes para que se produzca la isquemia, en especial si hay anomalías coronarias. Los efectos tóxicos del factor de necrosis tumoral (TNF), las proteínas de choque o estrés térmico y las catecolaminas pueden causar también un aumento de la liberación de cTn.

Así pues, los valores elevados de cTn por sí solos, aun cuando estén aumentando, no establecen un diagnóstico de IMT2. A veces hay tanto un IMT2 como una lesión mio-

cárdica. Si los clínicos se centran tan solo en los problemas de aporte y demanda, pueden no aprovechar oportunidades de descubrir nuevas perspectivas respecto a la fisiopatología y los tratamientos. El principio crucial es que debe haber signos de isquemia miocárdica para diagnosticar un IMT2.

## EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología heterogénea del IMT2 se muestra en la **figura 4** (tabla 3 *online*) (6-45). La frecuencia del IMT2 depende de la población, las comorbilidades, las definiciones de la enfermedad, los procesos de validación y el método de análisis y los umbrales de concentración de cTn utilizados para detectar la lesión miocárdica (46). Dado que no hay unas definiciones uniformes, las tasas



descritas son diversas. Además, siendo difícil diferenciar el IMT1 del IMT2, también lo es distinguir el IMT2 de la lesión miocárdica (3), de tal manera que evaluadores especialmente preparados para ello tienen unos porcentajes de acuerdo del 64% (47).

La mayor parte de los estudios utilizan unos criterios amplios que evalúan toda la información clínica (3). En otros se emplean criterios específicos (32) con umbrales estrictos (por ejemplo, taquiarritmia supraventricular de una duración  $\geq 20$  min con una frecuencia ventricular  $> 150$  latidos/min, etcétera) para definir la discrepancia entre aporte y demanda. Estos últimos criterios no tienen en cuenta que el umbral para la isquemia miocárdica varía en función de la anatomía coronaria. Por último, dado que las anomalías hemodinámicas son fáciles de observar, resulta atractivo pensar que todas las elevaciones de la cTn son secundarias a ellas, con lo que podrían infravalorarse otros mecanismos.

Varias investigaciones sugieren que el IMT2 es más frecuente que el IMT1 en los estudios de pacientes no seleccionados (“all-comers”) en comparación con las poblaciones con dolor torácico. Estas observaciones son frecuentes en

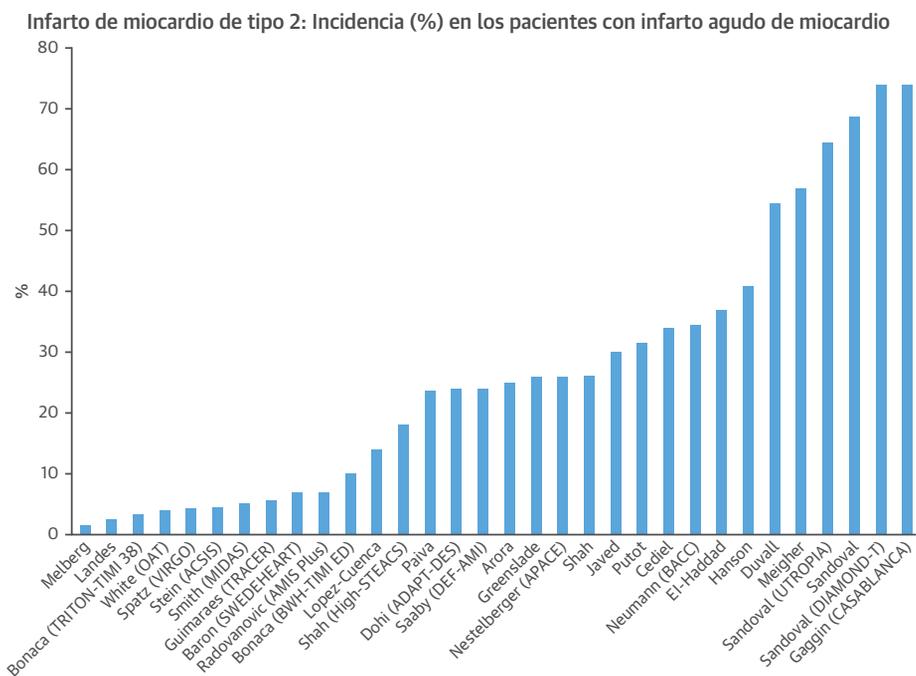
los estudios de Estados Unidos, en donde un 57% a 75% de los IM son IMT2 (18, 25, 36, 38), lo cual podría reflejar un uso más amplio de la cTn en dicho país (48).

#### ECG DE 12 DERIVACIONES Y ECOCARDIOGRAFÍA

La clasificación basada en el ECG del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y el infarto sin elevación del segmento ST (IAMSEST) se aplica al IMT2 igual que al IMT1. La elevación del segmento ST se produce en un 1% a 24% de los pacientes con IMT2 (3). La frecuencia depende de la población de que se trate y de la rigurosidad en la búsqueda de esas entidades, por ejemplo, con el empleo de exploraciones de imagen intracoronarias.

En los pacientes con IMT2 es menos probable la presencia de alteraciones isquémicas en el ECG y de anomalías regionales en la motilidad de la pared (5, 6, 19, 28). Nosotros respaldamos el concepto de que cuanto más importantes son los cambios en el segmento ST, peor es la evolución clínica (49).

**FIGURA 4** Epidemiología del IMT2



Hay una variabilidad notable en la proporción de diagnósticos de IMT2 en pacientes con IM agudo. ACSIS = Acute Coronary Syndrome Israeli Survey; ADAPT-DES = Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents; AMIS Plus = Acute Myocardial Infarction in Switzerland registry; APACE = Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation; BACC = Biomarkers in Acute Cardiac Care; BWH-TIMI ED = Brigham and Women's Hospital-Thrombolysis In Myocardial Infarction Emergency Department Chest Pain Study; CASABLANCA = Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases; DEF-AMI = Consequences of the universal 2007 DEfinition of Acute Myocardial Infarction studied in a Danish consecutive hospital population; DIAMOND-T = Diagnostic Improved Accuracy for Myocardial infarctiON with Delta Troponin; High-STEACS = High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of patients with suspected Acute Coronary Syndrome; MIDAS = Myeloperoxidase in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes; OAT = Occluded Artery Trial; SWEDEHEART = Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies registry; TRACER = Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome; TRITON-TIMI 38 = Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38; UTROPIA = Use of TROPonin I in Acute coronary syndromes; VIRGO = Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients.

## TÉCNICAS DE IMAGEN AVANZADAS Y CORONARIOGRAFÍA

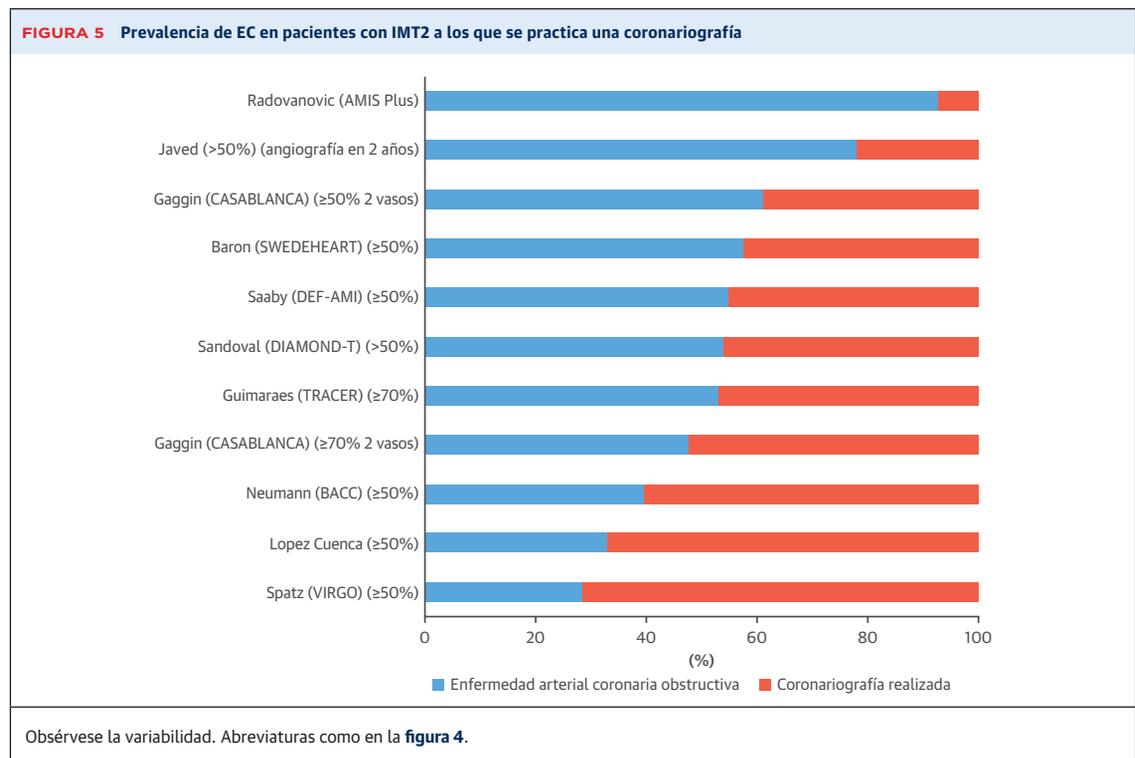
La coronariografía se emplea sistemáticamente para evaluar a los pacientes con IMT1. En los pacientes con IMT2, hay una mayor variabilidad (intervalo del 5% al 60%), que a menudo refleja la población de que se trata (tabla 4 online).

La coronariografía no tiene una sensibilidad del 100% para detectar la rotura de la placa. Si la información va a influir en el tratamiento a aplicar, pueden ser útiles las técnicas de imagen intracoronarias con tomografía de coherencia óptica (OCT) o ecografía intravascular (50-53). Sin embargo, la presencia de placas con ruptura no es exclusiva del IM y puede observarse en pacientes con angina estable y en pacientes que están asintomáticos (52). El momento en el que se realiza la coronariografía es importante también, ya que después del tratamiento, los signos observados pueden cambiar.

El IMT2 puede producirse con o sin una EC obstructiva y en pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales, por ejemplo como consecuencia de un espasmo, embolia, disección arterial coronaria espontánea (DACE), disfunción endotelial o en la disección aórtica (54-58) (figura 3). La presencia de un trombo intracoronario no es exclusiva del IMT1 y puede ser consecuencia de una obstrucción, como ocurre en el espasmo coronario (59).

El IM con arterias coronarias no obstructivas (60) no corresponde a subtipos de IM. En el estudio SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies registry), hubo IM con arterias coronarias no obstructivas en un 8% de los casos de IM en los que se realizó una coronariografía (61), y de ellos un 18% fueron IMT2 y un 82% IMT1.

En los pacientes con IMT2 a los que se practica una coronariografía, es frecuente la EC (figura 5). En el estu-



dio CASABLANCA (*Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases*) (18), en el que a todos los pacientes que tuvieron luego un IMT2 se les practicó una coronariografía, casi un 60% mostraron una obstrucción  $\geq 50\%$  en 2 vasos. En otros estudios se ha observado una distribución bimodal en pacientes con ausencia de enfermedad y otros con una EC grave (32).

La cardioponancia magnética (CRM) resulta útil para diferenciar distintas etiologías posibles de la lesión miocárdica. En algunos casos, la CRM confirma el IM agudo a pesar de la ausencia de una lesión culpable angiográfica (62). De igual modo, la coronariografía con tomografía computarizada (angio-TAC) puede ser útil para determinar la presencia de una EC subyacente. El estudio DEMAND-MI (*Determining the Mechanism of Myocardial Injury and Role of Coronary Disease in Type 2 Myocardial Infarction*) (NCT03338504), en el que se realiza a los pacientes una CRM y una de las dos opciones siguientes: 1) angio-TAC coronario, puntuación del calcio mediante tomografía computarizada y determinación de la reserva de flujo fraccional mediante tomografía computarizada o 2) coronariografía invasiva con OCT y determinación invasiva de la reserva de flujo fraccional, deberá aportar nuevas perspectivas al respecto.

### TROPONINA CARDIACA

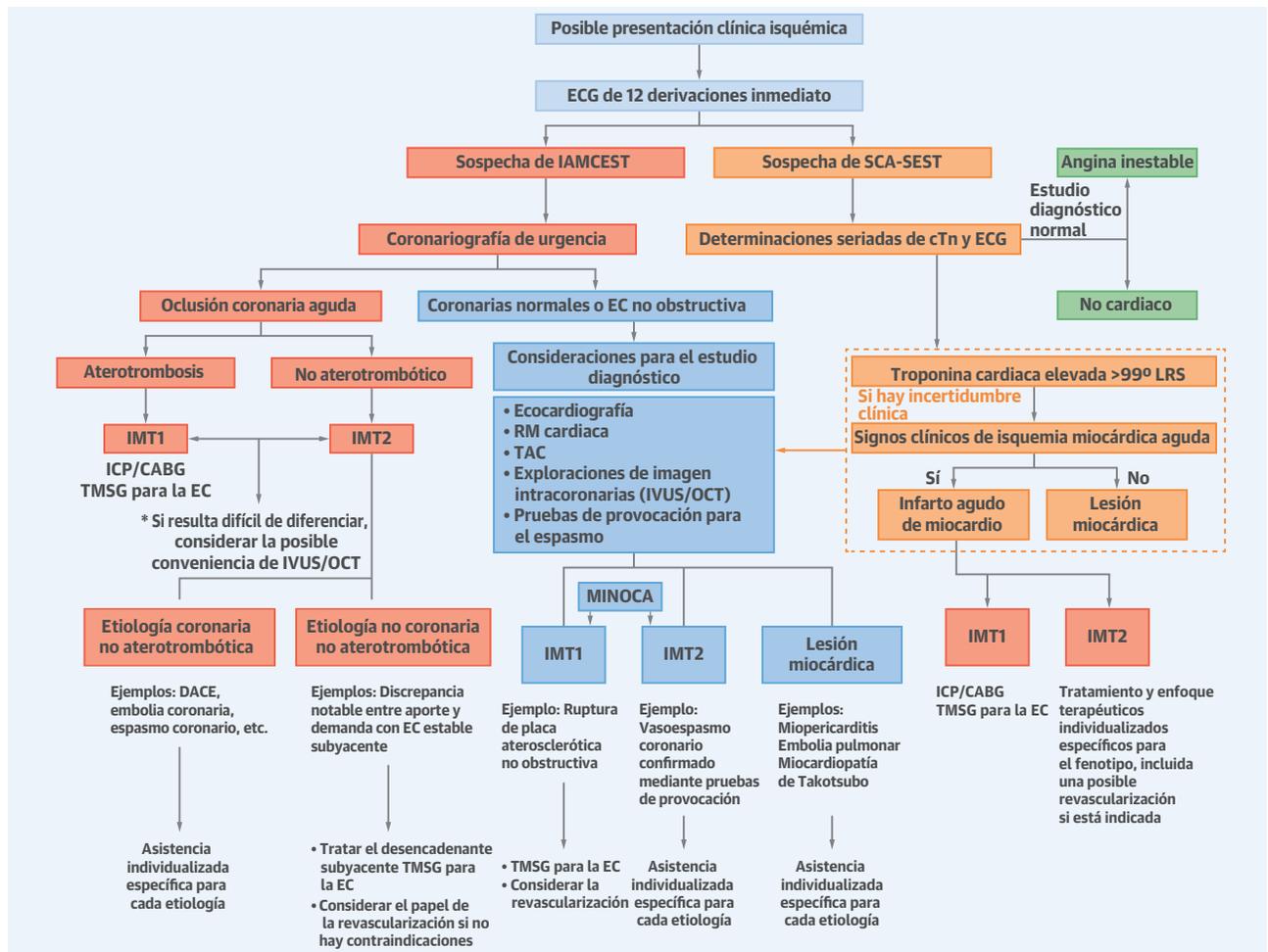
El IMT2 se identifica de manera cada vez más frecuente como consecuencia del empleo de métodos de análisis de

la cTn más sensibles (63). Casi todas las investigaciones indican que los pacientes con IMT2 presentan valores de cTn más bajos (tabla 5 online). Los valores absolutos de la concentración y los cambios observados en determinaciones secuenciales son mayores en el IMT1 que en el IMT2 (19, 27). Sin embargo, el solapamiento existente es suficiente para que ni los valores absolutos ni los cambios secuenciales ( $\Delta$ ) de la cTn permitan diferenciar el IMT1 del IMT2 o de la lesión miocárdica (38).

Una dificultad adicional es que los pacientes que acuden de manera tardía tras el inicio de los síntomas pueden no mostrar un aumento y/o disminución de la cTn en intervalos de tiempo cortos, debido a que la pendiente de la curva de concentración respecto al tiempo es menos pronunciada. En algunas series,  $\leq 26\%$  de los IM tienen este tipo de presentación clínica (64).

La aplicación de los métodos de análisis de la cTn de alta sensibilidad (as) puede traducirse en diagnósticos más exactos del IM, en especial si hay una transición a partir de métodos de análisis menos sensibles (65). La magnitud de este efecto en las tasas de diagnóstico se ve influida por el método analítico y/o el umbral utilizados antes y después de la aplicación de los ensayos de alta sensibilidad (66). En algunos estudios no ha habido un aumento de los diagnósticos de IMT2 (36). Dado que el IMT2 se asocia a valores de cTn inferiores, parece concebible que el número relativo de IMT2 aumente más que el de IMT1. En cambio, los datos del estudio *Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes* (APACE) sugie-

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Abordaje diagnóstico en los pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio



Sandoval, Y. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1846-60.

En ausencia de isquemia miocárdica, se opta por el diagnóstico de lesión miocárdica, mientras que en presencia de isquemia, es posible el IMT1 y el IMT2. CABG = cirugía de bypass arterial coronario; EC = enfermedad coronaria; TAC = tomografía axial computarizada; cTn = troponina cardíaca; ECG = electrocardiograma; TMSG = tratamiento médico según las guías; IVUS = ecografía intravascular; MINOCA = infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas; RM = resonancia magnética; SCA-SEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; OCT = tomografía de coherencia óptica; ICP = intervención coronaria percutánea; DACE = disección arterial coronaria espontánea; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IMT1 = infarto de miocardio de tipo 1; IMT2 = infarto de miocardio de tipo 2; LRS = límite de referencia superior.

ren que, en comparación con la cTnT, la mayor parte de los nuevos IM identificados con el empleo de la cTn-as son IMT1 (65).

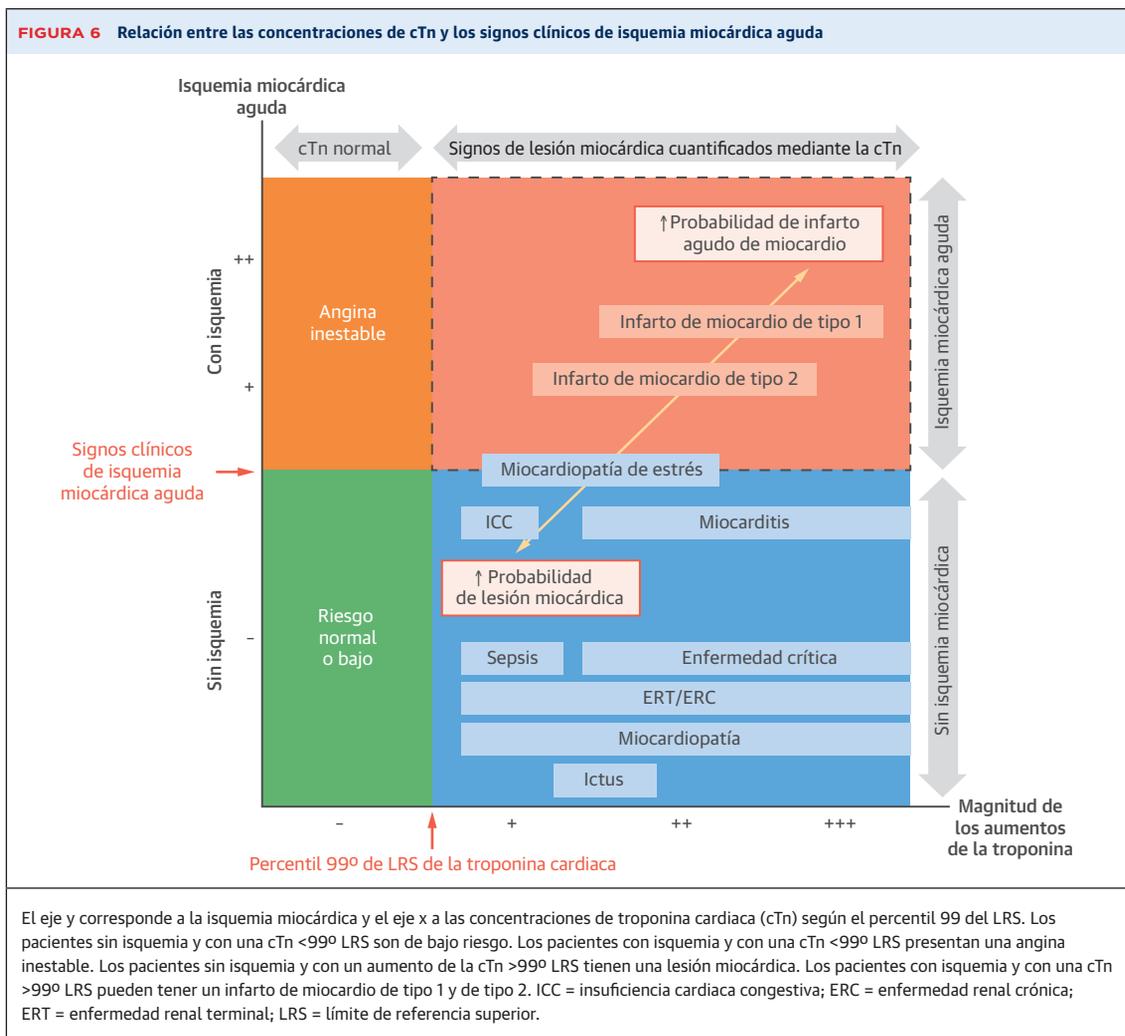
**ABORDAJE DE LA EVALUACIÓN Y EL DIAGNÓSTICO**

En la **ilustración central** se muestra un algoritmo para abordar el IMT2. El diagnóstico requiere lo siguiente: 1) unos valores de cTn crecientes y/o decrecientes con una cifra  $\geq$  al percentil 99º; y 2) signos clínicos de isquemia miocárdica (1). Cuando los signos y síntomas no son claros, debe resaltarse la obtención de signos objetivos

de isquemia miocárdica (5), por ejemplo con técnicas de diagnóstico por la imagen.

Los pasos iniciales incluyen una anamnesis y exploración física cuidadosas, determinaciones de la cTn y ECG de 12 derivaciones. Las exploraciones de imagen deben utilizarse de un modo selectivo. Si no pueden obtenerse signos claros de una isquemia miocárdica aguda, se tiende a utilizar el término lesión miocárdica (**figura 6**). Si hay isquemia miocárdica, la distinción entre IMT2 e IMT1 se basa en los datos clínicos.

La mayor parte de los casos de IMT2 son IAMSEST secundarios a otra enfermedad. Por consiguiente, excepto en los casos en los que está indicado un diagnóstico y/o



tratamiento cardiovascular inmediato, las evaluaciones pueden retrasarse hasta haber estabilizado los problemas subyacentes.

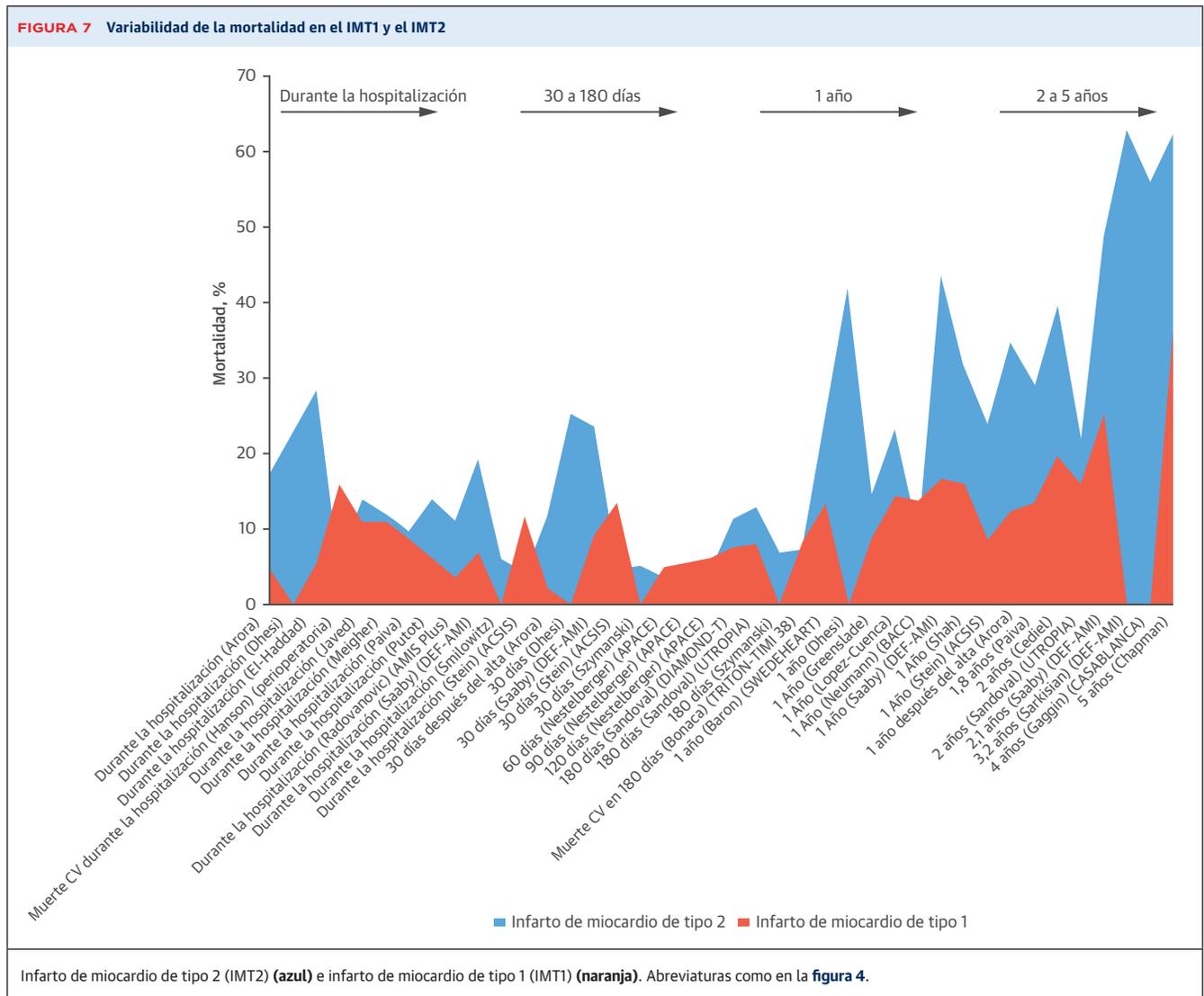
**PRONÓSTICO**

Los pacientes con un IMT2 tienen una mortalidad por cualquier causa similar o superior a la de los pacientes con un IMT1 (figura 7, tabla 3 online), debido en parte a que muchos de los estudios incluyen a pacientes en estado crítico y con comorbilidades. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de mortalidad cardiovascular y de eventos adversos cardiovasculares mayores. En el ensayo TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), los pacientes con IMT2 presentaron un aumento de casi 3 veces en el riesgo de muerte cardiovascular (10). En el estudio CASABLANCA, los IMT2 incidentes predijeron la mortalidad por cualquier causa y la de causa cardiovas-

cular, así como la variable combinada formada por la mortalidad por cualquier causa, el IM no mortal, la insuficiencia cardíaca (IC), el ictus, el accidente isquémico transitorio, las complicaciones arteriales periféricas y las arritmias cardíacas (18).

Los estudios que se centran tan solo en los pacientes con dolor torácico excluyen a menudo a los pacientes de alto riesgo o en estado crítico, como los que presentan una enfermedad renal avanzada y ello sugiere un pronóstico más benigno (27, 28). En el estudio APACE, los pacientes con IMT2 presentaron unas tasas de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa a 120 días del 1,7% y el 4,6%, respectivamente (27).

La mayor parte de los pacientes con IMT2 fallecen por causas no cardiovasculares (figura 8), como en los estudios de pacientes en estado crítico en los que la presencia conjunta de la enfermedad cardiovascular y la enfermedad crítica aumentan las tasas de mortalidad (67). No obstante, los estudios con un seguimiento a largo plazo indican que la mortalidad cardiovascular es frecuente y



explica un 24% a 43% del total de muertes (13, 18, 35). Así pues, hay oportunidades de identificar a pacientes de alto riesgo y mejorar su evolución clínica.

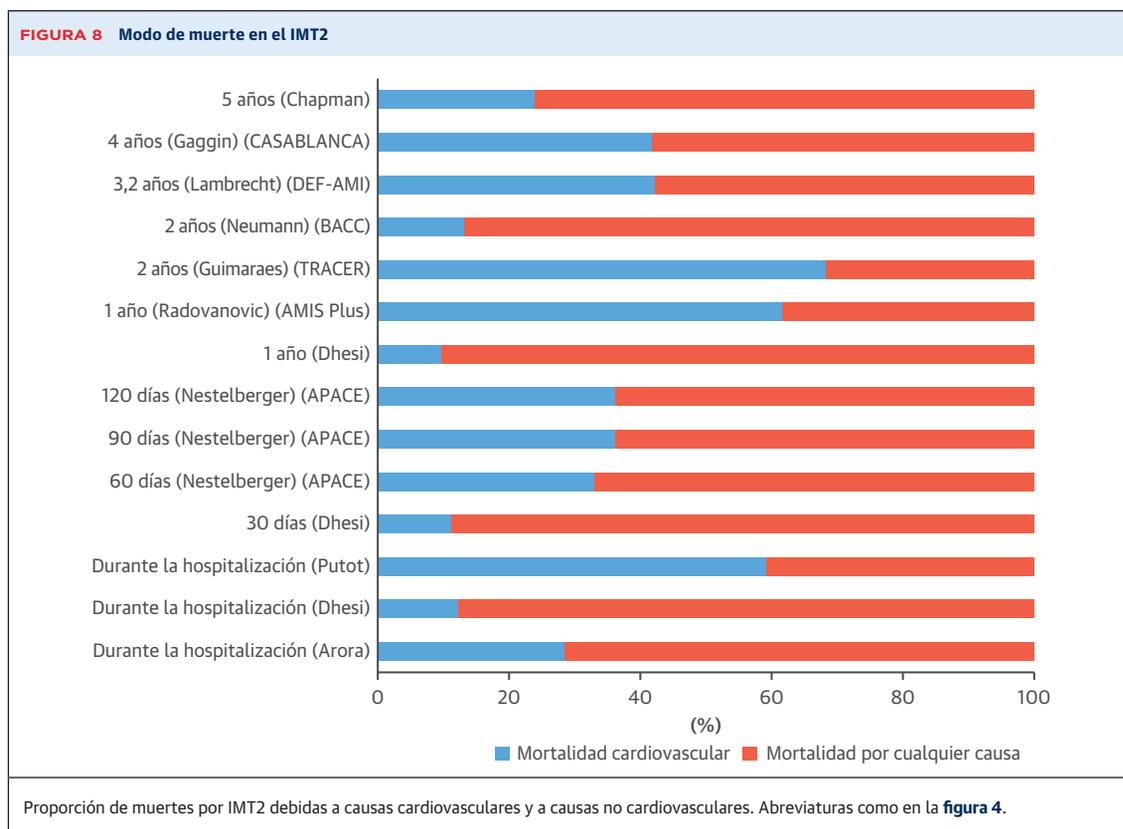
En los pacientes con IMT2 o lesión miocárdica, la EC es un factor predictivo independiente para la muerte cardiovascular o la recidiva del IM (13). Sin embargo, en estos estudios tan solo se realizaron coronariografías en un número reducido de pacientes (39, 61).

### TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta los mecanismos heterogéneos que conducen al IMT2, nosotros respaldamos el empleo de un abordaje específico según el fenotipo (2). En la tabla 1 se propone un modelo conceptual, que puede perfeccionarse con un mapeo fenotípico y aprendizaje automático, como se ha hecho en la IC con fracción de eyección conservada (68).

En los pacientes cuya forma de presentación inicial es un problema coronario primario, el tratamiento apropiado viene dado por ese proceso (54-58). En los que tienen un IMT2 causado por un desequilibrio de aporte-demanda, deben usarse tratamientos individualizados ajustados a sus características específicas (1, 3).

Los estudios de observación realizados sugieren que los pacientes con IMT2 que tienen una EC presentan resultados clínicos adversos (13, 61). Por consiguiente, en los pacientes en los que se conoce o se sospecha la presencia de una EC, la depresión más marcada del segmento ST y/o las concentraciones superiores de cTn pueden requerir una evaluación para detectar una posible EC. El estudio ACT-2 (*Appropriateness of Coronary investigation in myocardial injury and Type 2 myocardial infarction*) es un ensayo aleatorizado en el que se compara la coronariografía invasiva (o angio-TAC coronario) con el manejo conservador por lo que respecta a la mortalidad por cual-



quier causa a los 2 años, y deberá aportar nuevas perspectivas respecto al tratamiento (69).

En los pacientes con IMT2 y EC son apropiados los tratamientos basados en las guías existentes. Continúa sin estar claro el papel de la revascularización. En la actualidad, deben tomarse decisiones cuidadosas basadas en las guías de práctica clínica, al tiempo que se considera la relación riesgo/beneficio del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. Los estudios realizados indican la existencia de amplias diferencias en el empleo de la revascularización (ICP o CABG) (tabla 4 *online*), y un metanálisis reciente ha mostrado una tasa de uso de la ICP del 40% (intervalo, 0% a 87,5%) (70).

## SITUACIONES ESPECIALES

### LESIÓN MIOCÁRDICA E INFARTO PERIOPERATORIOS

El contexto perioperatorio tiene unas características peculiares y el IMT2 es frecuente (71). En los pacientes de riesgo se recomiendan las determinaciones preoperatorias de la cTn y la obtención de muestras posteriores para la vigilancia (1). Dado el uso de analgésicos, son pocos los pacientes que presentan síntomas (71). Aunque excepcionalmente se detectan alteraciones isquémicas en los ECG de rutina, los estudios en los que se ha utilizado un registro Holter de 12 derivaciones de manera continua

muestran que los episodios transitorios de taquicardia y cambios en el segmento ST son frecuentes y están correlacionados con la cTn (72). Con el empleo de la OCT se determina que la mayor parte de los IM perioperatorios son IMT2 (53). Sin embargo, los datos de autopsia sugieren que los episodios mortales se distribuyen de manera uniforme entre eventos con y sin ruptura de placas (73). Así pues, aunque la mayor parte de los eventos son de IMT2, los que resultan mortales pueden ser de IMT1.

La definición del tratamiento a utilizar resulta difícil debido al riesgo de hemorragia. Un ensayo aleatorizado ha sugerido que dabigatrán puede resultar eficaz (74); sin embargo, continúa habiendo incertidumbre al respecto. Por el momento, el tratamiento deberá individualizarse e incluye la corrección del desequilibrio entre aporte y demanda.

**ENFERMEDAD CRÍTICA** Diferenciar la lesión miocárdica aguda y crónica del IMT1 y el IMT2 continúa siendo un verdadero reto en este contexto. Si no hay signos de isquemia miocárdica, la mayor parte de los aumentos de la cTn, sobre todo los que se producen con la sepsis, se deben probablemente a una lesión miocárdica. Es frecuente que estos pacientes estén intubados y/o sedados, lo cual limita las posibilidades de evaluar los signos y síntomas, y es frecuente que los ECG no resulten útiles. Tras la recuperación, si procede, estos pacientes pueden nece-

**TABLA 1** Abordaje del IMT2 específico según el fenotipo: un modelo conceptual

Fenotipos del infarto de miocardio de tipo 2	Ejemplos	Abordaje sugerido
<b>Fenotipos no coronarios</b>		
<b>Pacientes ancianos con múltiples comorbilidades (+++) incluida la EC o la sospecha de EC, que se encuentran en un estado crítico:</b> Mal pronóstico, a menudo con la carga de muchas comorbilidades como EC, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca congestiva, además de la enfermedad/trastorno/desencadenante primario que conduce a una isquemia miocárdica secundaria.	Ejemplo: Paciente anciano con enfermedad renal crónica, EPOC, EC estable, ICfEc, ingresado por una hemorragia digestiva aguda en el que se observa una anemia crítica y se identificaron alteraciones de la onda ST-T y un aumento de la cTn.	En primer lugar, estabilizar al paciente; en la mayor parte de los casos el tratamiento debe centrarse en la corrección/control del desencadenante/trastorno/enfermedad que conduce a la isquemia miocárdica secundaria, y se reserva el manejo más agresivo (por ejemplo: angiografía) para los pacientes con características de alto riesgo de isquemia miocárdica objetiva una vez se han resuelto los problemas agudos, cuando es razonable aplicar otras medidas tras una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio (por ejemplo, alteraciones profundas de la onda ST-T, aumentos notables de la cTn, anomalías regionales grandes de nueva aparición en la motilidad de la pared).
<b>Pacientes ancianos con algunas comorbilidades (+) incluida la EC:</b> Buen pronóstico si no hay una enfermedad crítica, en especial cuando puede corregirse con facilidad el desencadenante/enfermedad que ha conducido al IMT2.	Ejemplos: Paciente de mediana edad o anciano, sin una enfermedad crítica manifiesta ni comorbilidades amplias; por ejemplo, pacientes con fibrilación auricular de frecuencia ventricular rápida y una EC estable subyacente con aumento de la cTn y alteraciones en el ECG.	Requiere una corrección/control del desencadenante/trastorno/enfermedad que ha conducido a la isquemia miocárdica secundaria. Si no hay antecedentes de EC, puede requerir una estratificación del riesgo al respecto. Si hay una EC, deberán seguirse las guías para la EC (es decir, ácido acetilsalicílico, estatinas). No está claro el papel exacto de la revascularización; en la actualidad, seguir las guías para la revascularización (síntomas, isquemia, revascularización basada en la fisiología) y valorar la relación riesgo/beneficio del TAPD en esa población.
<b>Pacientes ancianos con IMT2 y sin signos de EC obstructiva.</b>	Ejemplo: Paciente con una molestia torácica en el contexto de una urgencia hipertensiva que requiere tratamiento antihipertensivo intravenoso y en el que hay un aumento de la cTn.	Requiere una corrección/control del desencadenante/trastorno/enfermedad que ha conducido a la isquemia miocárdica secundaria. Considerar la posible conveniencia de una prevención primaria para la EC.
<b>Pacientes más jóvenes con comorbilidades mínimas o inexistentes:</b> Buen pronóstico, en especial cuando no hay una enfermedad coronaria conocida ni sospecha de su presencia, ni otras comorbilidades importantes subyacentes.	Ejemplos: Paciente joven con una opresión torácica en el que se observa una taquicardia supraventricular prolongada y la presencia de alteraciones del ECG con un aumento de la cTn.	La mayor parte de las veces requiere tan solo la corrección del desencadenante/trastorno/enfermedad que ha conducido a la isquemia miocárdica secundaria. Si no hay antecedentes de EC, puede requerir una estratificación del riesgo al respecto.
<b>Fenotipos coronarios</b>		
A menudo hay signos claros y definitivos de isquemia miocárdica aguda; en muchos casos se manifiesta por un IAMCEST. Probablemente es un diagnóstico de exclusión una vez descartada la rotura de una placa aterosclerótica (IMT1).	DACE, embolia coronaria, espasmo coronario, disfunción endotelial	La mayor parte de las veces requerirá una angiografía invasiva para confirmar el diagnóstico. Puede requerir el empleo de técnicas de diagnóstico por la imagen intracoronarias (IVUS/OCT) y/o de fisiología coronaria para confirmar o descartar los diagnósticos. Asistencia individualizada específica para cada etiología.

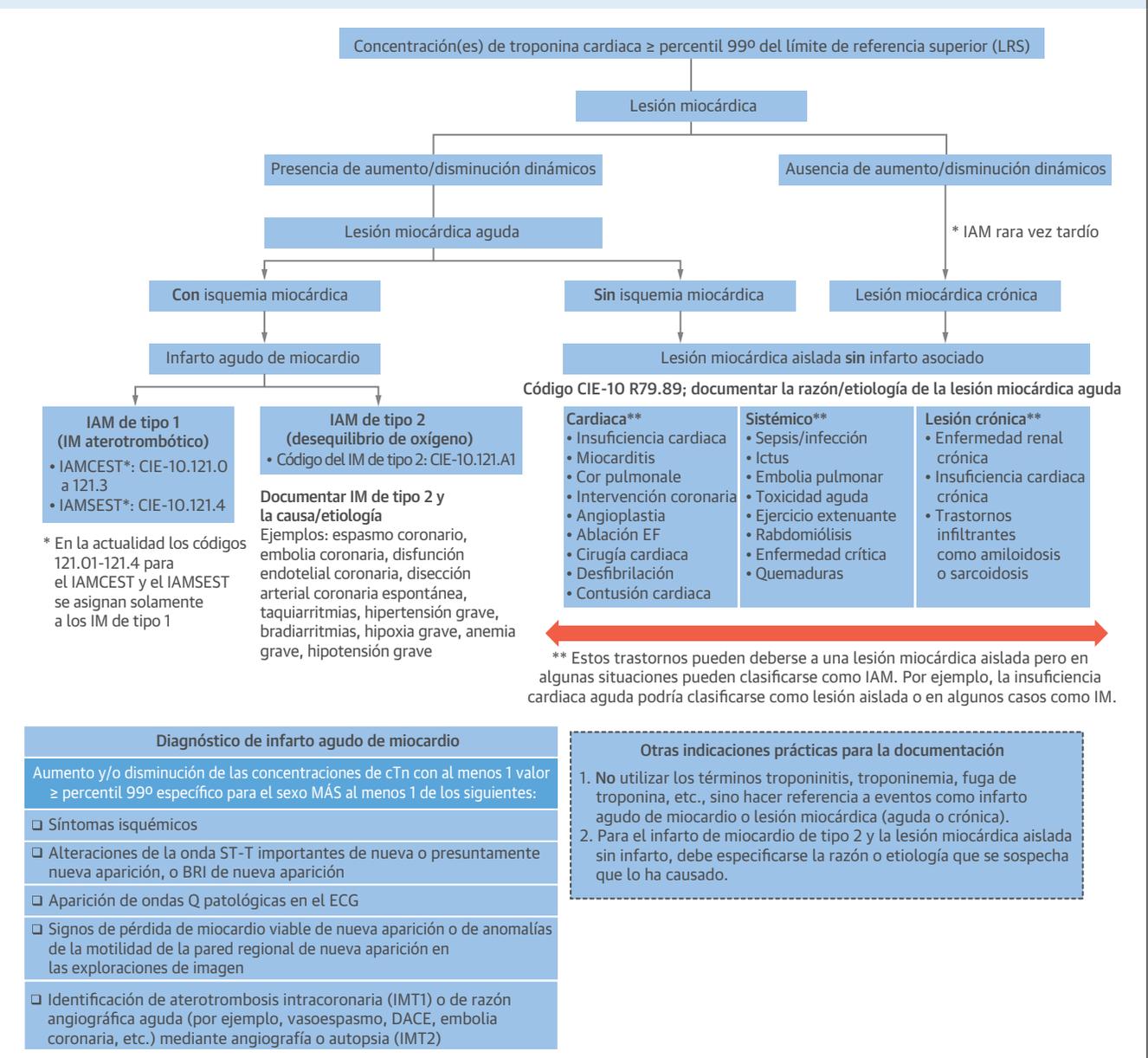
EC = enfermedad arterial coronaria; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; cTn = troponina cardíaca; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; ECG = electrocardiograma; ICfEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IVUS = ecografía intravascular; OCT = tomografía de coherencia óptica; DACE = disección arterial coronaria espontánea; IMT1 = infarto de miocardio de tipo 1; IMT2 = infarto de miocardio de tipo 2.

sitar una nueva evaluación para esclarecer la etiología de la lesión cardíaca, con objeto de mejorar su pronóstico adverso a largo plazo (75).

**INSUFICIENCIA CARDIACA** Los pacientes con IC aguda o crónica presentan con frecuencia un aumento de la cTn (76). La isquemia miocárdica puede ser un factor desencadenante de la IC. En los pacientes con IC aguda, es frecuente que haya un aumento y/o disminución de la cTn.

Uno de los mecanismos que pueden explicarlo es la distensión aguda del ventrículo izquierdo con una proteólisis y liberación de cTn con muerte celular por apoptosis a través de un mecanismo mediado por la calpaína (77). En la IC crónica, los valores de cTn siguen razonablemente bien los de presión telediastólica ventricular izquierda, lo cual sugiere una hipoperfusión subendocárdica. En algunos pacientes puede haber también una disfunción

**FIGURA 9** Algoritmo de codificación para los pacientes con aumentos de la cTn



Herramienta para clínicos/codificadores para clasificar a los pacientes con un aumento de la cTn. \*En la actualidad, estos códigos se aplican tan solo al IMT1 con fines de codificación. IAM = infarto agudo de miocardio; ECG = electrocardiograma; CIE= Clasificación Internacional de Enfermedades; IM = infarto de miocardio; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IMT1 = infarto de miocardio de tipo 1; otras abreviaturas como en las figuras 2 y 6.

endotelial coronaria. Salvo que haya signos de isquemia miocárdica aguda, los aumentos de la cTn deben considerarse una lesión miocárdica.

**RETOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

Hemos identificado algunas lagunas del conocimiento que requieren más datos. Hay problemas en la codifica-

ción de la enfermedad, como el uso inadecuado del nuevo código de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10 para IMT2 (código I12A1) (figura 9), el reembolso hospitalario, las estadísticas de mortalidad, las medidas del rendimiento y la calidad, la política sanitaria, las implicaciones sociales y la investigación, entre otros (78). En la tabla 2 se describen algunos de estos problemas.

<b>TABLA 2 Retos actuales y perspectivas futuras</b>	
<b>Controversias clínicas</b>	
<p><b>1. ¿En qué pacientes debe realizarse un análisis de cTn?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La tasa de incidencia depende en gran parte de la población evaluada (es decir, si solamente se evalúa la cTn en pacientes con molestias torácicas, el IMT1 puede ser más frecuente, mientras que si se determina en pacientes no seleccionados ("all-comers") con síntomas diversos, el IMT2 pasa a ser más frecuente). Es necesario esclarecer mejor en qué pacientes deben realizarse determinaciones de la cTn.</li> </ul>	
<p><b>2. Técnicas de diagnóstico por la imagen cardíacas avanzadas no invasivas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferenciar entre IMT1, IMT2 y lesión miocárdica resulta difícil y a menudo es subjetivo. Serán necesarios más estudios, por ejemplo con el empleo de técnicas de diagnóstico por la imagen cardíacas avanzadas (CRM o angio-TAC coronaria) para orientar mejor las vías a seguir para establecer el diagnóstico. Si predomina la incertidumbre diagnóstica, las técnicas de imagen cardíacas deberán usarse con más frecuencia para determinar si se dan los signos que van a favor de una isquemia miocárdica aguda manifiesta para diagnosticar un IM agudo o para facilitar la evaluación de otras posibles etiologías de la lesión miocárdica. Se reconoce que algunos pacientes pueden presentar IM pequeños que no sean lo suficientemente amplios como para causar anomalías regionales en la motilidad de la pared.</li> </ul>	
<p><b>3. Técnicas de diagnóstico por la imagen intracoronarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La coronariografía se considera a menudo el patrón de referencia; sin embargo, su sensibilidad y especificidad no son del 100% para los eventos de ruptura de placas. Son necesarios más datos respecto a las técnicas de diagnóstico por la imagen intracoronarias (OCT/IVUS).</li> </ul>	
<p><b>4. ¿Deben elaborarse criterios más específicos para el diagnóstico del IMT2?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La falta de unos criterios diagnósticos establecidos permite que el término de IMT2 se esté utilizando de una forma laxa en situaciones en las que se sospecha una discrepancia entre aporte y demanda, cuando no hay signos claros de isquemia miocárdica. Sin embargo, inadvertidamente podrían considerarse de modo insuficiente las formas de presentación isquémicas atípicas en los ancianos, los pacientes diabéticos y las mujeres. Son necesarias más evidencias para responder a esta pregunta.</li> </ul>	
<p><b>5. Asistencia personalizada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reconociendo la existencia de mecanismos distintos heterogéneos que conducen al IMT2, es preciso comprender que la asistencia debe individualizarse y que un abordaje basado en el fenotipo puede ser el más apropiado para orientar la mejor forma de tratar a esos pacientes.</li> <li>En los pacientes con IMT2 y una EC concomitante, será necesaria una mayor investigación para determinar la utilidad de la intensificación del tratamiento médico y/o de la revascularización si no hay aterotrombosis.</li> </ul>	
<b>Codificación de la enfermedad</b>	
<p>1. Código de la CIE-10 (I12A1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La adopción de un código específico para el IMT2 debiera facilitar las evaluaciones tanto epidemiológicas como de los resultados clínicos.</li> <li>Deberá evitarse el uso inapropiado del código del IMT2; es decir, debe haber signos claros de isquemia miocárdica aguda antes de aplicar el diagnóstico/código.</li> <li>En la actualidad, los codificadores pueden optar por reservar los códigos del IAMCEST y el IAMSEST para el IMT1 (figura 9). Si no se realiza la codificación de un modo más uniforme, no será posible examinar diversos ámbitos para comparar los datos.</li> <li>En los pacientes con IMT2, los clínicos deberán especificar el o los desencadenantes presentes; por ejemplo, IMT2 secundario a fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, o IMT2 debido a vasoespasmo coronario.</li> </ul>	
<b>Medidas del resultado y la calidad</b>	
<p>1. Las medidas del resultado y la calidad de AHA/ACC de 2017 (por ejemplo, uso de ácido acetilsalicílico al alta, betabloqueantes al alta, etcétera) corresponden solamente al IMT1.</p> <p>2. Programa de reducción de reingresos hospitalarios (HRRP por sus siglas en inglés): los pacientes con IMT2 se incluyen en el HRRP y los hospitales tienen penalizaciones económicas si sus tasas de reingreso en 30 días superan las tasas de reingreso estandarizadas según el riesgo (78).</p>	
<b>Investigación</b>	
<p>1. La falta de unos criterios diagnósticos operativos respecto a lo que constituye un IMT2 ha conducido a una falta de uniformidad en los datos presentados en publicaciones con revisión externa, de tal manera que los clínicos y los investigadores tienen perspectivas diferentes sobre cómo se establece el diagnóstico.</p> <p>2. Definir y luego insistir en los signos objetivos de isquemia miocárdica facilitaría probablemente la codificación y validación de la enfermedad.</p> <p>3. Teniendo en cuenta los mecanismos/trastornos heterogéneos que conducen al IMT2, el diseño de estudios/ensayos con un abordaje específico según el fenotipo será útil para desarrollar tratamientos basados en la evidencia.</p> <p>4. Los resultados pueden diferir en los diversos fenotipos del IMT2. Por ejemplo, los pacientes jóvenes sin comorbilidades y con arritmias pueden tener una evolución diferente de la de los pacientes de mayor edad y en estado más grave.</p>	
<p>CRM = cardi resonancia magnética; angio-TAC = angiografía de tomografía computarizada; IM = infarto de miocardio; otras abreviaturas como en la <b>tabla 1</b>.</p>	

## CONCLUSIONES

El IMT2 es frecuente y explica una parte sustancial de los aumentos de la cTn en la práctica clínica. Los mecanismos son heterogéneos, y ello hace que sean necesarios enfoques individualizados para el diagnóstico, el tratamiento y la estratificación del riesgo. Es preciso establecer un consenso respecto a cómo determinar el diagnóstico, para facilitar el empleo de tratamientos

basados en la evidencia destinados a mejorar los resultados.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Allan S. Jaffe, Department of Cardiovascular Diseases and Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Gonda 468, 200 1st, SW, Rochester, Minnesota 55905. Correo electrónico: jaffe.allan@mayo.edu. Twitter: @MayoClinicCV, @yadersandoval.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., for the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 2231-64.
2. Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 1569-72.
3. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem* 2017;63: 101-7.
4. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *Int J Cardiol* 2016;215:20-2.
5. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Schulz K, Apple FS. Use of objective evidence of myocardial ischemia to facilitate the diagnostic and prognostic distinction between type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018 Jul 1 [E-pub ahead of print].
6. Smilowitz NR, Weiss MC, Mauricio R, et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int J Cardiol* 2016;218:196-201.
7. Arora S, Strassle PD, Qamar A, et al. Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on Hospital-Level MI outcomes: implications for Quality and Public Reporting. *J Am Heart Assoc* 2018;7: e008661.
8. Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, for the TOTAL-AMI Study Group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2015;101:101-6.
9. Bonaca MP, Ruff CT, Kosowsky J, et al. Evaluation of the diagnostic performance of current and next-generation assays for cardiac troponin I in the BWH-TIMI ED Chest Pain Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:195-202.
10. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation* 2012;125: 577-83.
11. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, et al. Effect of the novel thienopyridine Prasugrel compared with Clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2758-64.
12. Cedié G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with nonischemic myocardial injury. *Heart* 2017;103: 616-22.
13. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018; 137:1236-45.
14. Dhese S, Shanks M, Tymchak WJ. Troponin rise in hospitalized patients with nonacute coronary syndrome: retrospective assessment of outcomes and predictors. *Can J Cardiol* 2015;31:296-301.
15. Dohi T, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Etiology, frequency, and clinical outcomes of myocardial infarction after successful drug-eluting stent implantation: two-year follow-up from the ADAPT-DES study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8: e002447.
16. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80: 768-76.
17. El-Haddad H, Robinson E, Swett K, Wells GL. Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions. *World J Cardiovasc Dis* 2012;2:237-41.
18. Gaggin HK, Liu Y, Lyass A, et al. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography. *Circulation* 2017;135:116-27.
19. Greenslade JH, Adikari T, Mueller C, et al. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study. *Emerg Med J* 2018;35: 169-75.
20. Guimaraes PO, Leonardi S, Huang Z, et al. Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. *Am Heart J* 2018;196:28-35.
21. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:622-8.
22. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104:9-13.
23. Landes U, Bental T, Orvin K, et al. Type 2 myocardial infarction: a descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol* 2016;67:51-6.
24. Lopez-Cuenca A, Gomez-Molina M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:15-22.
25. Meigher S, Thode HC, Peacock WF, Bock JL, Gruber L, Singer AJ. Causes of elevated cardiac troponins in the emergency department and their associated mortality. *Acad Emerg Med* 2016;23: 1267-73.
26. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2010;139:228-33.
27. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1558-68.
28. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38:3514-20.
29. Paiva L, Providencia R, Barra S, Dinis P, Faustino AC, Goncalves L. Universal definition of myocardial infarction: clinical insights. *Cardiology* 2015;131:13-21.
30. Putot A, Derrida SB, Zeller M, Avondo A, Ray P, Manckoundia P, Cottin Y. Short-term prognosis of myocardial injury, type 1 and type 2 myocardial infarction in the emergency unit. *Am J Med* 2018;131:1209-19.
31. Radovanovic D, Pilgrim T, Seifert B, Urban P, Pedrazzini G, Erne P. Type 2 myocardial infarction: incidence, presentation, treatment and outcome in routine clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017;18:341-7.
32. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789-97.
33. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014;127:295-302.
34. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446.e5-21.
35. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, et al. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury. *Am J Med* 2018;131:548-54.
36. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, et al. Type 1 and 2 myocardial infarction and myocardial injury: clinical transition to high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2017;130:1431-9.
37. Sandoval Y, Smith SW, Schulz KM, et al. Diagnosis of type 1 and type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system. *Clin Chem* 2015; 61:657-63.
38. Sandoval Y, Thorsen SE, Smith SW, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3: 317-25.
39. Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med* 2015;128:493-501.
40. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin T at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015;386:2481-8.
41. Smith SW, Diercks DB, Nagurney JT, et al. Central versus local adjudication of myocardial

- infarction in a cardiac biomarker trial. *Am Heart J* 2013;165:273-9.
42. Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, et al. The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) classification system: a taxonomy for young women with acute myocardial infarction. *Circulation* 2015;132: 1710-8.
43. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, et al. Type-II myocardial infarction—patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One* 2014; 9:e84285.
44. Szymanski FM, Karpinski G, Platek AE, et al. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2014;72:339-44.
45. White HD, Reynolds HR, Carvalho AC, et al. Reinfarction after percutaneous coronary intervention or medical management using the universal definition in patients with total occlusion after myocardial infarction: results from long-term follow-up of the Occluded Artery Trial (OAT) cohort. *Am Heart J* 2012;163:563-71.
46. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2079-87.
47. Gard A, Lindahl B, Batra G, et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart* 2018;104:1284-91.
48. Shah AS, Sandoval Y, Noaman A, et al. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *BMJ* 2017;359:j4788.
49. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.
50. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-25.
51. Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V. OCT for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:198-209.
52. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:904-10.
53. Sheth T, Natarajan MK, Hsieh V, et al. Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2018;120:725-33.
54. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:523-7.
55. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e523-57.
56. Matsue Y, Yoshida K, Hoshino M, et al. Clinical features and prognosis of type 2 myocardial infarction in vasospastic angina. *Am J Med* 2015; 128:389-95.
57. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, et al. Coronary embolus: An underappreciated cause of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11: 172-80.
58. Goran KP. Suggestion to list acute aortic dissection as a possible cause of type 2 myocardial infarction (according to the universal definition). *Eur Heart J* 2008;29:2819-20.
59. Oshima S, Yasue H, Ogawa H, Okumura K, Matsuyama K. Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1990;82:2222-5.
60. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-53.
61. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, for the TOTAL-AMI Study Group. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction. *Am J Med* 2016; 129:398-406.
62. Stark MM, Schwartz RS, Satran D, et al. "No culprit" ST-elevation myocardial infarction: role of cardiac magnetic resonance imaging. *Crit Pathw Cardiol* 2014;13:135-40.
63. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017;63:73-81.
64. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1231-8.
65. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125: 1205-13.
66. Sandoval Y, Apple FS, Jaffe AS. How will the transition to hs-cTn affect the diagnosis of type 1 and 2 MI?. June 29, 2018. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/06/29/09/33/how-will-the-transition-to-hs-ctn-affect-the-diagnosis-of-type-1-and-2-mi>. Accessed August 12, 2018.
67. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;36:759-65.
68. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015; 131:269-79.
69. Lambrakis K, French JK, Scott IA, et al. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): a randomized trial design. *Am Heart J* 2018;208:11-20.
70. Vargas KG, Haller PM, Jäger B, et al. Variations on classification of main types of myocardial infarction: a systematic review and outcome metaanalysis. *Clin Res Cardiol* 2018 Dec 7 [E-pub ahead of print].
71. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936-44.
72. Landesberg G, Mosseri M, Zagher D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003;37: 1839-45.
73. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
74. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2325-34.
75. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 2014;42:790-800.
76. Januzzi JL Jr., Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012;33: 2265-71.
77. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 2906-16.
78. McCarthy CP, Vaduganathan M, Januzzi JL Jr. Type 2 myocardial infarction—diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA* 2018;320:433-4.

---

**PALABRAS CLAVE** infarto agudo de miocardio, troponina cardiaca, lesión miocárdica, infarto de miocardio de tipo 2, Definición Universal del Infarto de Miocardio

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL

## Infarto de miocardio tipo 2

Ana María Salvati, MTSAC, FACC

La utilización de métodos de sensibilidad creciente para la detección de troponina en sangre ha significado una ayuda muy valiosa a la hora del diagnóstico precoz del IAM, así como para la desestimación de la necrosis miocárdica, pero al mismo tiempo provocaron una multiplicación de determinaciones positivas en situaciones clínicas diversas, en las que la asignación de un diagnóstico definitivo puede resultar muy complejo.

Es importante tener presente que valores aumentados de troponina indican lesión miocárdica, pero no hacen referencia al mecanismo fisiopatológico subyacente.

La definición de infarto se refiere a la muerte de células miocárdicas como consecuencia de isquemia prolongada. La cuarta definición de infarto establece como criterios la presencia de síntomas característicos, y movilización de biomarcadores, preferentemente troponina, con al menos un valor que supere el percentil 99 de la normalidad, y evidencia electrocardiográfica de isquemia y/o necrosis, o de imágenes que demuestren pérdida de músculo cardíaco viable. En cuanto al mecanismo de producción, se contempla la disrupción de la placa aterosclerótica así como el vinculado a trastornos en el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno. (1)

La disrupción de una placa es la causa más frecuente en el IAM tipo 1, en tanto que el desajuste entre aporte y demanda de O<sub>2</sub> es el sustrato habitual del IAM tipo 2, donde la enfermedad coronaria puede o no estar presente, pero de existir, la extensión de la misma será determinante de la magnitud del desequilibrio necesario para producir isquemia.

En esta revisión Sandoval y Jaffe hacen una exhaustiva evaluación de la bibliografía existente abarcando diversos aspectos del IAM tipo 2, y plantean una interesante perspectiva de establecer algoritmos de diagnóstico y tratamiento en función de fenotipos determinados. (2)

En primer lugar, el diagnóstico puede plantear dificultades múltiples. No existen criterios específicos como en el caso del IAM tipo 1, las situaciones clínicas en las cuales se presenta pueden agregar complejidad al algoritmo diagnóstico y la aplicación de una secuencia de estudios

complementarios para su confirmación puede frustrarse por limitantes derivadas de la situación clínica del paciente. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres, diabéticos o poblaciones arias, en quienes los síntomas atípicos son más comunes (3)

La frecuencia de presentación es muy variable en las distintas series probablemente condicionado por múltiples circunstancias: la heterogeneidad de los criterios utilizados para el diagnóstico y las poblaciones consideradas para el análisis son determinantes. En un análisis retrospectivo de Melberg y colaboradores, solo el 1.6% de los síndromes coronarios agudos correspondieron a IAM tipo 2. (4) Estos valores contrastan con los hallazgos del estudio Casablanca, de diseño prospectivo, que mostró una incidencia mucho mayor (12,2%) y asociado a pacientes más arios y con más comorbilidades que aquellos que presentaron IAM tipo 1. (5) En un metanálisis de 20 estudios que incluyó 93194 pacientes con IAM, el 8.2% fueron considerados como tipo 2. (6) Es evidente que si se establece como requisito un cuadro clínico compatible con un síndrome coronario agudo, el número de diagnósticos se reducirá, mientras que un criterio muy inclusivo nos expone al riesgo de sobrediagnosticar infartos, incluyendo entre ellos a pacientes que solo presentaron lesión miocárdica.

Dado que la extensión de la necrosis en el IAM tipo 2 suele ser menor que en el tipo 1, también los montos detectados de troponina son menores, pero no existe un valor de corte que pueda usarse para diferenciar uno de otro, así como tampoco resultó de utilidad el delta entre determinaciones subsiguientes. (7) Si a esta limitación se le agrega que el tiempo a la consulta puede ser más prolongado que el IAM tipo 1, por la mayor frecuencia de síntomas atípicos, también es posible perder la curva de ascenso y descenso característico de la troponina y llevar en este caso al infradiagnóstico.

Situaciones similares se plantean en pacientes sometidos a cirugía no cardiovascular debido a la escasez de síntomas por el uso de analgésicos, o en aquellos con insuficiencia cardíaca o condiciones clínicas críticas, todos escenarios donde los incrementos de troponina pueden

reflejar muerte celular pero no necesariamente como consecuencia de un proceso isquémico agudo.

La precisión del diagnóstico tiene impacto en el pronóstico. Cuando se excluyen aquellos pacientes críticos y con gran número de comorbilidades, la evolución a corto y largo plazo no parece tan desfavorable, pero si se incluyen los pacientes más complejos, la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, es mucho mayor que en el IAM tipo 1, pudiendo en ocasiones, triplicarla. Esto debería tenerse en cuenta para la toma de decisiones en cuanto a conductas diagnósticas y terapéuticas con estos pacientes, que luego de estabilizados deberían ser estudiados a fin de planear el tratamiento específico en caso de encontrar enfermedad obstructiva significativa. (4,8-10)

Si bien no existen guías específicas para el manejo de pacientes con IAM tipo 2, se destaca la importancia de determinar la causa subyacente del mismo. Para aquellos cuya etiología está relacionada directamente con enfermedad de las arterias coronarias, existen evidencias más firmes para la conducta a seguir. Por el contrario, cuando la causa está asociada al desajuste entre la demanda y el aporte de O<sub>2</sub>, no hay una uniformidad de criterios, pero indudablemente aquí cobra importancia la posibilidad de corregir la causa desencadenante del desequilibrio, aunque también debe insistirse en la búsqueda de enfermedad coronaria asociada, que dependiendo de su gravedad contribuirá al desencadenamiento de la isquemia y su extensión, así como del riesgo de muerte cardiovascular o la recurrencia del IAM. (11)

El algoritmo diagnóstico en estos pacientes puede resultar difícil y la implementación de métodos de imágenes invasivos como OCT o IVUS (12-15) y no invasivos a fin de mejorar la aproximación a la etiología deberá considerarse cuando el hallazgo de enfermedad coronaria pueda condicionar la implementación de conductas terapéuticas.

Por tratarse de una patología con tan diversos mecanismos fisiopatológicos, implementar un tratamiento que convenga a todos los pacientes no parece factible. Por ello se debe diferenciar aquellos infartos que tienen enfermedad coronaria primaria de los causados por alteración en la oferta y demanda de O<sub>2</sub> y que requerirán una estrategia terapéutica más personalizada. (1)

Los autores proponen enfocar la secuencia diagnóstica y terapéutica considerando dos posibles fenotipos: coronario y no coronario. El primer grupo conformado por una población más joven y con menor carga de comorbilidades. Por el contrario, el fenotipo no coronario está integrado por pacientes añosos y con una carga variable de condiciones comórbidas, que deberán ser estabilizadas o resueltas como primer paso, y posteriormente en aquellos con hallazgos de alto riesgo para presencia de enfermedad aterotrombótica, se establecerán los estudios correspondientes. (2)

Finalmente, los autores plantean algunos desafíos a futuro, como establecer con mayor precisión a quienes se les debería hacer una determinación de troponina, determinar la secuencia de estudios de imágenes no invasivos o invasivos y tener criterios más acotados para el diagnóstico de IAM tipo 2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., for the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 2231-64.
2. Sandoval Y, Jaffe A. Type 2 Myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1846-60
3. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem* 2017;63: 101-7.
4. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2010;139:228-33.
5. Gaggin HK, Liu Y, Lyass A, et al. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography. *Circulation* 2017;135:116-27.
6. Vargas KG, Haller PM, Jäger B, et al. Variations on classification of main types of myocardial infarction: a systematic review and outcome metaanalysis. *Clin Res Cardiol* 2018 Dec 7 [E-pub ahead of print]
7. Sandoval Y, Thorsen SE, Smith SW, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:317-25.
8. Putot A, Derrida SB, Zeller M, Avondo A, Ray P, Manckoundia P, Cottin Y. Short-term prognosis of myocardial injury, type 1 and type 2 myocardial infarction in the emergency unit. *Am J Med* 2018;131:1209-19.
9. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, et al. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury. *Am J Med* 2018;131:548-54.
10. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1558-68.
11. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Longterm outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018; 137:1236-45.
12. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-25.
13. Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V. OCT for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:198-209.
14. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:904-10.
15. Sheth T, Natarajan MK, Hsieh V, et al. Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2018;120:725-33.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Resultados clínicos en la insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa y limitaciones de las guías actuales



Li-Tan Yang, MD,<sup>a</sup> Hector I. Michelena, MD,<sup>a</sup> Christopher G. Scott, MS,<sup>b</sup> Maurice Enriquez-Sarano, MD,<sup>a</sup> Sorin V. Pislaru, MD,<sup>a</sup> Hartzell V. Schaff, MD,<sup>c</sup> Patricia A. Pellikka, MD<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Existen pocos datos sobre las características y la evolución clínica actuales de los pacientes con una insuficiencia aórtica (IA) significativa.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos beneficiosos de la reparación o reemplazo de válvula aórtica (RVA) y el valor pronóstico de las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) en los pacientes con una IA significativa.

**MÉTODOS** Entre los años 2006 y 2017, se incluyó en el estudio a pacientes consecutivos con una IA crónica  $\geq$  moderada-grave que no tenían antecedentes de cirugía cardíaca, infarto de miocardio ni enfermedad coronaria manifiesta.

**RESULTADOS** De los 748 participantes ( $58 \pm 17$  años de edad; 82% varones), 387 (52%) fueron tratados médicamente y en 361 (48%) se realizó una RVA. De los 361 pacientes tratados con RVA, 334 (93%) cumplían los criterios de la guía de práctica clínica: Indicaciones de clase I en 284 (79%) pacientes, que incluían síntomas en 236, e indicaciones de clase II en 50 (14%). En los 27 (7%) pacientes restantes se optó por la cirugía sin indicaciones de clase I o II. Tras una mediana de seguimiento de 4,9 años (rango intercuartílico: 2,3 a 8,3 años), 125 (17%) pacientes habían fallecido. Se observó una asociación de la edad, las comorbilidades, los síntomas iniciales y un valor más elevado del índice del diámetro telesistólico VI (iDTSVI) con la mortalidad por cualquier causa ( $p \leq 0,01$  en todos los casos). En comparación con pacientes que tenían un iDTSVI  $< 20$  mm/m<sup>2</sup>, los pacientes con un iDTSVI de 20 a 25 mm/m<sup>2</sup> (*hazard ratio*: 1,53; intervalo de confianza del 95%: 1,01 a 2,31) y  $\geq 25$  mm/m<sup>2</sup> (HR: 2,23; intervalo de confianza del 95%: 1,32 a 3,77) presentaron un riesgo de mortalidad superior. La RVA se asoció a una mejor supervivencia ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con una indicación de clase I para la cirugía presentaron una supervivencia posoperatoria inferior ( $p < 0,003$ ).

**CONCLUSIONES** Las indicaciones de clase I para la cirugía, principalmente los síntomas, son los desencadenantes más frecuentes para aplicar un tratamiento de RVA. Las indicaciones de clase II se asociaron a un mejor resultado posoperatorio y, por consiguiente, conviene prestarles más atención. El iDTSVI fue el único parámetro del VI para el que se observó una asociación independiente con la mortalidad por cualquier causa, y el valor de corte ideal parece ser inferior al determinado anteriormente. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1741-52) © 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 <sup>a</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; <sup>b</sup>Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; and the <sup>c</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos. Este trabajo fue financiado con una subvención de la Mayo Clinic. El Dr. Enriquez-Sarano ha recibido ayuda mediante una subvención de investigación de Edwards. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de junio de 2018; original revisado recibido el 18 de diciembre de 2018, aceptado el 7 de enero de 2019.

En comparación con la guía de 2006, la guía de 2014 de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* (AHA/ACC) sobre las valvulopatías (VP) recomendó una reducción de las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) para la intervención quirúrgica en la insuficiencia aórtica (IA) grave (1, 2). Sin embargo, la mayor parte de los estudios que sentaron las bases de las recomendaciones de la guía se publicaron hace más de una década que incluían pacientes tratados hace más de 20 años. Además, muchas investigaciones previas sobre la IA incluyeron tan solo a pacientes tratados con una reparación o reemplazo de válvula aórtica (RVA) (3-6). Sin embargo, la RVA elimina el exceso de riesgo de muerte de estos pacientes y mejora la función del VI (1, 2, 7). En consecuencia, para comprender la influencia de la función VI inicial en los resultados clínicos dentro de la evolución natural de la IA, es crucial incluir a poblaciones no tratadas quirúrgicamente. En estudios previos se incluyó también a pacientes con una enfermedad coronaria (EC) manifiesta o tratados anteriormente con cirugía de bypass arterial coronario (CABG) (3-5). Así pues, no está claro en qué medida la isquemia miocárdica contribuyó a producir el agrandamiento de la cámara y la mortalidad en los pacientes con IA (3-5, 8). Además, los parámetros utilizados para una cuantificación detallada de la IA y para la valoración de la función diastólica no estaban estandarizados todavía y no se incluyeron en los análisis anteriores. A lo largo del tiempo, las herramientas diagnósticas cuantitativas y las técnicas quirúrgicas han avanzado, se ha ampliado la experiencia en la reparación de la válvula aórtica, han cambiado las etiologías de la IA (9) y se ha rebajado el umbral utilizado para la remisión al tratamiento quirúrgico (10). Además, hay nuevos tratamientos que continúan evolucionando (11).

En consecuencia, en este estudio de pacientes con una IA crónica pura de un grado como mínimo moderado, el objetivo fue determinar lo siguiente: 1) indicaciones para la cirugía, según la guía de VP de AHA/ACC de 2014; 2) factores determinantes de la supervivencia, incluida la repercusión de la RVA; y 3) parámetros ecocardiográficos correlacionados con el estado sintomático.

## MÉTODOS

**POBLACIÓN EN ESTUDIO** Entre enero de 2006 y octubre de 2017, identificamos a todos los pacientes consecutivos con IA moderada-grave o grave evaluados con una ecocardiografía transtorácica (ETT) completa y excluimos a los que presentaban disección aórtica aguda, endocarditis aguda, estenosis aórtica o mitral o insuficiencia mitral de un grado superior a leve, antecedentes de cirugía valvular aórtica o mitral previa, miocardiopatía hipertrófica, cáncer terminal y cardiopatías carcinoides.

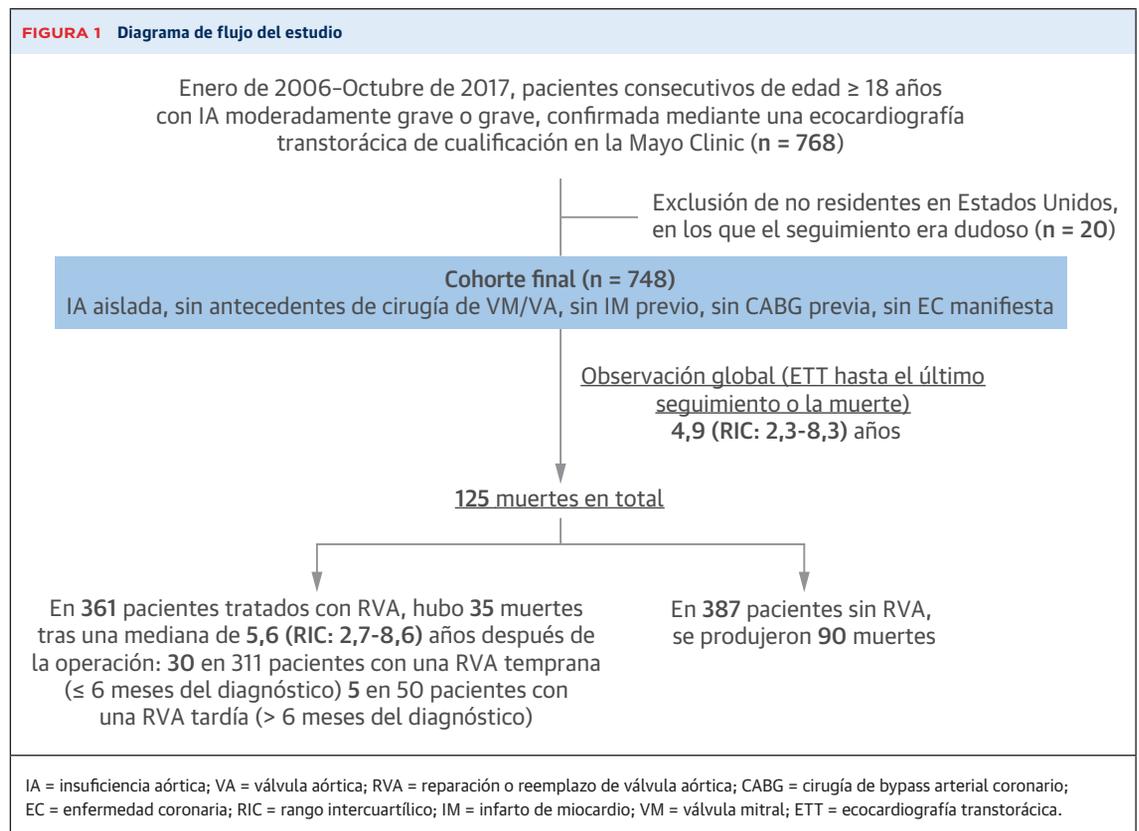
Con objeto de eliminar los posibles efectos de la miocardiopatía isquémica en el agrandamiento del VI y en la mortalidad, utilizamos los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades y una revisión de las historias clínicas para identificar y excluir a los pacientes con un infarto de miocardio previo, CABG previa o enfermedad coronaria manifiesta (estenosis de la coronaria principal izquierda >50%, EC de 2 o 3 vasos que requiriera intervención) (figura 1). En todos los pacientes incluidos se llevó a cabo una evaluación detallada de cardiología y cirugía cardiovascular en un plazo de 30 días tras la primera ETT de cualificación para el estudio, y en los pacientes en los que se dispuso de más de 1 ETT de cualificación para el estudio se utilizó para el análisis la primera de ellas. La decisión de practicar una RVA la tomaron de forma compartida el médico encargado del tratamiento y el paciente, basándose en la consideración de los riesgos y beneficios y las recomendaciones de la guía (2). Extrajimos los antecedentes y características iniciales de interés de cada paciente de la historia clínica electrónica (revisión de la historia clínica y código de la Clasificación Internacional de Enfermedades - 9ª Revisión y 10ª Revisión), y se registraron los datos prospectivamente durante la consulta cardiovascular por la IA. Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson (12). Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro.

**ECOCARDIOGRAFÍA** Se realizó una ETT con cuantificación de las cámaras cardíacas según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* (13). Se utilizó un enfoque integrado para el diagnóstico de la gravedad de la IA con una combinación de medidas cuantitativas y semicuantitativas, incluido el volumen de regurgitación basado en el área de superficie de isovelocidad proximal, la anchura de la *vena contracta* y la integral de velocidad-tiempo del flujo invertido en la aorta descendente (14). Todas las ecocardiografías las interpretaron cardiólogos con experiencia y una capacitación de nivel III. La evaluación de la función diastólica se basó en las recomendaciones de la guía (15). La disfunción diastólica avanzada se definió como una pseudonormalización del patrón de flujo de entrada mitral o el llenado VI restrictivo. Las mediciones se hicieron a partir de un promedio de  $\leq 3$  y 5 latidos en los pacientes en ritmo sinusal y en fibrilación auricular, respectivamente.

**SÍNTOMAS Y USO DE LAS INDICACIONES QUIRÚRGICAS DE AHA/ACC DE 2014** Se consideraron sintomáticos los pacientes en los que los cardiólogos o cirujanos cardiovasculares encargados de su asistencia habían registrado

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>ACC</b>	= American College of Cardiology
<b>AEOR</b>	= área efectiva de orificio de regurgitación
<b>AHA</b>	= American Heart Association
<b>CABG</b>	= cirugía de bypass arterial coronario
<b>DTDVI</b>	= diámetro telediastólico ventricular izquierdo
<b>DTSVI</b>	= diámetro telesistólico ventricular izquierdo
<b>EC</b>	= enfermedad coronaria
<b>ETT</b>	= ecocardiografía transtorácica
<b>FEVI</b>	= fracción de eyección ventricular izquierda
<b>HR</b>	= hazard ratio
<b>IA</b>	= insuficiencia aórtica
<b>IDTSVI</b>	= índice de diámetro telesistólico ventricular izquierdo
<b>NYHA</b>	= New York Heart Association
<b>OR</b>	= odds ratio
<b>RIC</b>	= rango intercuartílico
<b>RVA</b>	= reparación o reemplazo de válvula aórtica
<b>VI</b>	= ventrículo izquierdo
<b>VP</b>	= valvulopatía



síntomas en la historia clínica electrónica durante la consulta. Se utilizó la guía sobre VP de AHA/ACC de 2014 para las definiciones de las indicaciones quirúrgicas, que incluyeron las siguientes: 1) síntomas (indicación de clase I); 2) fracción de eyección VI (FEVI) < 50% (clase I); 3) cirugía para la dilatación aórtica o los aneurismas (otra cirugía cardíaca; clase I); 4) índice del diámetro telesistólico VI (iDTSVI) > 25 mm/m<sup>2</sup> (clase IIa); 5) DTSVI > 50 mm (clase IIa); y 6) diámetro telediastólico VI (DTDVI) > 65 mm (clase IIb) (2).

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN** La variable de valoración fue la mortalidad por cualquier causa. Se optó por este criterio, en vez de por el de la mortalidad cardíaca, como variable de valoración más robusta debido a las limitaciones de los certificados de defunción por lo que respecta a la definición y registro exactos de la causa de la muerte (16). Se determinó la supervivencia de todos los participantes con el empleo de Accurint (LexisNexis, RELX Group, Nueva York, Nueva York), un recurso comercializado que combina información procedente de múltiples fuentes nacionales (consulta realizada en mayo de 2018). La observación se realizó entre la fecha de la ETT de cualificación para el estudio y la muerte o la última fecha de seguimiento.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO** Las variables continuas se expresaron en forma de media ± DE según la distribución de

los datos, y se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de suma de rango de Wilcoxon cuando así procedía. Las variables discretas se presentaron en forma de porcentajes y se compararon con la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Se utilizaron modelos de regresión lineal generalizada y de regresión logística, tanto binarios como ordinales, para las variables continuas y discretas, respectivamente, cuando fue necesario un ajuste respecto a covariables. Se aplicó un análisis de regresión lineal para estudiar las relaciones entre la edad y las dimensiones de la cámara del VI. Se usó un modelo de riesgos proporcionales para identificar los factores determinantes de los resultados. Se resumieron los resultados obtenidos mediante la *hazard ratio* (HR) y el intervalo de confianza del 95%. Se seleccionaron los parámetros para la inclusión en el análisis multivariable cuando el valor de p era <0,05 en el análisis univariable. La RVA se analizó como covariable dependiente del tiempo en el modelo de riesgos proporcionales. Para determinar si había evidencia de efectos diferentes de la RVA según el iDTSVI, se evaluó la interacción dentro del análisis de regresión de riesgos proporcionales ajustado. Se utilizó un análisis con un punto temporal de referencia (*landmark analysis*) (17) para ilustrar el efecto de la RVA, dependiente del tiempo, en la supervivencia. Al cabo de 6 meses, se subdividió a los pacientes supervivientes en 2 grupos: los pacientes con y sin RVA en 6 meses. A continuación se presentaron los resultados gráficamente

**TABLA 1 Características iniciales y parámetros ecocardiográficos en el conjunto de todos los pacientes (N = 748)**

Edad, años*	58 ± 17
Mujeres	137 (18)
Presión arterial sistólica, mmHg	130 ± 20
Presión arterial diastólica, mmHg	64 ± 13
Raza/origen étnico	
Blancos	664 (89)
Afroamericanos	12 (2)
Asiáticos	11 (1)
Otros	61 (8)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28 ± 5
Área de superficie corporal, m <sup>2</sup> †	2,01 ± 0,24
Síntomas iniciales	339 (46)
Clase funcional de la NYHA*	
I	431 (58)
II	203 (27)
III + IV	87 (12)
Indeterminada	27 (3)
Antecedentes patológicos	
Hipertensión	361 (48)
Diabetes mellitus	31 (4)
Hiperlipidemia	258 (34)
Enfermedad renal crónica en estadio >3b	46 (6)
Ictus/accidente isquémico transitorio	49 (7)
Endocarditis	44 (6)
Enfermedad del tejido conjuntivo	29 (4)
Fibrilación auricular en el momento de la ecocardiografía transtorácica	30 (4)
Fumador actual/exfumador	321 (43)
Índice de comorbilidad de Charlson	1,6 ± 2,1
Analítica	
Hemoglobina, g/dl	13,6 ± 1,6
Ln NT-proBNP (n = 244), Ln(pg/ml)	5,6 ± 1,7
Colesterol total (n = 532), mg/dl	174 ± 37
Lipoproteínas de baja densidad (n = 533), mg/dl	97 ± 30
Lipoproteínas de alta densidad (n = 534), mg/dl	54 ± 17
Morfología de la válvula aórtica	
Tricuspídea	436 (58)
Bicuspídea	290 (39)
Unicuspídea/tetracuspídea	11 (1,5)
Indeterminada	11 (1,5)

Continúa en la columna siguiente.

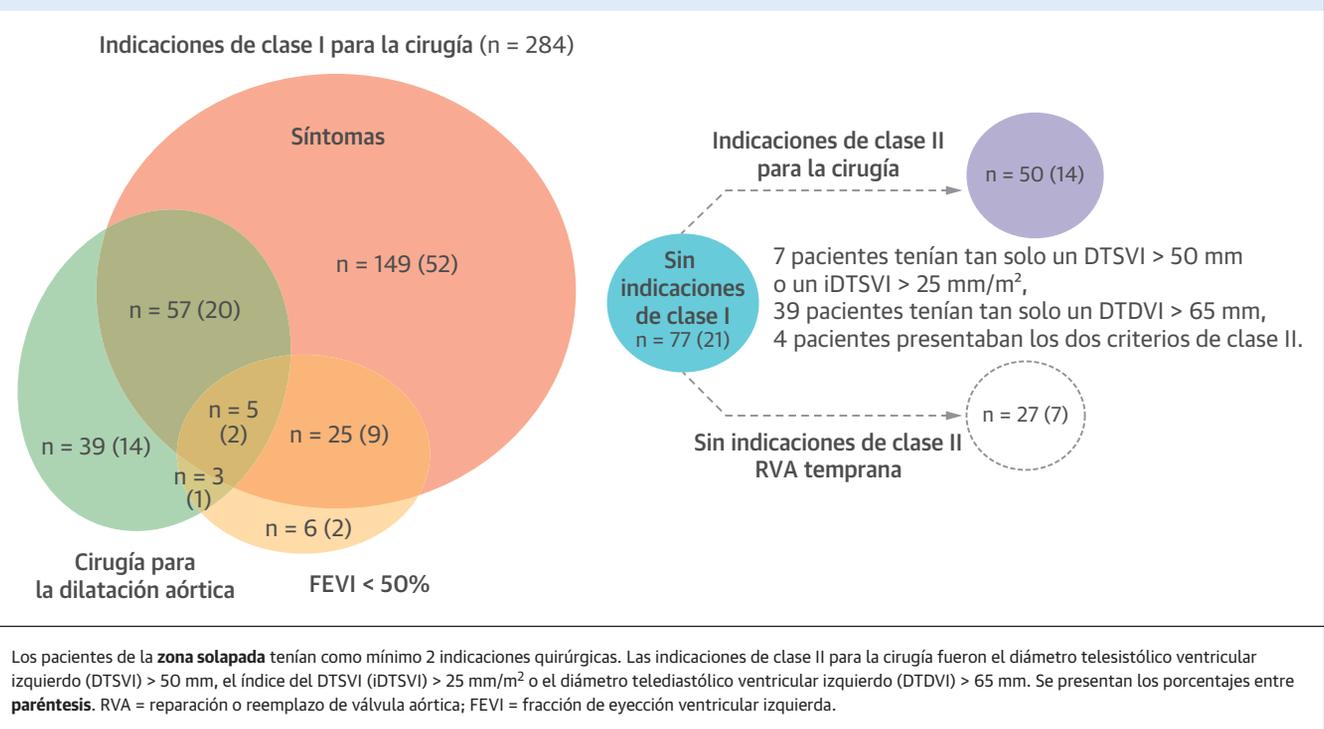
en los distintos subgrupos de iDTSVI con un ajuste respecto a edad, sexo, síntomas e índice de Charlson. Las estimaciones de la supervivencia basadas en el modelo se representaron también gráficamente para cada grupo, con objeto de ilustrar el efecto de la RVA a los niveles medios de las covariables. Se presentó gráficamente el riesgo de mortalidad según el iDTSVI tras un ajuste del iDTSVI con el empleo de una función polinómica de *splines*. El número de nudos se eligió basándose en una prueba de  $\chi^2$ . Se representaron gráficamente las curvas de supervivencia ajustadas utilizando un método de ajuste directo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con programas de estadística comercializados (IMP 11 y SAS 9.4, SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**TABLA 1 Continuación**

Parámetros ecocardiográficos	
FEVI, %	59 ± 8
FEVI < 50%	72 (10)
DTSVI	
Sin indexar, mm‡	40 ± 7
> 50 mm	49 (7)
> 55 mm	16 (2)
iDTSVI, mm/m <sup>2</sup> ‡	20 ± 4
iDTSVI >25 mm/m <sup>2</sup> *	74 (10)
DTDVI	
Sin indexar, mm‡	60 ± 7
> 65 mm	151 (20)
> 75 mm	15 (2)
Indexada, mm/m <sup>2</sup>	30 ± 4
Cuantificación de la IA	
Gravedad (evaluada con un enfoque integrado)	
Moderada-grave	277 (37)
Grave	471 (63)
Volumen de regurgitación (n = 621), ml	71 ± 26
AEOR (n = 584), mm <sup>2</sup>	30 ± 12
Vena contracta (n = 652), mm	6,0 ± 1,5
IVT inversa de aorta descendente (n = 652), cm/s	15 ± 5
Diastología	
Disfunción diastólica avanzada	
Pseudonormalización	187 (25)
Patrón de llenado de VI restrictiva	22 (3)
Índice de volumen auricular izquierdo (n = 718), ml/m <sup>2</sup>	39 ± 14
Velocidad E (n = 700), m/s	0,7 ± 0,3
e' septal (n = 709), cm/s	7,2 ± 2,6
E/e' (n = 687)	11 ± 6
Presión sistólica ventricular derecha (n = 557), mm Hg	31 ± 9
Dimensiones de raíz aórtica	
Anillo, mm	26 ± 4
Seno de Valsalva (n = 727), mm	40 ± 6
Aorta ascendente media (n = 692), mm	41 ± 7
> 45 mm	169 (23)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). \*Las mujeres tratadas quirúrgicamente presentaban con más frecuencia una clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA) (34% frente a 16%), un índice de diámetro telesistólico ventricular izquierdo (iDTSVI) > 25 mm/m<sup>2</sup> (34% frente a 9%) ( $p < 0,001$  en ambos casos) y tenían una edad similar (57 ± 17 años frente a 53 ± 16 años;  $p = 0,08$ ) en comparación con los varones. † El área de superficie corporal en pacientes de más de 65 años de edad fue menor en los hombres (< 65 años de edad frente a ≥ 65 años de edad: 2,1 ± 0,2 m<sup>2</sup> frente a 2,0 ± 0,2 m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) y en las mujeres (< 65 años de edad frente a ≥ 65 años de edad: 1,8 ± 0,2 m<sup>2</sup> frente a 1,7 ± 0,2 m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ). El área de superficie corporal fue menor en las mujeres (1,7 ± 0,2 m<sup>2</sup>) en comparación con los varones (2,1 ± 0,2 m<sup>2</sup>) ( $p < 0,0001$ ). ‡ En comparación con los varones, las mujeres tenían un valor inferior del diámetro telesistólico ventricular izquierdo (DTSVI) (37 ± 7 mm frente a 41 ± 6 mm) y el diámetro telesistólico ventricular izquierdo (DTDVI) (55 ± 6 mm frente a 61 ± 7 mm), pero un iDTSVI superior (22 ± 4 mm/m<sup>2</sup> frente a 20 ± 4 mm/m<sup>2</sup>) (p ajustada para la edad < 0,001, en todos los casos). En comparación con los pacientes de < 65 años de edad, los de edad ≥ 65 años tenían valores inferiores de DTDVI (60 ± 7 mm frente a 62 ± 6 mm en los varones; 53 ± 7 mm frente a 58 ± 5 mm en las mujeres) y de DTSVI (40 ± 7 mm frente a 41 ± 6 mm en los varones; 36 ± 7 mm frente a 39 ± 6 mm en las mujeres) ( $p \leq 0,02$  en ambos casos), pero el iDTSVI era similar (20 ± 4 mm/m<sup>2</sup> frente a 20 ± 3 mm/m<sup>2</sup> en los varones; 22 ± 4 mm/m<sup>2</sup> frente a 22 ± 3 mm/m<sup>2</sup> en las mujeres;  $p > 0,5$  en ambos casos).

IA= insuficiencia valvular aórtica; E = velocidad de llenado inicial mitral máxima; E/e' = cociente entre la velocidad de flujo de entrada mitral inicial y la velocidad diastólica inicial anular mitral determinado mediante Doppler tisular; AEOR = área efectiva de orificio de regurgitación; Ln = logaritmo natural; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; IVT = integral de la velocidad en el tiempo.

**FIGURA 2** Indicación quirúrgica en 361 pacientes tratados con intervenciones quirúrgicas sobre la válvula aórtica

## RESULTADOS

La cohorte la formaron 748 pacientes ( $58 \pm 17$  años de edad; 137 [18%] mujeres) (figura 1). Se practicó una RVA a 361 (48%) pacientes: temprana (en un plazo de 6 meses) en 311 (86%) y en > 6 meses en 50 (14%) pacientes. La mediana de tiempo entre la ETT y la RVA fue de 34 días (rango intercuartílico [RIC]: 6 a 86 días). En 387 (52%) pacientes no se realizó una RVA.

**CARACTERÍSTICAS INICIALES** En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes en la situación inicial. En esta cohorte sin EC manifiesta, tan solo un 10% de los pacientes presentaban una FEVI < 50%.

**INDICACIONES QUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES A LOS QUE SE PRACTICÓ UNA RVA** En la figura 2 se presenta la distribución de las indicaciones quirúrgicas en 361 pacientes tratados con RVA según la clase de la recomendación. En un total de 334 (93%) pacientes hubo como mínimo 1 criterio (clase I, IIa o IIb) para la reparación o reemplazo de la válvula aórtica; en 284 (79%) pacientes hubo indicaciones quirúrgicas de clase I y las más frecuentes fueron los síntomas (83% de 284); tan solo 50 (14%) pacientes tuvieron únicamente indicaciones quirúrgicas de clase II. Los pacientes que fueron operados por indicaciones de clase I (79%) eran de mayor edad que los que no tenían indicaciones de clase I (21%) ( $55 \pm 16$  años de edad frente a  $51 \pm 16$  años de edad;

$p = 0,033$ ). En 39 (14%) pacientes, la indicación principal para la operación fue la presencia de un aneurisma de la aorta ascendente. De los 27 (7%) pacientes que no cumplían los criterios de AHA/ACC de 2014, 20 tenían un DTDVI de 60 a 65 mm y los demás ( $n = 7$ ; DTDVI 54 a 59 mm) tenían un riesgo quirúrgico bajo, y optaron por una RVA en una fase más temprana de la evolución natural de la IA. Por lo que respecta a las dimensiones del VI en el momento de la operación, tan solo un 5% de 361 pacientes tenían un DTDVI > 75 mm o un DTSVI > 55 mm (criterios de la guía de 2006), lo cual sugiere que la RVA se practicó de manera relativamente temprana. El modelo de riesgos proporcionales de Cox para los factores determinantes de la RVA se muestra en la tabla 1 online. La presencia de síntomas, una mayor área efectiva del orificio de regurgitación (AEOR), un mayor iDTSVI, un mayor DTDVI y una menor FEVI (que son las indicaciones actuales para la intervención en la guía de AHA/ACC de 2014) mostraron una asociación con el resultado de la RVA.

**EVENTOS PERIOPERATORIOS EN LOS PACIENTES A LOS QUE SE PRACTICÓ UNA RVA** Se realizó una reparación de la válvula aórtica en 96 (27%) y un reemplazo valvular en 265 (73%) de los 361 pacientes; se utilizaron válvulas bioprotésicas en 138 (38%) pacientes. Las intervenciones concomitantes incluyeron la reparación de la aorta torácica en 113 (31%) pacientes (raíz de la aorta o aorta ascendente en 110 y aorta descendente proximal en 3), una CABG de un solo vaso en 21 (6%), una opera-

ción *maze* o de aislamiento de la vena pulmonar en 23 (6%), el cierre de un foramen oval permeable o de una comunicación interauricular en 23 (6%) y la ligadura de la orejuela auricular izquierda en 18 (5%). La media de duración de la hospitalización fue de  $6 \pm 3$  días. Las complicaciones observadas en un plazo de 30 días fueron la muerte en 1 paciente (< 1%), que se produjo fuera del hospital a los 10 días, la fibrilación auricular posoperatoria en 82 (23%), la ventilación prolongada (> 48 h) en 6 (1,6%) y el ictus en 3 (< 1%).

**MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA E IDTSVI** En un seguimiento ampliado de 12,1 años (mediana de 4,9 años [RIC]: 2,3 a 8,3 años), 369 (49%) pacientes dispusieron como mínimo de 5 años de seguimiento (52% seguimiento de 5 años en los supervivientes). La tasa de seguimiento fue del 100% hasta mayo de 2018. Se produjo la muerte de 125 (17%) pacientes (figura 1).

En la tabla 2 se presentan los modelos de análisis multivariable en 748 pacientes. La FEVI < 50% fue un factor predictivo univariable, pero no lo fue en el análisis multivariable. De las indicaciones de clase II para la RVA, el DTSVI (valor absoluto > 50 mm) no fue un factor predictivo univariable; paradójicamente, el DTDVI se asoció a un mejor resultado en el análisis univariable debido al efecto de la RVA. Evaluamos el valor pronóstico del iDTSVI. Los factores determinantes de la mortalidad por cualquier causa tras un ajuste respecto a la edad, las comorbilidades y el sexo, fueron los síntomas y un valor mayor del iDTSVI (modelo 1, tabla 2). En el examen de los 3 estratos de iDTSVI, el riesgo de muerte aumentó en los pacientes con un valor de iDTSVI de 20 a 25 mm/m<sup>2</sup>, y con un valor de iDTSVI  $\geq 25$  mm/m<sup>2</sup> en comparación con lo observado en los pacientes con un iDTSVI < 20 mm/m<sup>2</sup> (modelo 2, tabla 2). Un valor superior del AEOR, que indica la gravedad de la IA, mostró una asociación independiente con la mortalidad por cualquier causa; tras añadir el AEOR a los modelos, se observaron valores similares de HR para el iDTSVI, el iDTSVI de 20 a 25 mm/m<sup>2</sup> y el iDTSVI de  $\geq 25$  mm/m<sup>2</sup>, lo cual confirma la asociación entre los valores del iDTSVI y el aumento del riesgo de muerte (modelos 3 y 4, tabla 2). En un modelo de *splines* cúbicos restringidos, se observó una relación no lineal entre el iDTSVI y la probabilidad predicha de mortalidad, y la supervivencia a 5 años empezaba a empeorar en los pacientes con un iDTSVI > 20 mm/m<sup>2</sup> (ilustración central). Tras la exclusión de 21 pacientes a los que se había practicado una intervención de CABG (n = 21, 3 fallecidos), los resultados fueron similares (tabla 2 online).

**MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA Y RVA** Evaluamos también los efectos beneficiosos de la RVA como variable dependiente del tiempo en la cohorte total. La RVA se asoció a una mejor supervivencia global (modelos 1 a 5)

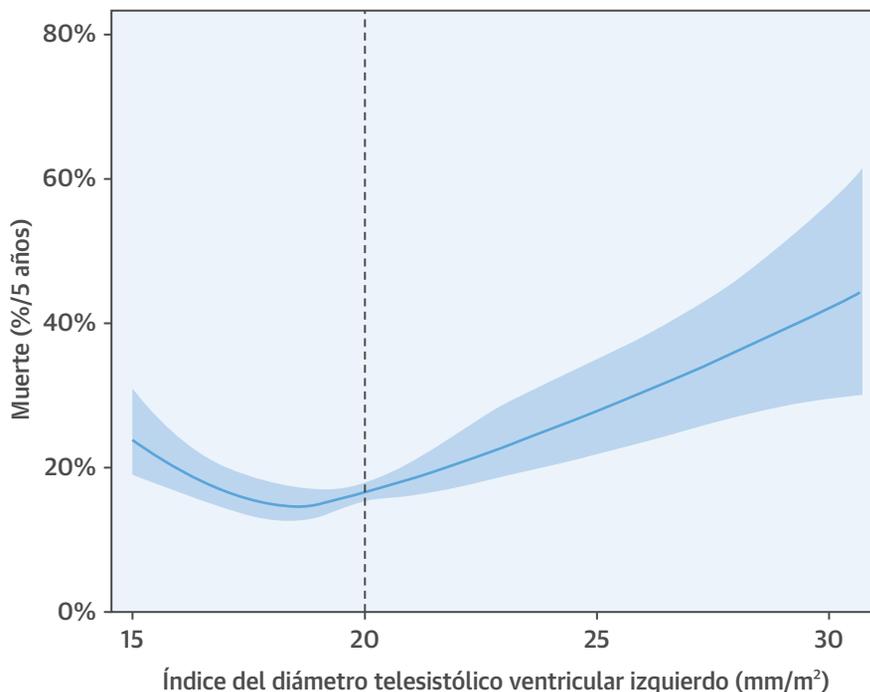
**TABLA 2 Factores predictivos multivariables de la mortalidad por cualquier causa (N = 748; 125 muertes)**

Modelo 1, 2, 3, 4 ajustado para edad, sexo, CCI	HR (IC del 95%)	Valor de p
<b>Modelo 1: iDTSVI como variable continua</b>		
Síntomas	3,16 (2,10-4,75)	<0,0001
iDTSVI por 1 mm/m <sup>2</sup> de aumento	1,05 (1,04-1,07)	0,01
RVA dependiente del tiempo	0,39 (0,25-0,61)	<0,0001
<b>Modelo 2: iDTSVI como variable discreta</b>		
Síntomas	3,08 (2,03-4,66)	<0,0001
iDTSVI < 20 mm/m <sup>2</sup>	Referencia	
20-25 mm/m <sup>2</sup>	1,53 (1,01-2,31)	0,04
$\geq 25$ mm/m <sup>2</sup>	2,23 (1,32-3,77)	0,003
RVA dependiente del tiempo	0,39 (0,25-0,62)	<0,0001
<b>Modelo 3: iDTSVI como variable continua y AEOR</b>		
Síntomas	3,06 (2,03-4,61)	<0,0001
iDTSVI por 1 mm/m <sup>2</sup> de aumento	1,05 (1,01-1,09)	0,02
AEOR por 10 mm <sup>2</sup> de aumento*	1,16 (0,96-1,40)	0,11
RVA dependiente del tiempo	0,36 (0,23-0,56)	<0,0001
<b>Modelo 4: iDTSVI como variable discreta y AEOR</b>		
Síntomas	2,97 (1,96-4,50)	<0,0001
iDTSVI < 20 mm/m <sup>2</sup>	Referencia	
20-25 mm/m <sup>2</sup>	1,48 (0,98-2,24)	0,06
$\geq 25$ mm/m <sup>2</sup>	2,25 (1,33-3,81)	0,003
AEOR por 10 mm <sup>2</sup> de aumento*	1,16 (1,04-2,54)	0,12
RVA dependiente del tiempo	0,35 (0,22-0,56)	<0,0001
<b>Modelo 5: Repercusión de la RVA en los subgrupos de iDTSVI</b>		
RVA dependiente del tiempo (sin ajustar)	0,36 (0,24-0,53)	<0,0001
RVA dependiente del tiempo (ajustada según la edad, el sexo, el CCI y los síntomas)		
iDTSVI < 20 mm/m <sup>2</sup>	0,46 (0,25-0,86)	0,02
iDTSVI de 20-25 mm/m <sup>2</sup>	0,28 (0,12-0,63)	0,002
iDTSVI $\geq 25$ mm/m <sup>2</sup>	0,33 (0,10-1,12)	0,08

La mortalidad fue de 96 casos tras el ajuste según el AEOR. \*No se dispone del AEOR en 584 (78%) pacientes.  
RVA = reparación o reemplazo de válvula aórtica; IC = intervalo de confianza; CCI = índice de comorbilidad de Charlson; HR = *hazard ratio*; otras abreviaturas como en la tabla 1.

(tabla 2). No hubo ningún indicio de que el efecto de la RVA fuera diferente en los distintos subgrupos de iDTSVI (p para la interacción = 0,32). En el análisis con un punto temporal de referencia, los pacientes tratados con RVA en un plazo de 6 meses presentaron una mejor supervivencia en los 3 subgrupos de iDTSVI, en comparación con los pacientes no tratados con RVA en los 6 primeros meses (de los cuales a un 88% no se les practicó nunca una RVA) (figura 3). La supervivencia estimada a los niveles medios de las covariables, que ilustra el efecto de la RVA dependiente del tiempo, fue similar a la del análisis con un punto temporal de referencia (figura 1 online).

Los factores determinantes de la mortalidad global tras la RVA (n = 35) fueron los síntomas iniciales, la clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y el valor inferior de la FEVI. Al clasificar de forma dicotómica a los pacientes tratados con RVA según la presencia o no de indicaciones quirúrgicas de clase I, los pacientes con indicaciones de clase I mostraron una menor supervivencia (tabla 3, figura 4).

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Supervivencia global según el diámetro telesistólico ventricular izquierdo indexado según el área de superficie corporal en la cohorte total (pacientes operados y no operados)

Yang, L.-T. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1741-52.

El modelo polinómico de *splines* muestra que la supervivencia a 5 años se empezó a deteriorar en los pacientes con un índice del diámetro telesistólico ventricular izquierdo > 20 mm/m<sup>2</sup>.

Tiene interés señalar que, aunque las mujeres tenían con mayor frecuencia una clase funcional III o IV de la NYHA y un iDTSVI > 25 mm/m<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ) en el momento de ser remitidas a la RVA (tabla 1), su supervivencia tras la RVA fue similar a la de los hombres ( $p = 0,38$ ). La supervivencia tras la asociación según la clase funcional de la NYHA se presenta en la figura 2 online.

#### CRITERIOS RELATIVOS A LA CÁMARA DEL VI: DIFERENCIAS SEGÚN EDAD Y SEXO

En esta cohorte, las mujeres presentaron valores inferiores de DTDVI, DTSVI y área de superficie corporal, pero tuvieron un iDTSVI más elevado (notas al pie, tabla 1). Los pacientes de edad superior a 65 años tenían valores menores del área de superficie corporal, el DTDVI y el DTSVI, pero el iDTSVI fue similar tanto en los hombres como en las mujeres (véanse las notas al pie de la tabla 1). Tras aplicar un ajuste respecto a la presencia de síntomas, los factores independientes asociados a los criterios de la cámara del VI fueron los siguientes: 1) DTDVI > 65 mm: menor edad (*odds ratio* [OR] por cada 5 años menos: 1,08;  $p = 0,005$ ), reducción de la FEVI (OR por cada 5% de disminución: 1,32;  $p < 0,0001$ ) y sexo masculino (OR: 11,6;  $p < 0,0001$ ); 2) DTSVI > 50 mm: menor edad (OR por cada 5 años

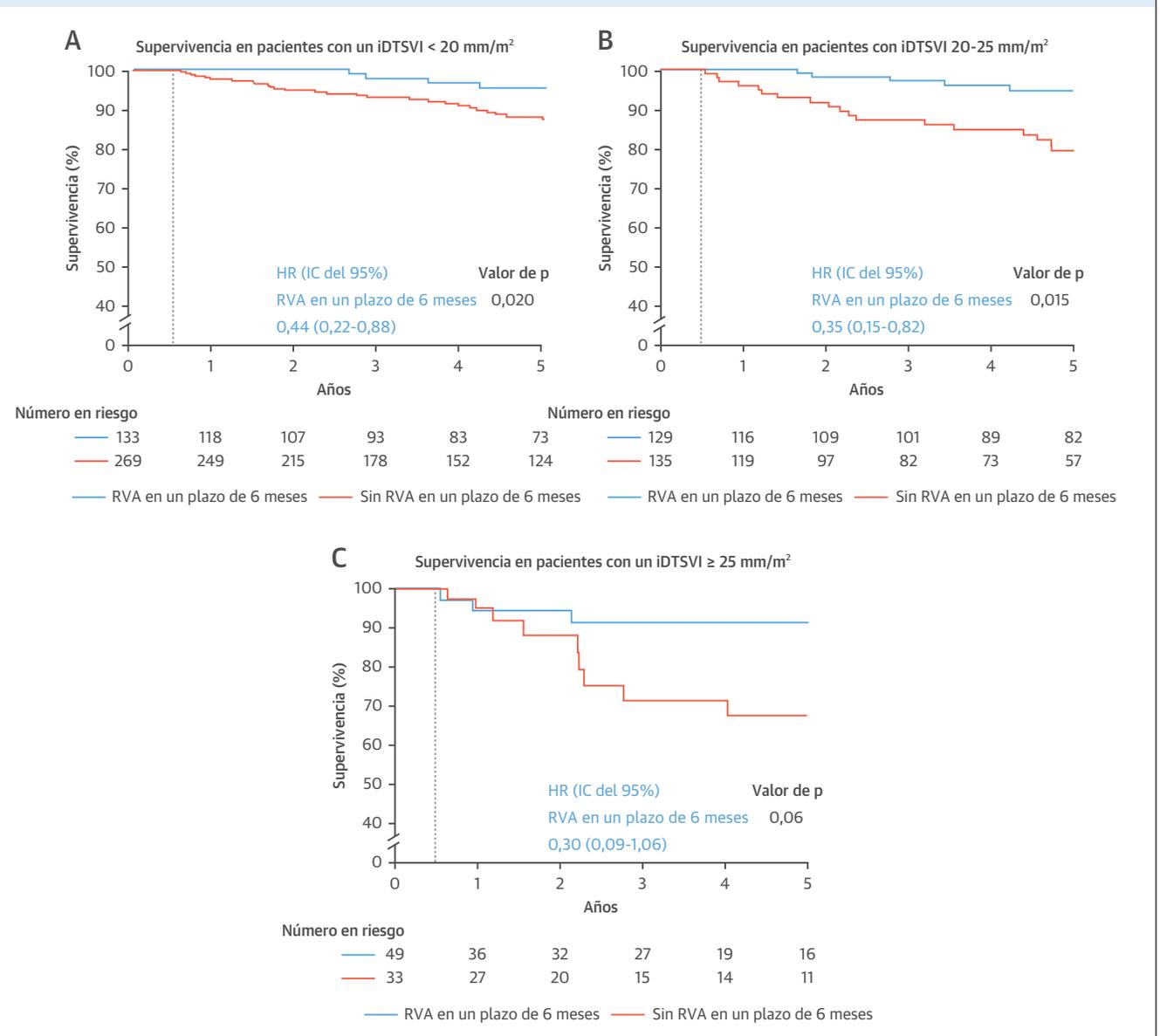
menos: 1,15;  $p = 0,02$ ), reducción de la FEVI (OR por cada 5% de disminución: 3,35;  $p < 0,0001$ ) y sexo masculino (OR: 19,2;  $p < 0,0001$ ); 3) iDTSVI > 25 mm/m<sup>2</sup>: sexo femenino (OR: 4,2;  $p < 0,0001$ ) y reducción de la FEVI (OR por cada 5% de disminución: 2,69;  $p < 0,0001$ ), pero no la edad.

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SINTOMÁTICOS EN COMPARACIÓN CON LOS ASINTOMÁTICOS

En total, 339 (45%) pacientes presentaron como mínimo 1 síntoma en la situación inicial, y 227 (67%) de ellos no cumplían ninguno de los criterios del VI (es decir, FEVI, iDTSVI y DTDVI) para la intervención. Entre los pacientes sintomáticos sin un agrandamiento del VI según la definición de la guía hubo 289 (85%), 307 (91%) y 270 (80%) con un iDTSVI  $\leq 25$  mm/m<sup>2</sup>, un DTSVI  $\leq 50$  mm y un DTDVI  $\leq 65$  mm, respectivamente. Los síntomas consistieron en disnea de esfuerzo o insuficiencia cardiaca congestiva en 266 (78%), fatiga en 116 (34%), molestias torácicas en 62 (18%), presíncope o síncope en 38 (11%) y palpitaciones en 23 (6%); no se dispuso de información sobre la duración de los síntomas.

Los pacientes sintomáticos eran de mayor edad que los asintomáticos ( $60 \pm 17$  frente a  $56 \pm 17$  años), tenían

**FIGURA 3** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier ajustadas para la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson y los síntomas en los 3 estratos del iDTSVI



En este análisis con punto temporal de referencia, el seguimiento va de los 6 meses a los 5 años (no se incluyó a 15 pacientes que fallecieron y 14 en los que se perdió el seguimiento en los 6 primeros meses). A los 6 meses, a 300 pacientes que continuaban con vida se les había practicado una RVA y a 419 pacientes no se les había aplicado esta intervención (50 de ellos fueron tratados con una RVA en un período > 6 meses). La RVA se asoció a una mejor supervivencia en los pacientes con (A) un iDTSVI < 20 mm/m<sup>2</sup>, (B) 20 a 25 mm/m<sup>2</sup> y (C) ≥ 25 mm/m<sup>2</sup>. IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

valores superiores del índice de comorbilidad de Charlson (1,9 ± 2,2 frente a 1,4 ± 1,9), una disfunción diastólica más avanzada (33% frente a 21%), un volumen auricular izquierdo indexado mayor (40 ± 15 frente a 37 ± 12), un valor superior del cociente entre velocidad de flujo de entrada mitral inicial y la velocidad diastólica inicial anular mitral determinado mediante Doppler tisular (12 ± 6 frente a 10 ± 6) y una presión sistólica ventricular derecha más alta (33 ± 11 mm Hg frente a 29 ± 8 mm Hg)

(p ≤ 0,021 en todos los casos). Además, en los pacientes sintomáticos había una FEVI inferior (58 ± 10% frente a 60 ± 7%), más casos con un iDTSVI > 25 mm/m<sup>2</sup> (15% frente a 6%), más casos con un DTSVI > 50 mm (10% frente a 4%) y un volumen de regurgitación inferior (68 ± 21 ml frente a 74 ± 30 ml); además, la presión arterial diastólica era también inferior en este grupo (62 ± 13 mm Hg frente a 65 ± 13 mm Hg) (p ≤ 0,004 en todos los casos).

**TABLA 3 Factores predictivos multivariables de la supervivencia tras la RVA (n = 361; 35 muertes)**

	HR (IC del 95%)	Valor de p
Síntomas ajustados según la edad y el CCI	2,41 (1,10-6,04)	0,025
Clase funcional III/IV de la NYHA ajustada según la edad y el CCI	2,55 (1,23-5,07)	0,012
FEVI por cada 5% de aumento, ajustada según la edad y el CCI	0,81 (0,67-0,99)	0,041
Indicaciones para la cirugía de clase I, ajustadas según la edad y el CCI*	7,98 (1,71-141,90)	0,003
iDTSVI > 25 mm/m <sup>2</sup> ajustado según la edad y el CCI	2,72 (0,89-6,81)	0,07

\*Las indicaciones de clase I fueron los síntomas, la FEVI < 50% y la cirugía para la dilatación aórtica. Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

Los factores asociados de manera independiente a los síntomas en los modelos multivariables fueron los siguientes: mayor edad (OR por cada 5 años más: 1,07), valor superior de cociente de la velocidad de flujo de entrada inicial mitral y la velocidad diastólica inicial anular mitral determinado mediante Doppler tisular (OR por cada aumento de 1 unidad: 1,03) e iDTSVI > 25 mm/m<sup>2</sup> (OR: 2,16) o valor más bajo de FEVI (OR por cada 5% de disminución: 1,14) (p ≤ 0,014 en todos los casos).

## DISCUSIÓN

Este estudio presenta una nueva evaluación de los factores de riesgo de mortalidad en pacientes contemporáneos con IA significativa y sin una EC manifiesta. Los principales resultados fueron los siguientes: 1) la remisión a una

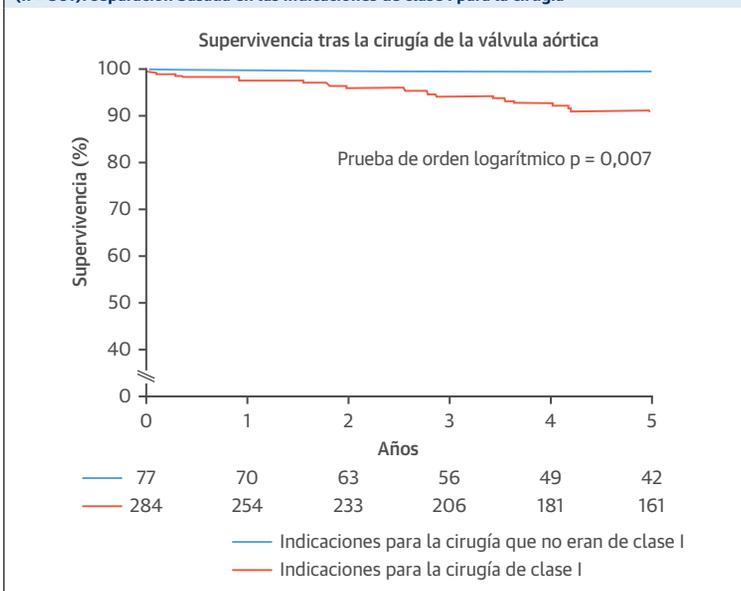
RVA fue motivada en gran parte por indicaciones de clase I para la cirugía, principalmente los síntomas, y las indicaciones de clase II para la cirugía fueron los únicos criterios aplicados tan solo en un 14% de los casos de RVA; 2) la RVA se asoció a un riesgo bajo y una mejor supervivencia, en especial en los pacientes con indicaciones quirúrgicas de clase II como motivo desencadenante de la operación; 3) el iDTSVI fue el único criterio de VI asociado a la mortalidad por cualquier causa; y 4) el riesgo de muerte aumentó de forma gradual cuando el iDTSVI llegaba a 20 mm/m<sup>2</sup>, un valor de corte inferior al avalado por la guía actual.

## CAMBIOS EN EL PERFIL DE LOS PACIENTES CON IA QUIRÚRGICA CONTEMPORÁNEOS

Antes de la introducción de la guía sobre VP de 2006, los pacientes con una IA grave eran remitidos a la RVA cuando tenían síntomas avanzados (18). Dado que en numerosos estudios se ha observado una asociación entre un VI grande y un peor resultado clínico (predicción de síntomas, aumento de la mortalidad perioperatoria y posoperatoria y recuperación de la función VI posoperatoria poco satisfactoria) (1), la guía sobre las VP de AHA/ACC de 2014 propuso un valor de corte inferior del DTSVI (que pasó de 55 a 50 mm) y del DTDVI (que pasó de 75 a 65 mm) para recomendar la cirugía (2). En el presente estudio, que abarca más de una década, tan solo un 5% y un 39% de los pacientes quirúrgicos cumplieron los umbrales de tamaño del VI de las recomendaciones de 2006 y de 2014, respectivamente, lo cual sugiere que los pacientes contemporáneos con una IA pura fueron remitidos a la RVA de forma relativamente temprana. De hecho, en comparación con lo indicado por estudios anteriores, nuestros pacientes tenían una FEVI preoperatoria mayor, unas dimensiones del VI menores y una clase funcional de la NYHA menos avanzada (4, 19-21). Por último, en los pacientes quirúrgicos, la prevalencia del DTDVI > 65 mm fue más de 3 veces superior a la del DTSVI > 50 mm en el presente estudio. Dado que un DTSVI mayor refleja una descompensación miocárdica intrínseca (22, 23), estas observaciones sugieren nuevamente que los pacientes de la era quirúrgica actual se encontraban en un estadio relativamente temprano de la IA hemodinámicamente significativa.

## LOS CRITERIOS RELATIVOS A LAS CÁMARAS NO SON ÚNICOS E IGUALES EN TODOS LOS CASOS

En nuestra cohorte, las variables asociadas a mayores dimensiones de la cámara fueron la menor edad, el sexo masculino y la disminución de la FEVI. Aunque no se mencionaba de manera uniforme en la guía de AHA/ACC de 2014 (2), el iDTSVI parece ser una variable importante para identificar a los candidatos quirúrgicos asintomáticos, en especial en las mujeres y los ancianos que tenían un área de superficie corporal menor. En nuestro estudio y en otros

**FIGURA 4 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia tras la cirugía valvular aórtica (n = 361): separación basada en las indicaciones de clase I para la cirugía**

Los pacientes con indicaciones que no eran de clase I para la cirugía presentaron una mejor supervivencia posoperatoria.

estudios previos, las mujeres, que tienen un área de superficie corporal menor, mostraron una menor probabilidad de presentar unas dimensiones del VI sin indexar lo bastante grandes como para cumplir los criterios de las indicaciones quirúrgicas, y ello llevó a una infravaloración de las repercusiones de la IA en el aumento de tamaño del VI (24). Esto puede explicar por qué las mujeres con IA presentaban inicialmente una clase funcional de la NYHA más avanzada y un  $iDTSVI > 25 \text{ mm/m}^2$ . Sin embargo, es importante señalar que la supervivencia tras la RVA de las mujeres fue comparable a la de los hombres.

También es importante la observación de que el  $iDTSVI > 25 \text{ mm/m}^2$  tuvo una relación neutra con la edad. Esto se debe probablemente a que los pacientes ancianos ( $\geq 65$  años de edad), al igual que las mujeres, tenían unas dimensiones del VI sin indexar y un área de superficie corporal menores (tabla 1). La relación inversa observada entre la edad y las dimensiones del VI sin indexar podría explicarse en parte por el cambio fisiológico asociado a la edad (11) y por el hecho de que los pacientes de edad avanzada puedan tolerar la misma carga de volumen en menor medida que los pacientes más jóvenes como consecuencia de la disfunción diastólica y el deterioro de la distensibilidad vascular (25).

#### RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS Y EL PRONÓSTICO

Antes de la introducción de la guía sobre las VP de AHA/ACC de 2006, las indicaciones quirúrgicas de clase I en los pacientes con síntomas mínimos (clase funcional II de la NYHA) y una IA grave incluían tan solo a los pacientes con un agrandamiento progresivo del VI (1, 18). En la actualidad está claramente aceptado que la RVA no debe retrasarse ni siquiera en los pacientes con una limitación de clase funcional II de la NYHA (2). A pesar de que la mortalidad quirúrgica se ha reducido hasta niveles muy bajos y de que ello fomenta la realización de operaciones de manera más temprana (3, 8), el estado sintomático continúa siendo un factor predictivo potente de la mortalidad por cualquier causa en nuestro estudio y en otro estudio reciente (26).

Entre las explicaciones plausibles del aumento del riesgo de muerte en los pacientes sintomáticos se encuentra la rigidez (reducción de la distensibilidad) vascular y del VI asociada a la edad. Los pacientes sintomáticos eran de mayor edad y tenían una disfunción diastólica más avanzada. Además, a pesar de un volumen de regurgitación menor, estos pacientes tenían una presión arterial diastólica inferior, lo cual comportaba un mayor deterioro de la perfusión coronaria. Este hecho, junto con la disminución de la elasticidad del sistema circulatorio, aumenta los riesgos cardiovasculares (27, 28). Los pacientes sintomáticos, que tendían a ser de mayor edad, no parecen adaptarse bien a la sobrecarga de volumen del VI, como refleja la observación de que tendían a

presentar un VI menos dilatado que el de los pacientes asintomáticos, que tendían a ser de menor edad (25). De hecho, observamos que un 80% a 91% de los pacientes sintomáticos no presentaban un agrandamiento del VI definido según los criterios de la guía. Esta ausencia de un agrandamiento notable del VI podría conducir a una interpretación errónea de los síntomas que llevara a atribuirlos a otras causas no relacionadas con la IA y causara un retraso en la realización de la RVA. Por último, los clínicos que evalúan a pacientes con IA deben tener en cuenta cuidadosamente los síntomas, aunque sean transitorios, sobre todo en los pacientes de edad avanzada con una presión de llenado del VI elevada (29).

#### FACTORES CONTEMPORÁNEOS DETERMINANTES DE LOS RESULTADOS: FACTORES DEL VI Y DE LA IA

En los pacientes asintomáticos, las indicaciones para la RVA en las guías actuales se basan en estudios llevados a cabo hace más de 1 década. Aunque se ha propuesto realizar la intervención quirúrgica de manera temprana (20, 21, 26), la mayoría de estos estudios se centraron en los resultados observados tras la RVA. Hay pocos estudios longitudinales recientes de pacientes con IA no operados (26). Además, la inclusión de pacientes con una EC manifiesta o con un infarto de miocardio previo en los estudios anteriores puede haber ocultado la asociación entre los criterios de la cámara del VI y la mortalidad en los pacientes con IA.

En este estudio de pacientes con un perfil de riesgo relativamente bajo, tan solo un 10% tenían una FEVI  $< 50\%$ ; y la FEVI tuvo poco valor pronóstico tras un ajuste respecto a las covariables. Aunque el aumento del DTSVI predecía una disfunción intrínseca de VI y un mal resultado clínico (1, 22, 30), el  $iDTSVI$  parece ser un parámetro más sensible para el pronóstico (24, 30). Después de estratificar a los pacientes según el  $iDTSVI$ , el  $iDTSVI$  de 20 a  $25 \text{ mm/m}^2$  y el  $iDTSVI \geq 25 \text{ mm/m}^2$  se asociaron a un aumento de la mortalidad de 1,5 veces y de 2 veces, respectivamente, lo cual sugiere que debe considerarse la posible conveniencia de una RVA cuando el  $iDTSVI$  es  $> 20 \text{ mm/m}^2$  en vez de esperar a que haya un  $iDTSVI \geq 25 \text{ mm/m}^2$ . De manera similar a lo indicado por nuestros resultados, Mentias *et al.* (26) señalaron que el  $iDTSVI$  era el factor predictivo más robusto de los resultados, y que un  $iDTSVI > 20 \text{ mm/m}^2$  se asociaba a un aumento del riesgo de muerte. A la vista de estos resultados, en vez de utilizar las dimensiones absolutas del VI, parece razonable aconsejar el empleo de valores indexados, y específicamente del  $iDTSVI$ , para la evaluación de la IA.

#### MOMENTO ADECUADO PARA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA EN LA ERA ACTUAL: ¿CÓMO AVANZAR HACIA UN MEJOR RESULTADO?

En este estudio retrospectivo, en el que no pudimos introducir un ajuste respecto a la duración de los síntomas, observamos que la

presencia de indicaciones quirúrgicas de clase I (es decir existencia de cualquier síntoma) comprometía la supervivencia tras la RVA y constituía la principal razón de la operación, a diferencia de lo observado en los pocos pacientes con indicaciones de clase II. Parece razonable que la remisión a una RVA deba contemplarse en los pacientes asintomáticos con indicaciones quirúrgicas de clase II. Nuestros datos sugieren que, para avanzar hacia un mejor resultado, podría considerarse la posible conveniencia de la RVA de una forma relativamente temprana, antes de llegar a un iDTSVI  $> 25$  mm/m<sup>2</sup> y cuando el iDTSVI aumenta progresivamente más allá de un valor de 20 mm/m<sup>2</sup>. Esta estrategia de tratamiento es análoga a las recomendaciones existentes para el tratamiento de la insuficiencia mitral primaria, para la que se recomienda la cirugía cuando hay un DTSVI  $< 40$  mm con un agrandamiento progresivo del VI (31), aunque con la advertencia de que, en el caso de la IA, la cirugía suele comportar un reemplazo de la válvula (y no una reparación) con los consiguientes riesgos asociados a la prótesis (25).

Por último, nuestros resultados resaltan la importancia del iDTSVI, tal como se ha recomendado anteriormente (32). Dado que su relación con la edad, el sexo y el tamaño corporal es neutra, este parámetro permite evaluar correctamente la gravedad del agrandamiento del VI, y mostró una asociación con la mortalidad por cualquier causa. Es importante señalar que la mortalidad tardía aumentó en los pacientes con un iDTSVI de 20 a 25 mm/m<sup>2</sup>, valores que están por debajo del umbral establecido para la cirugía en las guías actuales.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO** En este estudio retrospectivo, la observación de los pacientes se inició en etapas algo diferentes de la evolución natural de la IA, si bien todos ellos presentaban una IA como mínimo moderada-grave; nuestros resultados pueden diferir de los de una cohorte de pacientes identificados de forma prospectiva, seguidos a intervalos de tiempo regulares y predefinidos y asignados a la cirugía de manera aleatoria. No incluimos a pacientes con una EC manifiesta, en los que la supervivencia sería diferente. Sin embargo, incluso en los pacientes con un riesgo menor de eventos cardiovasculares causados por isquemia miocárdica, un iDTSVI de 20 a 25 mm/m<sup>2</sup> se asoció a un mayor riesgo de mortalidad. Por otra parte, no se realizaron pruebas de estrés con consumo de oxígeno ni exámenes de hemodinámica invasivos de manera sistemática para confirmar el estado sintomático. Este estudio se llevó a cabo en un centro de referencia de nivel terciario, con un volumen quirúrgico elevado, por lo que puede haber un sesgo respecto al bajo riesgo perioperatorio y los resultados exce-

lentes de la reparación de la válvula aórtica. No incluimos datos relativos a los cambios de las dimensiones del VI en el seguimiento, la intensidad del tratamiento médico (por ejemplo, medicaciones antihipertensivas recomendadas por las guías), la incidencia acumulada de hipertensión y la aparición de comorbilidades cardiovasculares (por ejemplo, fibrilación auricular), que pueden haber tenido repercusiones en los resultados. Dado que el seguimiento fue diverso, utilizamos para el análisis los datos iniciales, que eran más completos. No se evaluó la calidad de vida como criterio de valoración del estudio, y estos resultados podrían aportar una información de gran valor en los pacientes no quirúrgicos que cumplieran los criterios de la guía. Es importante señalar que no dispusimos de información sobre la duración de los síntomas; sería de prever que los síntomas de nueva aparición se asociaran a un resultado mejor que el de los síntomas de larga evolución. Nuestro estudio no debe interpretarse como una razón para negar la RVA a los pacientes sintomáticos.

## CONCLUSIONES

En la práctica clínica contemporánea, el 93% de los pacientes quirúrgicos cumplían los criterios de la guía de AHA/ACC de 2014. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tenían indicaciones quirúrgicas de clase I que se asociaban a una mala supervivencia posoperatoria. Los síntomas iniciales fueron la característica distintiva asociada a la mortalidad y se observaron con frecuencia antes de que hubiera una dilatación marcada del VI, en especial en los pacientes de edad avanzada. Debe prestarse mayor atención al iDTSVI como indicación para la cirugía y para evaluar mejor el agrandamiento del VI en los pacientes de tamaño corporal pequeño. El iDTSVI fue el único criterio de la cámara del VI que mostró una asociación con la mortalidad por cualquier causa. Dado que la RVA se asocia a una mejora de los resultados clínicos, debe considerarse su posible conveniencia en una etapa más temprana del agrandamiento de la cámara.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores dan las gracias al Dr. Kent R. Bailey y a la Sra. Jordania I. Lovejoy por su ayuda en este manuscrito.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Patricia A. Pellikka, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, Estados Unidos. Correo electrónico: [pellikka.patricia@mayo.edu](mailto:pellikka.patricia@mayo.edu). Twitter: @MayoClinic, @MayoClinicCV, @pattypellikka.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En pacientes con IA, el iDTSVI está inversamente relacionado con la mortalidad por cualquier causa. Debe considerarse la posible conveniencia de una RVA en los pacientes de bajo riesgo quirúrgico cuando el iDTSVI alcanza un valor de 20 mm/m<sup>2</sup>, con objeto de

mejorar la supervivencia, aun en el caso de que se den indicaciones de clase I convencionales.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** La investigación futura deberá explorar la relación del iDTSVI con el estado sintomático de los pacientes con IA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. AHA/ACC 2006 guidelines 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.
2. 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;63:2438-88.
3. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746-52.
4. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-93.
5. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1465-71.
6. Forman R, Firth BG, Barnard MS. Prognostic significance of preoperative left ventricular ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1980;45:1120-5.
7. Murashita T, Schaff HV, Suri RM, et al. Impact of left ventricular systolic function on outcome of correction of chronic severe aortic valve regurgitation: implications for timing of surgical intervention. *Ann Thorac Surg* 2017; 103:1222-8.
8. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851-7.
9. Yang LT, Michelena HI, Maleszewski JJ, Schaff HV, Pellikka PA. Contemporary etiologies, mechanisms, and surgical approaches in pure native aortic regurgitation. *Mayo Clinic Proc* 2019 In press. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.034>.
10. Roberts WC, Ko JM, Moore TR, Jones WH 3rd. Causes of pure aortic regurgitation in patients having aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation* 2006;114:422-9.
11. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2752-63.
12. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
14. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.
15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29: 277-314.
16. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:618-20.
17. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1983;1: 710-9.
18. AHA/ACC guidelines 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-588.
19. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-7.
20. Park HW, Song JM, Choo SJ, et al. Effect of preoperative ejection fraction, left ventricular systolic dimension and hemoglobin level on survival after aortic valve surgery in patients with severe chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2012;109:1782-6.
21. Brown ML, Schaff HV, Suri RM, et al. Indexed left ventricular dimensions best predict survival after aortic valve replacement in patients with aortic valve regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1170-5.
22. Bashore TM. Afterload reduction in chronic aortic regurgitation: it sure seems like a good idea. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1031-3.
23. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-44.
24. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Surgery for aortic regurgitation in women. Contrasting indications and outcomes compared with men. *Circulation* 1996;94:2472-8.
25. Bonow RO. Chronic mitral regurgitation and aortic regurgitation: have indications for surgery changed? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:693-701.
26. Mentias A, Feng K, Alashi A, et al. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2144-53.
27. Stepan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:263585.
28. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308.
29. Nishimura RA, Carabello B. Operationalizing the 2014 AHA/ACC Guidelines for Valvular Heart Disease: A Guide for Clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2289-94.

30. Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ, et al. Chronic aortic regurgitation: prognostic value of left ventricular end-systolic dimension and end-diastolic radius/thickness ratio. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:775-82.
31. 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.
32. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.

---

**PALABRAS CLAVE** insuficiencia aórtica, ecocardiografía, guías, diámetro ventricular izquierdo, pronóstico, cirugía

---

**APÉNDICE** Consúltense los apartados de Métodos y Resultados ampliados, así como las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* de este artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL

# Insuficiencia aórtica crónica asintomática, ¿debemos o podemos adelantar el tiempo quirúrgico?

Sergio Juan Baratta, MD, MTSAC, FECOSIAC,<sup>a</sup> Alejandro Hita, PhD, MTSAC<sup>b</sup>

**E**n la insuficiencia aórtica crónica (IAC), el objetivo del tratamiento quirúrgico no es sólo reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida sino también evitar el compromiso de la función ventricular izquierda y prolongar la supervivencia de los pacientes (1).

La regurgitación aórtica crónica constituye una sobrecarga mixta de volumen y presión con mecanismos de adaptación a largo plazo que determinan una fase prolongada asintomática y compensada previo al compromiso de la función ventricular y/o a la aparición de síntomas (2).

Los trabajos con seguimiento a largo plazo en pacientes con IAC asintomáticos, evidenciaron que la tasa anual de indicación de cirugía es del 5% aproximadamente, habitualmente por aparición de síntomas y en menor medida por la presencia de compromiso de la ventricular izquierda en forma aislada (3).

La IAC genera un aumento del volumen y del estrés diastólico ventricular izquierdo. Como consecuencia de la necesidad de una mayor descarga sistólica para mantener el flujo anterógrado hacia la aorta durante el mismo período sistólico, se produce un aumento de la presión arterial sistólica, de la poscarga y del estrés sistólico del ventrículo izquierdo (VI). (4)

El proceso de remodelado ocurre tanto a nivel ventricular como celular. Asimismo, los estímulos hemodinámicos y los procesos histopatológicos que tiene lugar tanto a nivel del componente miocitario como intersticial que favorecen el desarrollo de hipertrofia presentan comportamiento diferente en las diferentes valvulopatías. En la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a sobrecarga aislada de presión, el desarrollo y progresión a la disfunción ventricular se acompaña de una expresión anormal con acumulación del colágeno miocárdico. En contraste, en la sobrecarga volumétrica de la IAC, la evolución hacia la fibrosis en la fase descompensada se

caracteriza por el aumento en la expresión de componentes de la matriz extracelular, predominantemente la glicoproteína fibronectina, sin alteración significativa del colágeno. Las alteraciones de la matriz extracelular y de interacción con el miocito hipertrofiado, afecta no sólo la distensibilidad miocárdica sino también la contractilidad. Este comportamiento diferencial histopatológico genera modificaciones estructurales que favorecen el paso de la etapa compensada a la descompensada. El gran desafío clínico es determinar el momento de una intervención quirúrgica apropiada previo al desarrollo un proceso de hipertrofia mal adaptativa con remodelación adversa que tenga impacto en el pronóstico futuro (5).

No disponemos de estudios a gran escala que hayan evaluado la historia natural de los pacientes con IAC asintomática con función sistólica conservada, los cambios en las características clínicas de la población actual y los avances en el abordaje quirúrgico en forma integrada.

En una experiencia que incluyó 102 pacientes con un seguimiento promedio a 8 años, se observó que el 58% de los mismos permanecían asintomáticos con FEVI conservada. Los pacientes asintomáticos con fracción de eyección normal presentaron una tasa de 3,8%/año de progresión de la enfermedad (aparición de síntomas, muerte y/o disfunción ventricular). Menos del 5% evolucionó a disfunción ventricular izquierda asintomática y el 0,2%/año cursó con muerte súbita (1).

La progresión de los síntomas es más lenta en los individuos jóvenes a diferencia de los mayores de 50 años, edad en la que el proceso parecería acelerarse, probablemente relacionado con la presencia de comorbilidades, la mayor probabilidad de enfermedad coronaria y el aumento de la rigidez arterial y ventricular. (6) La edad no es sólo un factor de riesgo por sí misma, sino que es un mo-

<sup>a</sup>Jefe de Cardiología no Invasiva - Hospital Universitario Austral. Subdirector de la carrera de especialista en Cardiología - Universidad Austral (Argentina). Profesor adjunto de cardiología Facultad de Medicina - Universidad Austral; <sup>b</sup>Jefe de Cardiología- Hospital Universitario Austral. Director de la carrera de especialista en Cardiología - Universidad Austral (Argentina). Profesor Adjunto de Fisiopatología Facultad de Medicina - Universidad Austral

dulador de respuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de volumen. En este sentido la supervivencia reportada a 10 años fue del 78% con una mortalidad anual aproximada del 2% anual, mucho mayor que 0,2% anual referida previamente (1). Esta diferencia en la respuesta ventricular a la sobrecarga de volumen y su impacto en la mortalidad acorde a los diferentes grupos etarios, queda evidenciada tanto desde el punto de vista fisiopatológico como clínico, dado que se puede observar que la severidad de la regurgitación aórtica no impacta en la severidad de la enfermedad, como tampoco en la mortalidad, antes de los 50 años, condición que se modifica claramente luego de esta edad (6, 7).

Las recomendaciones actuales están basadas en la presencia de síntomas, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de reposo y mediciones relacionadas con tamaño del VI (8-10).

Los mejores resultados de la cirugía actual plantean el desafío de una intervención precoz con el objetivo de mejorar el pronóstico a largo plazo. En la insuficiencia mitral crónica degenerativa, la alta tasa de reparabilidad y la baja mortalidad operatoria, ha reducido el umbral para una cirugía precoz en individuos asintomáticos sin criterios morfológicos ni funcionales de progresión de la enfermedad. Por el contrario, no siempre es sencillo indicar un procedimiento intervencionista temprano en un paciente con IAC asintomática con función ventricular conservada, con baja tasa de reparabilidad, más aún si como consecuencia de dicha decisión debe implantarse una válvula mecánica con requerimiento de anticoagulación, sobre todo en un paciente joven.

La definición de un punto de corte basado en las dimensiones del VI que determine un beneficio del abordaje quirúrgico precoz (reemplazo o reparación) es un tema de debate actual. Las guías del "American Heart Association/American College of Cardiology" referidas al tratamiento de la IAC redujeron los puntos de corte de las dimensiones del ventrículo izquierdo para la indicación de cirugía basados en estudios mayormente publicados hace más de una década con inclusión de pacientes tratados hace más de 20 años (8).

El interrogante que se plantea es si en la IAC asintomática con FEVI conservada, los criterios de intervención quirúrgica definidos por las guías y basados en los diámetros ventriculares izquierdos son los más adecuados en términos de la evolución a largo plazo.

Sambola y col. evidenciaron que el diámetro de telesístole del ventrículo izquierdo (DTSVI) ajustado por superficie corporal mejoraba el valor pronóstico posoperatorio en individuos de menor talla, especialmente en mujeres (11). Park y col. observaron que en un número reducido de sujetos (n: 284) con IAC y FEVI conservada seguidos a sólo 3 años, un DTSVI  $\geq 45$  mm se asociaba a peor supervivencia luego de la cirugía valvular (12).

En un trabajo de la Cleveland Clinic, publicado por Mentias y col. se analizaron 1417 pacientes con IAC grado  $\geq 3$  y FEVI conservada en un seguimiento a largo plazo. Los autores reportaron una baja mortalidad operatoria de 2% en una población no seleccionada (incluyeron cirugía combinada coronaria) y 0,6% en cirugía valvular aislada en el período 2002-2010 (13). En los pacientes no operados con FEVI conservada, se observó un incremento continuo de mortalidad a partir de un DTSVI  $>20$  mm/m<sup>2</sup>. La supervivencia de los pacientes operados con y sin DTSVI  $>25$  mm/m<sup>2</sup>, fue mejor que la de aquellos pacientes con DTSVI  $<25$  mm/m<sup>2</sup> tratados médicamente. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente tuvieron una supervivencia semejante a la población general ajustado por sexo y edad. Aquellos pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico con DFSVI  $\leq 20$  mm/m<sup>2</sup> tuvieron una excelente supervivencia a 5 años.

Una publicación reciente de Meester y col. da respuesta al desafiante título de su trabajo "Do Guideline-Based Indications Result in an Outcome Penalty for Patients With Severe Aortic Regurgitation?" dado que en sus resultados demuestran que la supervivencia a 10 años fue mejor para aquellos pacientes que fueron intervenidos en forma precoz o con indicación clase IIa /IIb que aquellos de clase I (14).

El trabajo publicado en este volumen, de Yang y col analizó en una mediana de seguimiento a 4.9 años, la evolución de 748 pacientes sin antecedentes coronarios ni cirugía valvular previa (edad media  $58 \pm 17$  años, 18% de sexo femenino) con IAC  $\geq$  moderada-severa valorada con ecocardiograma transtorácico (15). Del total de la cohorte incluido en el período 2006-2017, el 48% (n: 361) fue tratado quirúrgicamente (reemplazo valvular 73%, reparación valvular 27%, bioprótesis 38%) y el 52% fue tratado médicamente. Al 31% de los pacientes quirúrgicos se les reparó la aorta ascendente en forma concomitante. De los 361 pacientes, 93% (n: 334) presentaron criterios de intervención acordes a las guías de abordaje de las valvulopatías y 7% (n: 27) no cumplieron con las sugerencias actuales. La indicación fue clase I en 284 pacientes (79%), mayormente por síntomas (83%, n: 236) y en menor medida presencia de FEVI  $<50\%$  (10%, sólo 2% como único criterio) o necesidad de cirugía por aneurisma de aorta ascendente (14% como único criterio). La indicación fue clase II (DTSVI  $>50$  mm y/o diámetro en telediástole del ventrículo izquierdo (DTDVI)  $>65$  mm) en 50 pacientes (14%). El 86% de los pacientes fueron derivados a cirugía dentro de los 6 meses de efectuado el diagnóstico. Un sólo paciente murió dentro de los 30 días del postoperatorio y 3 presentaron un ictus (tasa combinada muerte/ictus 1,1%). En el seguimiento a 5 años falleció el 17% (n: 125) de los pacientes (10% del grupo cirugía y 23% del grupo sin intervención). En el análisis multivariado, el DTSVI fue predictor independiente de

mortalidad ajustado por sexo y superficie corporal junto con la edad, la presencia de síntomas y comorbilidades. A diferencia del DTSVI, tanto la fracción de eyección <50% como DTDVI >50 mm (indicación quirúrgicamente clase I y clase II, respectivamente) no fueron predictores de mortalidad total. Comparados con los pacientes con DTSVI <20 mm/m<sup>2</sup>, aquellos pacientes con DTSVI entre 20-25 mm/m<sup>2</sup> o >25 mm/m<sup>2</sup> presentaron mayor mortalidad ("Hazard Ratio" (HR): 1,53 (IC95% 1,01-2,31) y 2,23 (IC 95% 1,32-3,77)), respectivamente. Se observó mayor mortalidad en el seguimiento postoperatorio en los pacientes con criterios quirúrgicos clase I (síntomas, FEVI <50% y dilatación de aorta, HR 7,98; IC95% 1,71-142; p < 0,003). La intervención dentro de los 6 meses de la evaluación inicial se asoció a mejor supervivencia (HR 0,36 (IC95% 0,24-0,53; p < 0,0001).

No obstante ser un estudio no randomizado sujeto a un sesgo de selección y de derivación a un centro de excelencia de tercer nivel, los aspectos más importantes que señala el trabajo son: la mejoría de la supervivencia asociada con la indicación quirúrgica, el mejor pronóstico de los pacientes intervenidos con indicación clase II y la identificación del DTSVI como el único parámetro ventricular izquierdo asociado con mortalidad.

A pesar que la aparición de los síntomas es considerada una manifestación tardía en el proceso evolutivo de la IAC hacia la fase descompensada, es importante recalcar que la mayoría de los pacientes identificados como sintomáticos no cumplían criterios quirúrgicos clásicos por diámetros ventriculares izquierdos o por el valor de la FEVI. Este comportamiento del paciente sintomático sin remodelación avanzada que se ha asociado a peor pronóstico podría obedecer a la presencia de comorbilidades y no sólo a la insuficiencia aórtica crónica moderada o severa. En este sentido, la evaluación de los síntomas como único criterio quirúrgico, requiere no sólo un interrogatorio adecuado sino también en ocasiones es importante objetivarlo y no subestimar los mismos en ausencia de criterios quirúrgicos morfológicos, sobre todo en los pacientes de mayor edad.

El DVDVI como criterio de intervención tuvo un valor pronóstico débil. Asimismo, el punto de corte de DTSVI (>50 mm) sugerido por las guías americanas no fue un predictor independiente de mortalidad. Esta información refleja la importancia de ajustar las medidas del VI por la superficie corporal y la opción de estar atento a la intervención cuando el DTSVI se encuentra entre 20-25 mm/m<sup>2</sup>. El DTSVI supera al valor predictivo del DTDVI, dado que refleja no sólo la "performance" ventricular izquierda sino la extensión del remodelado ventricular izquierdo secundario a la sobrecarga de volumen. No obstante ser el DTSVI, una medida sencilla y accesible, es de destacar la variabilidad e inexactitud de las mediciones de los diámetros ventriculares por ecocardiografía

bidimensional. En este sentido, nuevos estudios deberán evaluar y validar el valor de otros parámetros de remodelación que no forman parte de las indicaciones de las guías actuales como el cálculo de los volúmenes ventriculares o del volumen regurgitante, la presencia de realce tardío miocárdico o la alteración del valor del T1 mapping en la resonancia magnética cardíaca (16). Asimismo la integración de biomarcadores como los péptidos natriuréticos o la deformación longitudinal sistólica del ventrículo izquierdo ("strain") podría mejorar la selección del tiempo quirúrgico óptimo (17). En un trabajo recientemente publicado en *p* con IAO crónica asintomática de grado ≥3 con FEVI conservada, Alashi y col. reportaron que un strain longitudinal sistólico > -19% preoperatorio se asoció a peor supervivencia en el seguimiento y que un valor disminuido posterior a cirugía mantenía su valor pronóstico adverso a pesar de la mejoría de la FEVI (18). Es interesante remarcar los diferentes puntos de corte en el valor de strain longitudinal sistólico pico según la valvulopatía en evaluación, ya que como todos sabemos los puntos de corte de mal pronóstico para una entidad como la estenosis aórtica se sitúan alrededor del ≈ 13% según las diferentes publicaciones, demostrando la importancia de la interpretación del dato acorde a la fisiopatología que estamos evaluando (19, 20).

Es importante tener presente algunas limitaciones del estudio. Es un diseño observacional, retrospectivo, desarrollado en un sólo centro de referencia con excelentes resultados quirúrgicos. Se excluyeron los pacientes con cirugía cardíaca previa o enfermedad coronaria. La clase funcional no fue objetivada con estudios funcionales y no se refieren datos vinculados a la duración de los síntomas, la presencia de fibrilación auricular, hipertensión arterial o el tratamiento médico previo. No obstante ser un estudio de grandes dimensiones con una evidencia actualizada y con análisis multivariado, el sesgo de selección y de derivación como centro de tercer nivel, no debe ser minimizado.

Este resultado podría constituir un nuevo argumento para indicar un tratamiento invasivo más precoz (DTSVI >20 mm/m<sup>2</sup>) comparado con la sugerencia de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (DTSVI ≥25 mm/m<sup>2</sup>), aunque dicha decisión debería basarse también en el riesgo global del paciente, la posibilidad de reparación valvular y la morbimortalidad del grupo quirúrgico (9). En este sentido, el estudio de Yang y colaboradores brinda una información valiosa en la búsqueda del tiempo óptimo intervención que depende no sólo de la fase evolutiva de la valvulopatía sino también del resultado de la intervención de cada centro. El estudio aleatorizado sería el camino metodológico más adecuado para dirimir el "timing" quirúrgico óptimo, aunque no pareciera ser un objetivo de ningún estudio multicéntrico. Ante la pregunta de si podemos o debemos cambiar el tiempo quirúrgico

co de la IAC asintomática basados en el DTSVI ajustado por superficie corporal la respuesta es que es factible tener un umbral menor en individuos seleccionados posibles de recibir un procedimiento de bajo riesgo con buena expectativa de vida. En este sentido, el trabajo brinda un fundamento para poder indicar la intervención más precoz bajo las condiciones de un centro de referen-

cia. Un cambio futuro de la guía podría ser óptimo aunque no una renuncia para todos los pacientes ni para todos los centros.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Sergio Juan Baratta, sbaratta@cas.austral.edu.ar

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84(4): 1625-35.
2. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, et al. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):483-500.
3. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002; 106(21):2687-93.
4. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3(4):916-23.
5. Truter SL, Catanzaro DF, Supino PG, Gupta A, Carter J, Herrold EM, Dumlao TF, Borer JS. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors and extracellular matrix remodeling in aortic regurgitant hearts. *Cardiology* 2009; 113(3):161-8.
6. Detaint D, Messika-Zuiton D, Maalouf J, et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic chronic aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol Imag* 2008; 1:1-11.
7. Isoyama S, Grossman W, Wei JY. Effect of age on myocardial adaptation to volume overload in the rat. *J Clin Invest* 1988; 81:1850-7.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2438-2488.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791.
10. Lax JA, Stutzbach P, Beck M, et al. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2015; 83: 51-63.
11. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, et al. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008; 155(6):1114-20.
12. Park HW, Song JM, Choo SJ, et al. Effect of preoperative ejection fraction, left ventricular systolic dimension and hemoglobin level on survival after aortic valve surgery in patients with severe chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2012; 109(12):1782-6.
13. Mentias A, Feng K, Alashi A, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Aortic Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(20): 2144-2153.
14. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, et al. Do Guideline-Based Indications Result in an Outcome Penalty for Patients With Severe Aortic Regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 16. pii: S1936-878X(18)31095-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.022.
15. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, et al. Outcomes in Chronic Hemodynamically Significant Aortic Regurgitation and Limitations of Current Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(14):1741-1752.
16. Popović ZB, Desai MY, Griffin BP. Decision Making With Imaging in Asymptomatic Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(10):1499-1513.
17. Alashi A, Khullar T, Mentias A, et al. Long-Term Outcomes After Aortic Valve Surgery in Patients With Asymptomatic Chronic Aortic Regurgitation and Preserved LVEF: Impact of Baseline and Follow-Up Global Longitudinal Strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019 (in press). doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.021.
18. Pizarro R, Bazzino O, Oberti P, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1705-14.
19. Lafitte S, Perlant M, Reant P et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 414-419.
20. Hita A, Baratta S, Vaccarino N. et al. Severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and evidence of impairment in structure, myocardial strain and ventricular function: A new contribution to clinical decision making. *Cardiology Journal* 2015; 22: 613-621.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Estructura y función de la aurícula izquierda y disfunción ventricular izquierda diastólica

## Revisión de actualización de JACC



Liza Thomas, MBBS, PhD,<sup>a,b,c</sup> Thomas H. Marwick, MBBS, PhD, MPH,<sup>d</sup> Bogdan A. Popescu, MD, PhD,<sup>e</sup>  
Erwan Donal, MD, PhD,<sup>f</sup> Luigi P. Badano, MD, PhD<sup>g,h</sup>

### RESUMEN

La definición de la función de la aurícula izquierda (AI) ha surgido recientemente como un parámetro potente, en especial en la evaluación de la disfunción ventricular izquierda diastólica (DVID) y la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. La evaluación ecocardiográfica de la DVID mediante ecocardiografía continúa siendo un examen difícil; las recomendaciones recientes proporcionan un enfoque más sencillo que el utilizado anteriormente. Sin embargo, los inconvenientes que presenta el enfoque propuesto (como el flujo transmitral, la velocidad tisular, el volumen auricular izquierdo [VAI] máximo y la presión sistólica arterial pulmonar estimada), hacen que la presencia y gravedad de la DVID continúen sin determinarse en una parte importante de los pacientes. El VAI máximo es una medida indirecta de la cronicidad y la gravedad de la DVID, pero el VAI por sí solo es un biomarcador poco sensible de las fases iniciales de la DVID, ya que la AI puede requerir tiempo para el remodelado. Dado que la función principal de la AI es modular el llenado del VI, no es de extrañar que los cambios funcionales de la AI pasen a ser evidentes en las fases más tempranas de la DVID. Además, la función de la AI puede aportar un valor adicional, no solo en el diagnóstico de la DVID, sino también en la evaluación de su gravedad y en el seguimiento de los efectos del tratamiento. La presente revisión proporciona una valoración crítica de la evidencia existente respecto al papel de los parámetros de la AI en la evaluación de la DVID y la consiguiente insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1961-77) © 2019 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.

La disfunción ventricular izquierda (VI) diastólica (DVID) tiene una prevalencia elevada, pero continúa siendo difícil de caracterizar. Las recomendaciones iniciales de la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging* (ASE/EACVI) fueron complejas y las discrepancias existentes entre múltiples parámetros causaban diferencias entre distintos evaluadores (1). Las recomendaciones de



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

Del <sup>a</sup>University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; <sup>b</sup>Department of Cardiology Westmead Hospital; <sup>c</sup>South West Clinical School, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>d</sup>Baker IDI heart and Diabetes Institute and the Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>e</sup>University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila"-Eurocolab, Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases "Prof. Dr. C. C. Iliescu," Bucharest, Rumania; <sup>f</sup>University of Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI-UMR 1099, Rennes, Francia; <sup>g</sup>University of Milano-Bicocca, Milán, Italia; and the <sup>h</sup>IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, S. Luca Hospital, Milán, Italia. La Dra. Thomas ha recibido honorarios por conferencias de Actelion, Bayer y Pfizer, pero no relacionados con el contenido del presente manuscrito. El Dr. Marwick ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de General Electric Medical Systems. El Dr. Popescu ha recibido apoyo para investigación y honorarios por conferencias de General Electric Healthcare. El Dr. Donal ha recibido subvenciones de investigación y equipamiento de General Electric Healthcare y Novartis France. El Dr. Badano ha recibido subvenciones de investigación y equipamiento de GE Vingmed, Livanova SpA y Hitachi; ha formado parte del panel de conferenciantes de GE Vingmed; y forma parte del Comité de Eventos Clínicos de Edwards Lifesciences.

Original recibido el 24 de diciembre de 2018; aceptado el 15 de enero de 2019.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****AI** = aurícula izquierda**ASE** = American Society of  
Echocardiography**DVID** = disfunción ventricular  
izquierda diastólica**EACVI** = European Association of  
Cardiovascular Imaging**Eco2D** = ecocardiografía  
bidimensional**Eco3D** = ecocardiografía  
tridimensional**FA** = fibrilación auricular**ICFEC** = insuficiencia cardíaca con  
fracción de eyección conservada**ICFcr** = insuficiencia cardíaca con  
fracción de eyección reducida**IC** = insuficiencia cardíaca**TDI** = Doppler tisular**VAI** = volumen auricular izquierdo**VI** = ventrículo izquierdo

ASE/EACVI de 2016 son más sencillas y es posible que sean más exactas (2), pero no permiten clasificar a un número elevado de pacientes (3, 4). La cuestión es si el flujo transmitral, la velocidad tisular, el volumen auricular izquierdo (VAI) máximo y la presión arterial pulmonar estimada bastan para diagnosticar una DVID.

El VAI máximo ha surgido como biomarcador importante de los eventos cardíacos adversos en diversos trastornos cardiovasculares (5), y constituye un indicador indirecto bien establecido de la gravedad y la cronicidad de la DVID (2). Además del tamaño, la función de la AI proporciona estimaciones de los cambios adaptativos estructurales y funcionales que pueden ser útiles para caracterizar la función diastólica del VI, en especial durante el ejercicio, cuando la AI puede tener una contribución importante, de hasta una tercera parte, en el gasto cardíaco total (6). De hecho, los cambios funcionales

adaptativos de la AI se ponen de manifiesto con el empeoramiento de la función sistólica y diastólica del VI (7). Esta revisión se centra en la evaluación del tamaño de la AI, la función de la AI y la función fásica de la AI, y de su papel específico en la evaluación de la DVID, así como de la consiguiente insuficiencia cardíaca (IC) con una fracción de eyección conservada (ICFEC).

**FISIOLOGÍA DE LA FUNCIÓN FÁSICA  
DE LA AI**

La AI es una estructura dinámica. La función de la AI tiene 3 fases, de tal manera que actúa como reservorio en la sístole, como conducto en la parte inicial de la diástole, y como bomba de refuerzo en la parte final de la diástole (8) (figura 1). Existe una estrecha interacción entre la función de la AI y la del VI en cada una de las fases de la función de la AI. La función de reservorio de la AI corresponde a la relajación y distensibilidad de la AI, modulada por la función sistólica del VI a través del descenso de la base del VI (8, 9). La función de conducto de la AI depende de la función diastólica del VI, incluida tanto la fuerza de aspiración dependiente de la relajación del VI como de la rigidez de la cámara del VI, mientras que la función de refuerzo de la AI se basa en la contractilidad intrínseca de la AI y en la distensibilidad y presión telediastólica del VI (10, 11). En los individuos normales, la ausencia de contracción de la AI (como ocurre en los pacientes que desarrollan una fibrilación auricular [FA]), se asocia a una disminución de aproximadamente un 20% a 30% del volumen de eyección del VI. Este efecto se pone aún más claramente de manifiesto clínicamente en los pacientes que presentan una disfunción del VI, como se observa

**PUNTOS CLAVE**

- La función de la AI, medida con el *strain* (deformación) del reservorio de la AI, es un parámetro importante para el diagnóstico de la DVID, la evaluación de su gravedad y el seguimiento de los efectos del tratamiento.
- El volumen de la AI se ha utilizado como indicador indirecto de la cronicidad y gravedad de la DVID. Sin embargo, el volumen es un biomarcador poco sensible de las fases iniciales de la DVID.
- La función fásica de la AI puede evaluarse mediante un análisis volumétrico, utilizando ecocardiografía tridimensional, o mediante un análisis de *strain*/tasa de *strain*, con el empleo de ecocardiografía *speckle-tracking* (rastreo de marcas). Esta última se ve menos afectada por las condiciones de carga.
- La medición de la función de la AI mejora la exactitud diagnóstica y el valor pronóstico de los algoritmos tanto de la DVID como de la ICFEC. El *strain* de la AI constituye un biomarcador útil de la función de la AI.

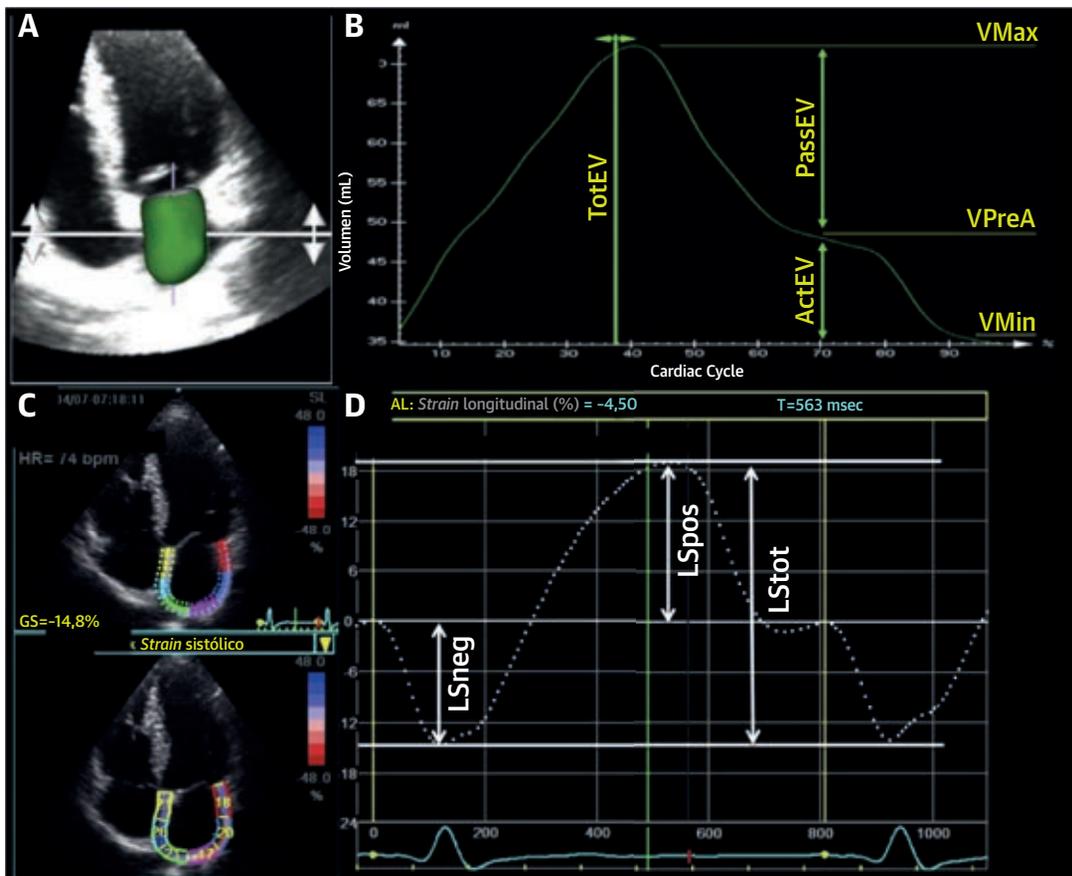
con frecuencia en la descompensación sintomática de los pacientes con IC que desarrollan una FA.

La evaluación volumétrica de la función fásica de la AI se basa en mediciones del volumen máximo, mínimo y de la AI inmediatamente antes de la contracción auricular. Más recientemente se ha utilizado el análisis del *strain* (deformación) de la AI para evaluar la función fásica de la AI. La evaluación invasiva de la función fásica de la AI, con el empleo de la relación de presión de la AI (figura 2) es el patrón de referencia, pero no es práctico para un uso clínico ordinario (12).

**TAMAÑO DE LA AI** El aumento de tamaño de la AI constituye un marcador bien establecido de la DVID (2, 7). Dado que el agrandamiento de la AI no es uniforme, un VAI biplanar (límite de la normalidad de 34 ml/m<sup>2</sup> para ambos sexos) determinado con el método de suma del disco o con el de área-longitud (13) es más exacto que los descriptores previos del tamaño de la AI (diámetro y área de la AI), y constituye un predictor más robusto de los eventos cardiovasculares (14).

Aunque la mayor parte de los estudios que indican el uso pronóstico del tamaño de la AI han medido el VAI máximo, algunos estudios recientes han proporcionado evidencias crecientes que indican que debe evaluarse

**FIGURA 1** Medición de la función fásica de la AI



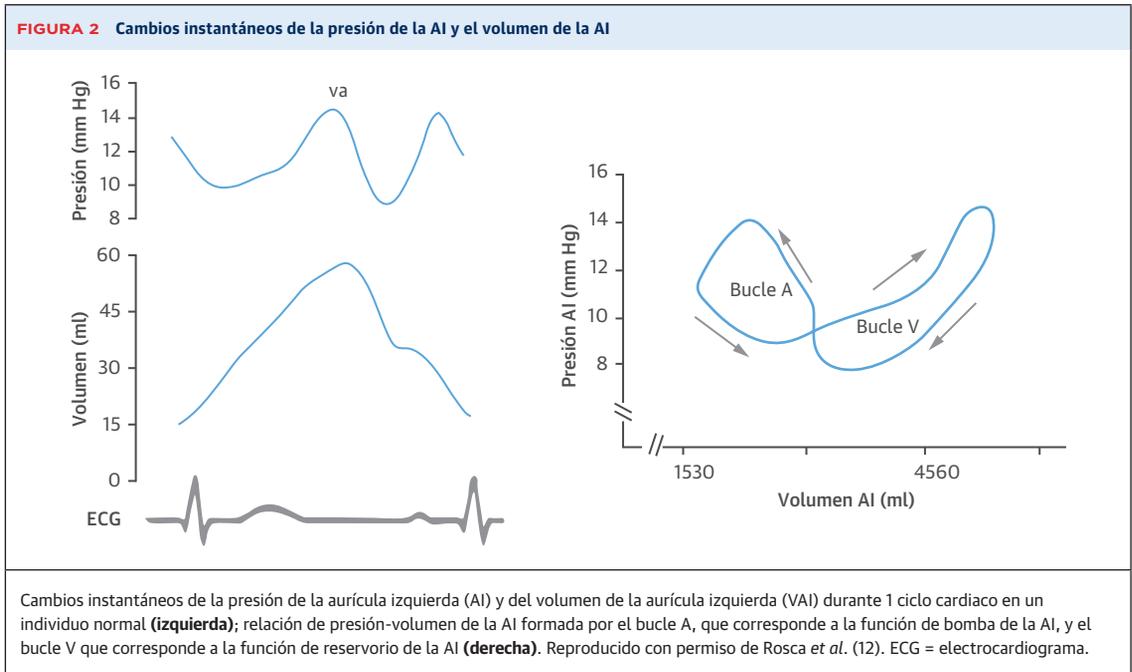
Medición de la función fásica de la AI mediante un método volumétrico con el empleo de ecocardiografía tridimensional (**A y B**) y con el método del *strain* basado en la ecocardiografía *speckle-tracking* (**C y D**). Renderización (*rendering*) de la superficie tridimensional del volumen de la AI (**A**). Curva de volumen de la AI a lo largo del ciclo cardiaco, a partir de la cual se obtienen los parámetros volumétricos de la AI (**B**). *Strain* de la AI longitudinal codificado mediante colores en una proyección tetracameral apical (**C**). *Strain* longitudinal global de la AI con el empleo de la onda P en el electrocardiograma como punto temporal de referencia cero (**D**). ActEV = volumen de vaciado activo; AI = aurícula izquierda; LSneg = *strain* longitudinal negativo; LSpos = *strain* longitudinal positivo; LStot = *strain* longitudinal total; PassEV = volumen de vaciado pasivo; TotEV = volumen de vaciado total; VMax = volumen auricular izquierdo máximo; VMin = volumen auricular izquierdo mínimo; VPreA = volumen auricular inmediatamente antes de la contracción auricular.

también el VAI mínimo. Esto parece razonable ya que es posible que el VAI mínimo refleje mejor la presión telediastólica VI, debido a que durante la diástole (con la válvula mitral abierta), la AI está expuesta de manera continua a la presión del VI. De hecho, se ha descrito que el VAI mínimo refleja mejor la presión de llenado del VI y la presión pulmonar enclavada elevada, con un valor pronóstico mayor que el del VAI máximo (15-17).

Debido a los supuestos geométricos que se realizan respecto a la forma de la AI y el acortamiento de la cavidad de la AI en las proyecciones apicales, el VAI medido en la ecocardiografía bidimensional (Eco2D) constituye a menudo una infravaloración, en comparación con el VAI medido en la ecocardiografía tridimensional (Eco3D), la cardiiorresonancia magnética o la tomografía computari-

zada (18, 19). Además, el VAI máximo y mínimo medido con la Eco3D tiene un valor pronóstico independiente e incremental respecto al del VAI medido con la Eco2D (15, 17, 20, 21). Se han publicado los valores normales del VAI medido con la Eco3D en un número relativamente bajo de individuos (18, 22, 23). Sin embargo, parece que los valores del VAI medidos con la Eco3D son significativamente superiores a las determinaciones realizadas con una exploración bidimensional incluso en las personas sanas, con límites superiores de la normalidad diferentes (**tabla 1**).

El VAI puede medirse también con la cardiiorresonancia magnética o la tomografía computarizada (24). La relación coste/efectividad y el valor clínico añadido del empleo de la cardiiorresonancia magnética o la tomogra-



fía computarizada, en vez de la ecocardiografía, para medir el VAI, no se han demostrado todavía. En la actualidad, el uso de la tomografía computarizada se limita a un papel adyuvante importante en la evaluación de la AI en pacientes con FA a los que se practican intervenciones de ablación de venas pulmonares. Sin embargo, la evaluación ecocardiográfica de la función de la AI continúa siendo actualmente parte integrante de la evaluación de la función diastólica, como se detallará más adelante en este artículo.

**FUNCIÓN FÁSICA DE LA AI** La ecocardiografía es la exploración de diagnóstico por la imagen utilizada con más frecuencia para evaluar la función fásica de la AI (**figura 2**). La función fásica de la AI puede determinarse mediante un análisis volumétrico utilizando la Eco3D, cuando pueden medirse todos los volúmenes a partir de un único registro de volumen. La función fásica de la AI volumétrica puede obtenerse midiendo el volumen máximo (en el final de la sístole del VI), mínimo (en el final de la diástole del VI) e inmediatamente antes de la contracción auricular (antes

de la sístole auricular, es decir, antes de la onda P del electrocardiograma) (**figura 3**). A partir de estos volúmenes, pueden calcularse los volúmenes y fracciones totales y de vaciado pasivo y activo (**tabla 2**). En estudios pequeños se han descrito “valores normales” de los parámetros de la función fásica de la AI, pero no hay valores de referencia obtenidos en una población amplia (25).

Otra posibilidad es evaluar la función fásica de la AI a partir de la exploración de imagen de Doppler tisular (TDI) o la medición mediante *speckle-tracking* bidimensional del *strain* y la tasa de *strain* longitudinal de la AI (12). En la **figura 1** se muestra la función fásica de la AI determinada volumétricamente y mediante el *strain*.

Teóricamente, la evaluación mediante Doppler espectral de las velocidades de flujo de llenado y de vaciado de la AI y las integrales de velocidad en el tiempo reflejan la función fásica. Sin embargo, estos parámetros dependen en gran medida de la frecuencia cardiaca, el ritmo cardiaco y las condiciones de carga, y rara vez se utilizan en la actualidad. La determinación mediante Doppler del flujo venoso pulmonar se ha empleado también para obtener la velocidad S (función de reservorio), la velocidad D (función de conducto) y la velocidad inversa venosa pulmonar (función de bomba de refuerzo), pero una evaluación satisfactoria requiere un registro de Doppler espectral de buena calidad. Pueden usarse medios de contraste para mejorar la señal de Doppler del flujo venoso pulmonar en los pacientes en los que el registro de Doppler sin contraste no es óptimo.

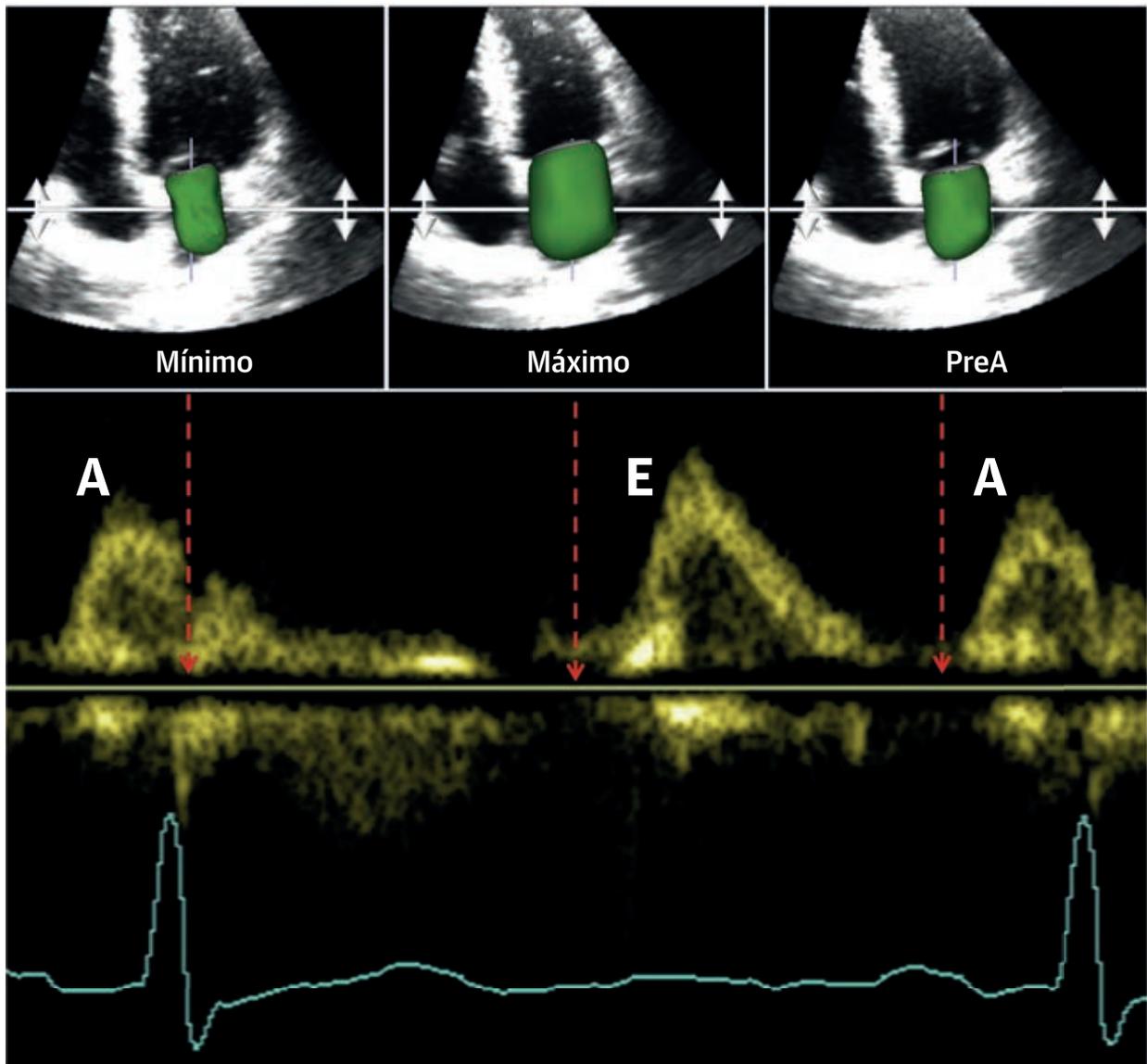
**TABLA 1** Funciones fásicas de la AI

Función fásica	Parámetro	Cálculo
Función global: reservorio	Fracción de vaciado total	$(VAI_{m\acute{a}x} - VAI_{m\acute{i}n})/VAI_{m\acute{a}x}$
Reservorio	Índice de expansión	$(VAI_{m\acute{a}x} - VAI_{m\acute{i}n})/VAI_{m\acute{i}n}$
Conducto	Fracción de vaciado pasiva	$(VAI_{m\acute{a}x} - VAI_{preA})/VAI_{m\acute{a}x}$
Bomba de refuerzo	Fracción de vaciado activa	$(VAI_{preA} - VAI_{m\acute{i}n})/VAI_{preA}$

AI = aurícula izquierda;  $VAI_{m\acute{a}x}$  = volumen de aurícula izquierda máximo;  $VAI_{m\acute{i}n}$  = volumen de aurícula izquierda mínimo;  $VAI_{preA}$  = volumen auricular izquierdo inmediatamente antes de la contracción auricular.

**PARÁMETROS FUNCIONALES DE LA AI MEDIANTE SPECKLE-TRACKING Y TDI** El *strain* y la tasa de *strain*

**FIGURA 3** Cambios físicos del volumen de la AI y sus relaciones con el flujo transmitral



Cambios físicos del volumen de la aurícula izquierda (AI) (arriba) y sus relaciones con el flujo transmitral durante el vaciado de la AI en el ventrículo (centro), y electrocardiograma (abajo). Las líneas rojas indican la cronología de diversas mediciones de los volúmenes de la AI. A = velocidad de onda A transmitral; E = velocidad de onda E transmitral; Máximo = volumen auricular izquierdo máximo; Mínimo = volumen auricular izquierdo mínimo; PreA = volumen auricular inmediatamente antes de la contracción auricular.

miden, respectivamente, la magnitud y la tasa de deformación del miocardio (26). Ambos parámetros pueden medirse con la TDI o la ecocardiografía de *speckle-tracking* bidimensional (27, 28). Por convención, un *strain* negativo corresponde a una contracción (acortamiento) del miocardio y un *strain* positivo a una relajación (elongación) del miocardio. Sin embargo, en aras de la simplicidad, en esta revisión haremos referencia tan solo al valor absoluto del *strain* durante la sístole o la diástole.

**Evaluación del *strain* de la AI mediante TDI** Las velocidades, el *strain* y la tasa de *strain* obtenidas mediante TDI se han aplicado a la evaluación de la función global y regional de la AI (29). La medición de la velocidad miocárdica muestra que el movimiento de la AI y el VI concuerda debido al *tethering* (tensión por fijación) del tejido de la AI por la contracción más potente del VI. Sin embargo, las imágenes de *strain* de la AI muestran que el acortamiento y la elongación longitudinales específicos de la función de

**TABLA 2** Valores de referencia para el tamaño y la función de la AI mediante ecocardiografía

	Tamaño y función de la aurícula izquierda				
	Eco3D	Eco2D	Valor de p	LN Eco3D	LN Eco2D
Volumen máximo, ml/m <sup>2</sup>	32 ± 4	24 ± 6	< 0,001	< 46	< 34
Volumen mínimo, ml/m <sup>2</sup>	11 ± 3	8 ± 3	< 0,001	< 17	< 14
Volumen PreA, ml/m <sup>2</sup>	18 ± 5	15 ± 5	< 0,001	< 28	< 25
Volumen de vaciado total, ml	38 ± 10	29 ± 7	< 0,001	—	—
Volumen de vaciado pasivo, ml	25 ± 7	17 ± 6	< 0,001	—	—
Volumen de vaciado activo, ml	14 ± 6	12 ± 4	< 0,001	—	—
Fracción de vaciado total, %	67 ± 6	69 ± 9	< 0,05	> 55	> 51
Fracción de vaciado pasivo, %	44 ± 9	41 ± 10	< 0,001	> 26	> 21
Fracción de vaciado activo, %	39 ± 10	47 ± 10	< 0,05	> 19	> 27
Strain longitudinal positivo, %		20,6 ± 6			> 11,2
Strain longitudinal negativo, %		-14,5 ± 2,3			< -10,2
Strain longitudinal total, %		35,1 ± 5,9			> 23,7

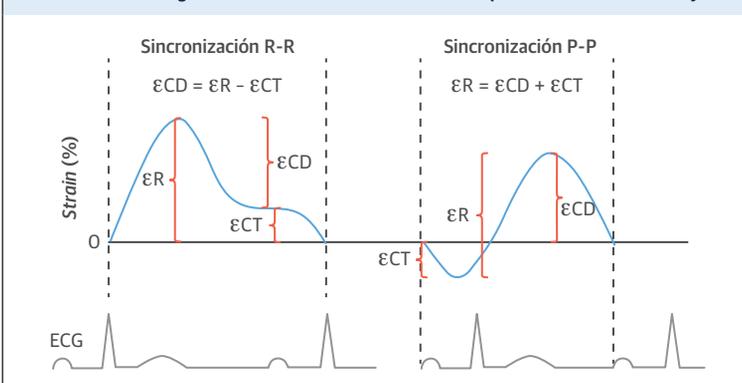
Los valores corresponden a media ± DE salvo que se indique lo contrario.  
Eco2D = ecocardiografía bidimensional; Eco3D = ecocardiografía tridimensional; AI = aurícula izquierda; LN = límite normal; PreA = inmediatamente antes de la contracción auricular.

la AI son discordantes respecto al movimiento longitudinal del VI, ya que la aurícula se llena durante la sístole ventricular y se vacía durante la diástole ventricular (27, 30). Las dificultades técnicas de la evaluación mediante imágenes de la tasa de *strain* basada en la TDI no son triviales, ya que la técnica puede verse afectada por el movimiento traslacional (y por lo tanto requiere un rastreo con el movimiento de la pared) y porque, al ser una técnica basada en Doppler, se ve influida por el ángulo de insonación, por lo que tan solo pueden examinarse las paredes y no el techo de la AI, con el empleo de un volumen de muestra largo y delgado (10 × 2 mm) (27). No obstante, en manos expertas, la fiabilidad de la exploración es alta (30). Hace unos 10 años, basándose en estudios publicados del *strain* auricular determinado mediante TDI, se indicó que la tasa de *strain* auricular diastólica inicial predecía el mantenimiento del ritmo sinusal tras la cardioversión (31, 32) y la

ablación de radiofrecuencia para la FA (33). Se observaron anomalías del *strain* de la AI obtenido mediante la TDI en la diabetes (34), la hipertensión (35), el infarto de miocardio (36), la IC (37) y la FA (38), todos ellos trastornos asociados a la DVID.

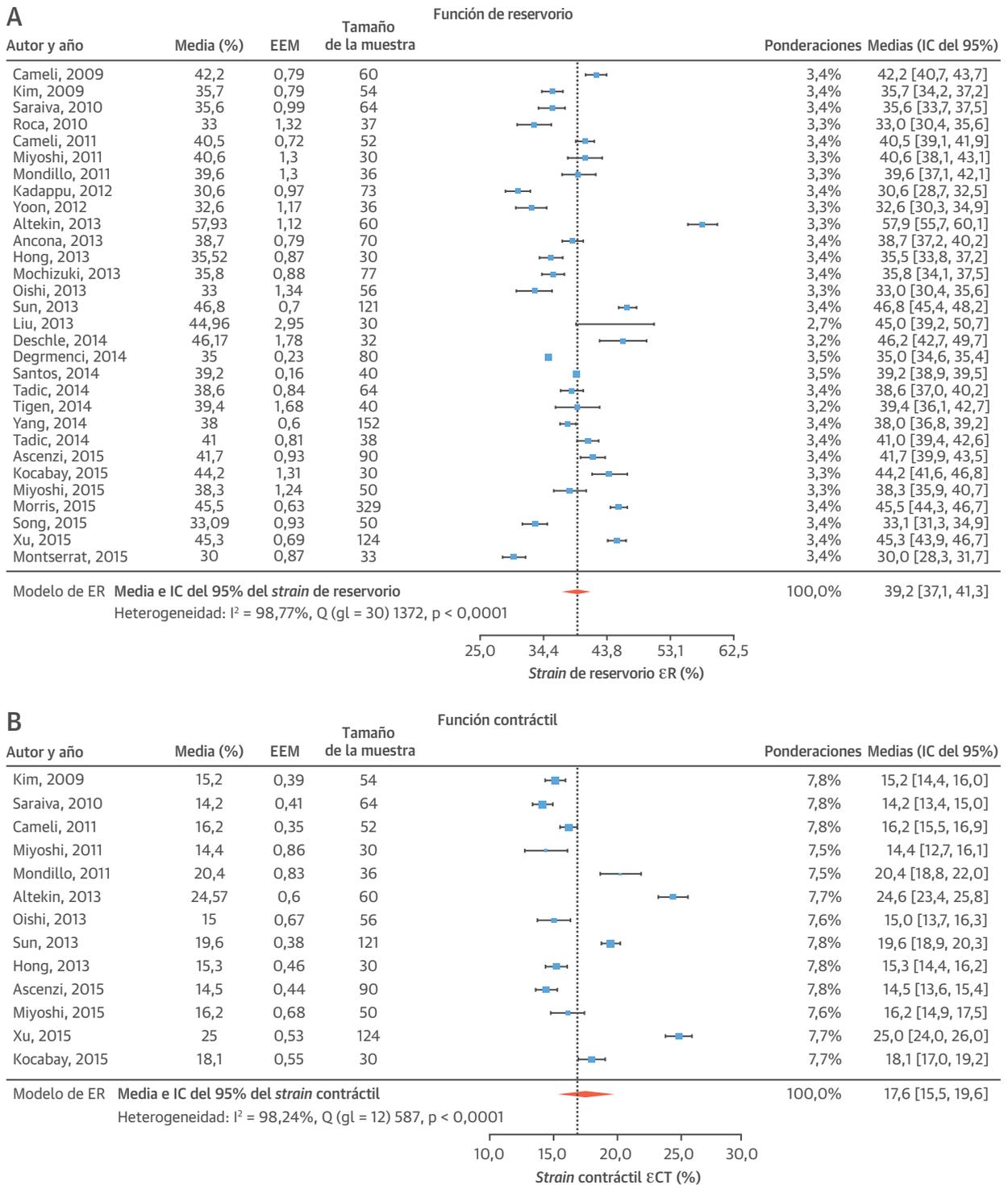
#### Medición del *strain* (rastreo de marcas) auricular mediante *speckle-tracking*

Aunque el proceso de medición del *strain* mediante ecocardiografía *speckle-tracking* bidimensional es relativamente sencillo, las diferencias metodológicas han contribuido a causar una diversidad en los intervalos de valores normales presentados. Estas diferencias incluyen la elección de las proyecciones apicales utilizadas (proyección tetracameral solamente o proyecciones tetracameral y bicameral o las 3 proyecciones apicales), el momento de referencia cero inicial (el inicio de la onda P o el complejo QRS) (figura 4), y los criterios de inclusión/exclusión del techo de la AI. En un informe reciente del Grupo de Trabajo conjunto de EACVI/ASE/Industria, se ha propuesto un proceso de puesta en común de las especificaciones técnicas de los programas informáticos diseñados para el posprocesado de series de datos de Eco2D para las mediciones de la AI (39). El rango de valores normales del *strain* de reservorio de la AI (que oscila entre el 30% y el 58% en los diversos estudios) (40-42) se abordó en un metanálisis de 30 estudios (2038 individuos sanos) (43). El valor normal del *strain* de reservorio (ER) fue del 39% (intervalo de confianza del 95%: 38% a 41%) (figura 5A), mientras que el del *strain* de contracción (ECT) fue del 18% (intervalo de confianza del 95%: 16% a 19%) (figura 5B). La heterogeneidad se debió a la proporción de mujeres, el tamaño de la muestra y la elección del punto de referencia para el cero, pero no se observó que la raza, las proyecciones utilizadas en la exploración y el proveedor explicarían las diferencias.

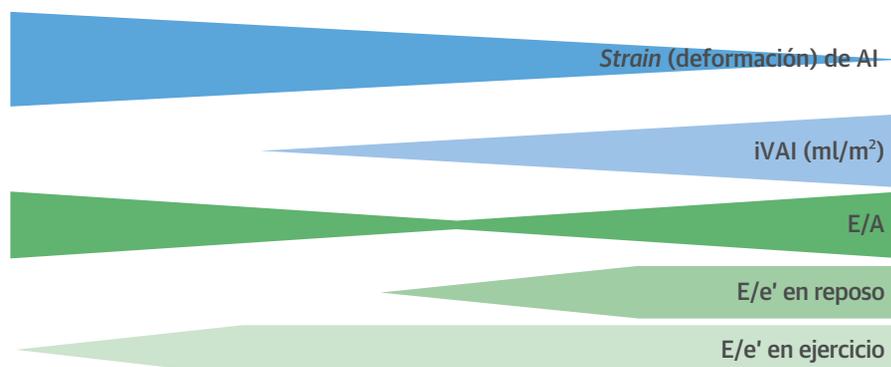
**FIGURA 4** Morfología de la curva de *strain* de la AI con el empleo de sincronización P-P y R-R

Se indican los componentes atribuibles al *strain* de reservorio, de conducto y contráctil.  
εCD = *strain* (deformación) de conducto; εCT = *strain* de contracción; εR = *strain* de reservorio;  
AI = aurícula izquierda. Reproducido con permiso de Pathan et al. (43).

**FIGURA 5** Distribución de los rangos normales del *strain* de la AI en los estudios publicados



Se presentan gráficos de bosque (*forest*) por separado para el *strain* de reservorio (**A**) y el *strain* contráctil (**B**). IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la figura 4.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL Evolución de los parámetros diastólicos del VI con el aumento de gravedad de la enfermedad**

	Normal	St1 inicial	St1 tardío	St2 inicial	St2 tardío	St3 inicial	St3 tardío
Strain (deformación) de AI	>35%	24-35%	24-35%	19-24%	19-24%	<19%	<19%
iVAI (ml/m <sup>2</sup> )	<34	<34	34-42	34-42	42-48	42-48	>48
E/A	0,8-1,5	<0,8	<0,8	0,8-1,5	0,8-1,5	>1,5	>1,5
E/e' en reposo	<10	<10	<10	10-15	>15	>15	>15
E/e' en ejercicio	<12	<12	>12	>12	>12	>12	>12

Thomas, L. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1961-77.

Algunos parámetros muestran una pseudonormalización, otros cambian de manera tardía en la evolución de la enfermedad, o cambian de forma temprana y luego no progresan. El *strain* de la AI parece empeorar progresivamente con el aumento de la gravedad. Además, la adición del *strain* de la AI puede permitir una evaluación más exacta del estadio de la enfermedad. Aunque los valores de corte varían en los distintos estudios publicados y entre diferentes laboratorios, los cambios relativos son uniformes. AI = aurícula izquierda; iVAI = volumen auricular izquierdo indexado; VI = ventrículo izquierdo.

Los rangos normales son muy superiores a los niveles de *strain* de la AI asociados a la enfermedad. Por ejemplo, el aumento de la presión de llenado del VI se predecía de forma óptima con un valor de corte máximo del *strain* de la AI <20% (44). De igual modo, los mejores predictores del mantenimiento del ritmo sinusal tras la aplicación fueron la tasa de *strain* sistólico máximo del tabique y de la pared inferior de la AI > 2,25 s<sup>-1</sup>, y el *strain* de la pared inferior de > 19,5% (45). A pesar de que el *strain* de la AI no es totalmente independiente de la carga, las condiciones de carga parecen tener un efecto menor que el volumen de la AI en el *strain* de la AI (46).

**CARACTERIZACIÓN DEL TEJIDO DE LA AI** Se cree que la disfunción de la AI es consecuencia de la fibrosis de la AI y se ha involucrado a varios factores biológicos en este proceso (47). La cardi resonancia magnética con realce de contraste tardío es el patrón de referencia y se ha utilizado en especial en pacientes con FA (48, 49). Más recientemente, las alteraciones funcionales de la AI identificadas ecocardiográficamente se han correlacionado con la fibrosis de la AI. El *strain* de la AI muestra una correlación inversa con el grado de fibrosis determinado mediante la cardi resonancia magnética con realce tardío (48, 49). Tras la ablación percutánea, la incidencia de

recidiva de la FA se redujo, con una mejora de la recuperación funcional de la AI y un valor más alto de *strain* de la AI en los pacientes que tenían una cicatriz limitada. Un estudio histológico puso de manifiesto una correlación inversa entre el *strain* de la AI y el grado de fibrosis histológica en los pacientes con insuficiencia mitral (50). El *strain* de la AI se ha utilizado también para evaluar la reversión de la fibrosis con diversos agentes terapéuticos, como la espironolactona, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de receptores de angiotensina II en modelos animales (51-53). Así pues, aunque la evidencia actualmente existente es limitada, el *strain* de la AI puede ser un marcador de la fibrosis de la AI, si bien es preciso tener en cuenta también las condiciones de carga (46).

**DISTENSIBILIDAD DE LA AI** El remodelado estructural y funcional de la AI se debe a menudo a una alteración de la función VI y la consiguiente elevación de la presión de llenado del VI. La adaptación estructural y funcional de la AI proporcionan un mecanismo de compensación importante, como mínimo en las fases iniciales de la DVID, para preservar el gasto cardiaco. Sin embargo, se alcanza un estadio de "descompensación" con la consiguiente reducción de la distensibilidad de la AI. Con el paso del tiempo,

**TABLA 3** Resumen de los estudios de los parámetros de la AI en pacientes con DVID

Primer autor, año (número de referencia), N, Media de edad	Contexto clínico	Parámetro de la AI	Correlaciones entre los parámetros de la AI y la DVID	Relación de los parámetros de la AI con el riesgo CV y la carga de la enfermedad
Tsang <i>et al.</i> , 2002 (7) N = 140, 58 ± 19 años	Remitidos para una ETT por indicación clínica, en ritmo sinusal	Dimensión de AI en modo M, volumen máx. de AI 2D	iVAI máx correlacionado con el grado de DVID (p < 0,001; r = 0,78), mejor que dimensión de AI en modo M (r = 0,48)	Puntuación de riesgo CV, IC congestiva, enfermedad vascular, AIT o ictus, y antecedentes de tabaquismo relacionados de manera independiente con el iVAI máx
Pritchett <i>et al.</i> , 2005 (63) N = 2042, ≥ 45 años	Muestra transversal del Olmsted County, Minnesota, residentes	Volumen máx. de AI 2D	iVAI máx con buena sensibilidad y especificidad para la DVID grave (grado III o IV) en comparación con todos los demás grados de DD (AUC = 0,97 [0,94-0,99]), y en comparación con la función diastólica normal (AUC = 0,98 [0,96-1,0])	Tanto el grado de DD como el iVAI máx predicen la mortalidad por cualquier causa. Con un ajuste respecto a edad, sexo, FE y grado de DD, el iVAI no se asoció a la mortalidad por cualquier causa
Hammoudi <i>et al.</i> , 2014 (58) N = 90, 59 ± 11 años	Pacientes con E/e' septal en reposo < 15 remitidos a una ecocardiografía de estrés mediante ejercicio, en ritmo sinusal, sin arritmias auriculares ni valvulopatías	Volumen máx. de AI 2D	El iVAI máx 2D medido en reposo predijo una PLVI en ejercicio anormal (definida como E/e' > 13 durante el ejercicio) (AUC = 0,85)	n.p.
Caselli <i>et al.</i> , 2010 (21) N = 178, 57 ± 16 años	Pacientes en ritmo sinusal, sin valvulopatía, remitidos a una ETT por indicación clínica para evaluar la función del VI	Volumen máx/mín de la AI 2D, 3D	El iVAI mín 3D fue el factor que mostró una mejor correlación con el cociente E/Em (r = 0,40; p < 0,001), seguido del iVAI máx (r = 0,29; p < 0,001)	El iVAI mín 3D fue el mejor predictor independiente para los eventos cardiovasculares adversos mayores. (HR: 1,217; IC del 95%: 1,075-1,378; p = 0,002)
Singh <i>et al.</i> , 2019 (44) N = 76, 64 ± 14 años (obtención = 26) 61 ± 12 años (validación n = 50)	Pacientes remitidos para un cateterismo cardiaco izquierdo por indicación clínica (presión diastólica de onda preA), con un amplio espectro de valores de la función del VI	Strain de la AI máximo en STE 2D	El strain de la AI máximo mostró una mejor coincidencia con las mediciones invasivas de la PLVI (81%) que el algoritmo de las guías (72%)	n.p.
Huynh <i>et al.</i> , 2015 (61) N = 195, 64 ± 14 años	Retrospectivo; pacientes en ritmo sinusal con dilatación auricular (> 68 ml en los varones, > 62 ml en las mujeres) remitidos a una ecocardiografía	iVAI máx 2D, strain de AI máximo en STE 2D	Cambios de la PLVI (E/e') asociados al strain de la AI y normalización predicha del strain de la AI independiente de los cambios del VAI	n.p.
Brecht <i>et al.</i> , 2016 (71) N = 449, 51 ± 14 años	Mujeres con y sin DVID preclínica de una población urbana, en ritmo sinusal, sin valvulopatías significativas, con FEVI normal.	VAI máx 2D, strain sistólico máximo mediante STE 2D, strain de conducto de la AI y strain de contracción de la AI	Función de reservorio y de conducto de la AI significativamente inferiores en presencia de una DVID. El strain de reservorio y el de conducto de la AI tienen mayor capacidad de discriminación que el iVAI para detectar la DD en una fase temprana	n.p.
Singh <i>et al.</i> , 2017 (3) N = 90, 64 ± 7 años	Fracción de eyección (FE) del VI ≥ 50%, ritmo sinusal normal y sin valvulopatías significativas (es decir, > insuficiencia o estenosis leve) o válvulas protésicas	Volúmenes de AI 2D (máx, mín y preA), strain de la AI máximo mediante STE 2D	El iVAI aumentó con la mayor gravedad de la DD (DD de grado 2 frente a grado 3 = n.s.), es decir, el VAI parece estabilizarse. El strain de la AI máximo determinado mediante STE 2D mostró una disminución uniforme con la mayor gravedad de la DD, y se alcanzó significación en la comparación de todos los grados de DD	n.p.
Morris <i>et al.</i> , 2018 (4) N = 517, 68 ± 13 años	Pacientes en ritmo sinusal con factores de riesgo y una FEVI conservada (FEVI > 50%)	VAI máx 2D, strain de la AI máximo determinado mediante STE 2D	El strain de la AI anormal determinado mediante STE 2D se asoció de forma significativa a la elevación de la PCPE estimada, incluso con un iVAI normal	

2D = bidimensional; 3D = tridimensional; AUC = área bajo la curva; IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; DD = disfunción diastólica; FE = fracción de eyección; IC = insuficiencia cardiaca; HR = hazard ratio; iVAI = volumen auricular izquierdo indexado; VI = ventrículo izquierdo; DVID = disfunción ventricular izquierda diastólica; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; PLVI = presión de llenado del ventrículo izquierdo; n. p. = no procede; n. s. = no significativo; PCPE = presión capilar pulmonar enclavada; STE = ecocardiografía speckle-tracking (rastreo de marcas); AIT = accidente isquémico transitorio; ETT = ecocardiografía transtorácica; otras abreviaturas como en la tabla 2.

la disfunción de la AI con fibrosis de sustitución acabará causando un aumento de la presión de la AI y la consiguiente insuficiencia de la AI. Este estadio en la progre-

sión de la disfunción de la AI con pérdida de la distensibilidad de la AI podría constituir un factor clave que condujera de la DVID a la aparición de una ICFC. Con

**TABLA 4** Resumen de los estudios con una evaluación de parámetros de la AI evaluados durante maniobras de provocación

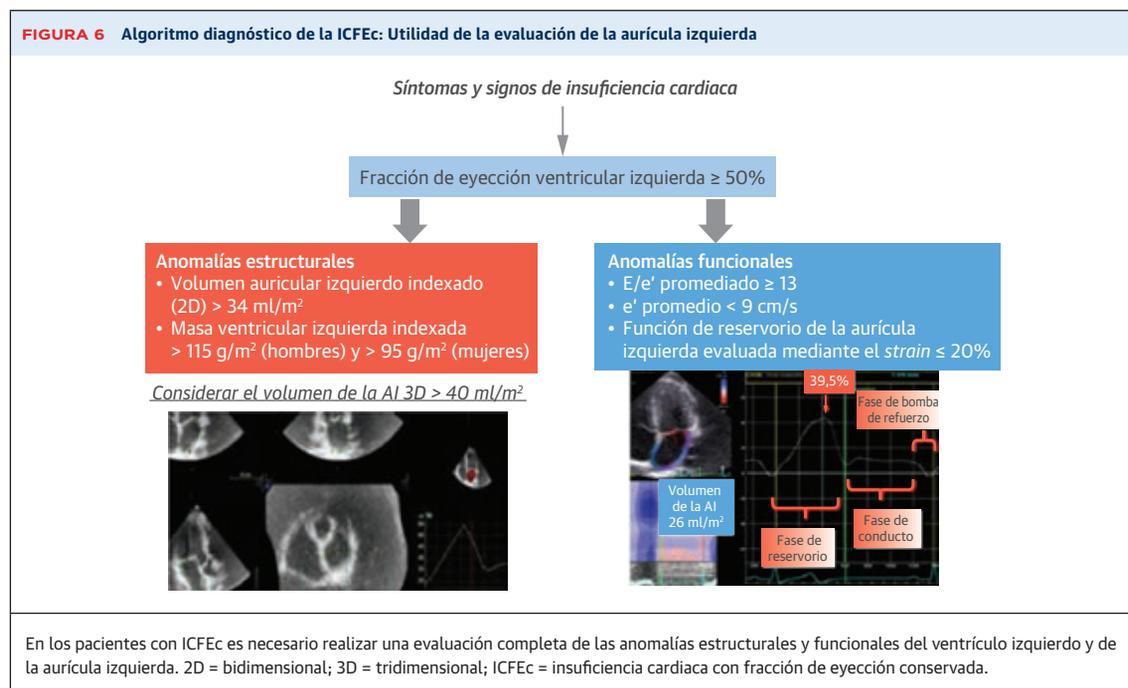
Primer autor, año (número de referencia)	N	Provocación	Parámetro de la AI	Resultado
Tan et al., 2010 (72)	ICFEc = 50, HT = 15, control = 30	Ejercicio en cinta ergométrica limitado por los síntomas	Velocidad A' en TDI color (promedio septal + lateral)	Velocidad A' similar en reposo en los 3 grupos. Velocidad A' mínima en la ICFEc tras el ejercicio. La velocidad A' mostró el aumento mínimo en los pacientes con ICFEc durante el ejercicio
Kusunose et al., 2012 (73)	Pacientes no seleccionados = 486	Ejercicio en cinta ergométrica limitado por los síntomas	Strain de la AI 2D	El strain de la AI total (es decir, strain de reservorio + contráctil) es el parámetro con una mejor correlación con el % de los METS predichos. Un strain de la AI menor se asocia a un E/e' superior durante el ejercicio
Obokata et al., 2013 (37)	ICFEc = 40, HT sin IC = 40	Elevación de las piernas	Strain de reservorio y de bomba de refuerzo 2D	Amortiguación del aumento del strain de reservorio y de bomba de refuerzo de la AI en los pacientes con ICFEc
Sugimoto et al., 2017 (82)	ICFEr = 49, ICFEc = 20, controles sanos = 32	Prueba de esfuerzo en cicloergómetro limitada por los síntomas	Strain de la AI 2D y SR-a de la AI	El mayor aumento del strain de la AI con el ejercicio se produjo en los individuos de control, mientras que se amortiguó en la ICFEc y no hubo aumento en la ICFEr

prom = promedio septal + lateral; ICFEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; HT= hipertensión; METS = equivalentes metabólicos; SR-a = tasa de strain contráctil; TDI = Doppler tisular; otras abreviaturas como en las tablas 2 y 3.

el empleo del strain de la AI determinado mediante la TDI, se definió un índice de “rigidez de la AI” mediante el cociente del strain sistólico de la AI respecto a la presión de la AI (determinada de forma invasiva mediante la presión capilar pulmonar enclavada y de forma no invasiva con el cociente E/e'). El índice de rigidez de la AI permitió diferenciar a los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) de los pacientes con ICFEc, y lo que es más importante, diferenciar a los pacientes con ICFEc de los pacientes con una DVID sin IC (54). Sin embargo, estos estudios no se han llegado a reproducir con el empleo de ecocardiografía speckle-tracking.

## DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI

La DVID es un factor predictivo independiente para la mortalidad por cualquier causa en la población general, incluso en un estadio preclínico (55), y es necesaria una evidencia de la presencia de DVID para establecer el diagnóstico de ICFEc (56, 57). Así pues, la evaluación exacta de la DVID es de una importancia creciente en la práctica clínica ordinaria. El cateterismo cardíaco es el patrón de referencia para evaluar las propiedades diastólicas del VI y las presiones de llenado del VI; sin embargo, la evaluación invasiva no es fácilmente utilizable en la

**FIGURA 6** Algoritmo diagnóstico de la ICFEc: Utilidad de la evaluación de la aurícula izquierda

**TABLA 5 Resumen de los estudios de los parámetros de la AI en la ICfEc**

Primer autor, año (número de referencia), N, Media de edad	Contexto clínico	Parámetro de la AI	Resultados principales	Conclusiones
Liu et al., 2018 (81) N = 55 ICfEc, N = 31 DD, N = 33 controles, 61 ± 13 años	Pacientes chinos sintomáticos con ICfEc, en comparación con los controles y con los pacientes con DD	Ecocardiografía 2D que incluye una evaluación del <i>strain</i> de la AI y de la disincronía	IVAI máx mayor, reducción de la función de reservorio de la AI y disincronía interauricular mayor en la ICfEc en comparación con los otros grupos	Reducción de la función diastólica y sistólica de la AI, aumento de la disincronía inter/intraauricular en la ICfEc Disincronía interauricular y reducción del <i>strain</i> sistólico de la AI asociados a una peor clase funcional de la NYHA La disincronía auricular y la reducción de la función diastólica y sistólica de la AI contribuyen a producir la fisiopatología de la ICfEc
Sanchis et al., 2015 (78) N = 138, 75 ± 9 años	Pacientes ambulatorios con síntomas de IC de nueva aparición	Ecocardiografía 2D incluido el análisis del <i>strain</i> de la AI	El cociente de tasa de <i>strain</i> sistólico de la AI/volumen de la AI es una herramienta diagnóstica potente para definir a los pacientes con IC sintomática (AUC = 0,90)	Disfunción de la AI e ICfEc, sugiere que el análisis de la función de la AI puede ser útil en los pacientes con disnea de nueva aparición
Freed et al., 2016 (83) N = 308, 65 ± 13 años	Seguimiento longitudinal de pacientes con ICfEc mediante ecocardiografía inicial	Ecocardiografía 2D, Doppler y <i>speckle-tracking</i> y <i>strain</i> de la AI	El <i>strain</i> de reservorio de la AI es el que muestra una mayor correlación con los eventos adversos; se asocia a la variable de valoración combinada de hospitalización o muerte (HR ajustada por cada 1 DE de disminución del <i>strain</i> de la AI: 1,54; IC del 95%: 1,15-2,07; p = 0,006)	Los índices anormales de la mecánica de la AI (en especial <i>strain</i> de reservorio de la AI) son factores clínicos y pronósticos potentes en la ICfEc
Santos et al., 2016 (84) N = 357, 69 ± 10 años	Pacientes con ICfEc incluidos en el ensayo TOPCAT	Ecocardiografía 2D, Doppler y <i>speckle-tracking</i> y <i>strain</i> de la AI	Un <i>strain</i> de la AI máximo inferior se asocia a un aumento del riesgo de la variable de valoración combinada (HR: 0,96 por unidad de reducción del <i>strain</i> ; IC del 95%: 0,94-0,99; p = 0,009) y hospitalización por IC (HR: 0,95 por unidad de reducción del <i>strain</i> ; IC del 95%: 0,92-0,98; p = 0,003)	La disfunción de la AI en la ICfEc se asocia a un mayor riesgo de hospitalización por IC, de manera independiente de posibles factores de confusión clínicos, pero no de modo independiente del <i>strain</i> y el volumen de llenado del VI
Melenovsky et al., 2015 (75) N = 198 (101 ICfEc), 71 ± 10 años	Descripción de las características de los pacientes con ICfEc y utilidad pronóstica	Ecocardiografía 2D, Doppler con medición de la fracción de vaciado de la AI y la rigidez de la AI.	Una fracción de vaciado de la AI inferior se asocia a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, así como a la disfunción del VD y a la mortalidad	La función de reservorio de la AI se asocia a la mortalidad en los pacientes con ICfEc. Esta disfunción de la AI está ligada a una peor distensibilidad de la AI y a anomalías hemodinámicas

NYHA = New York Heart Association; TOPCAT = Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist; otras abreviaturas como en las tablas 2, 3 y 4.

práctica clínica ordinaria. Dada la complejidad de la diástole en sí y los múltiples factores interrelacionados que influyen en ella, no hay un parámetro ecocardiográfico que pueda usarse por sí solo de manera aislada para establecer el diagnóstico de DVID (3). En vez de ello, actualmente se recomienda el uso de un algoritmo integrado que incorpora múltiples parámetros, incluidos los valores de VAI indexado,  $e'$ ,  $E/e'$  y velocidad de regurgitación tricuspídea (2). Sin embargo, los parámetros obtenidos mediante exploraciones Doppler proporcionan una instantánea de la función diastólica del VI, que puede cambiar de forma aguda al modificarse las condiciones de carga. Aunque las alteraciones estructurales como las del VAI proporcionan una información robusta respecto a la cronicidad y gravedad de la DVID, el VAI no se determina de forma clara mediante la función diastólica del VI y puede haber confusión en determinados casos en los que hay una miopatía coexistente de la AI.

**TAMAÑO DE LA AI EN LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI** Si no hay otras causas (por ejemplo, valvulopatía mitral, FA, bradicardia, estados de alto

gasto, etcétera), el agrandamiento de la AI refleja la DVID y la elevación crónica a largo plazo de la presión de la AI. En las fases iniciales de la DVID de grado I, el VAI puede continuar siendo normal, pero a medida que aumenta la presión de la AI como consecuencia del aumento de la gravedad de la DVID, la cavidad de la AI se dilata. En los pacientes con una DVID y presiones de llenado del VI normales en reposo, el aumento del VAI puede predecir el aumento de la presión de llenado del VI durante el ejercicio (58). Las ventajas de utilizar el VAI para evaluar la DVID se deben a su fiabilidad y reproducibilidad, y en la actualidad el VAI máximo se considera superior a otros marcadores ecocardiográficos y se está utilizando de manera creciente en los grandes ensayos clínicos aleatorizados (59, 60). Entre sus limitaciones se encuentra la de que el VAI puede aumentar a pesar de una función diastólica del VI normal en los pacientes con bradicardia, estados de alto gasto, arritmias auriculares o valvulopatía mitral importante, o en deportistas entrenados (2). El VAI puede ser también poco fiable en los pacientes en los que el tratamiento de la IC conduce a una normalización

de la presión de llenado del VI. La dilatación de la AI persiste a pesar de la mejora de la presión de llenado del VI y, en estos casos, puede usarse la velocidad de regurgitación o el *strain* de la AI como parámetros para estimar la presión de la AI elevada (2, 3). Así pues, es importante tener presente que el “remodelado inverso” estructural de la AI es lento y a veces incompleto (61), de tal manera que el VAI refleja el legado que ha dejado la presión de llenado anteriormente elevada. La reversibilidad del remodelado de la AI es objeto de controversia; todavía no se conocen la duración y el grado de alteración de la DVID que conducen a un remodelado irreversible de la AI. Aunque se ha descrito una mejora de la función de la AI y un remodelado auricular inverso después de una terapia de resincronización cardiaca exitosa, debido probablemente a la mejora del llenado diastólico (62), esta experiencia no ha sido uniforme (61).

Además, hay una interrelación compleja entre la AI y la DVID, que difiere en diferentes poblaciones y distintos contextos clínicos. En un estudio de base poblacional de 2042 sujetos, el valor del VAI indexado aumentó con el agravamiento de la DVID (63). Tanto el VAI indexado como la DVID predijeron la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, al introducir un control respecto a la DVID, el VAI indexado dejó de ser un factor predictivo independiente para los resultados clínicos (63). Así pues, aunque la DVID contribuye al remodelado de la AI, este último parece ser tan solo un biomarcador del estado clínico (DVID) que es el factor determinante real del pronóstico de los pacientes. Por otro lado, en un estudio reciente de 419 pacientes con un primer infarto de miocardio significativo (es decir, de grado 2 o 3), se identificó la DVID como factor predictivo independiente para los resultados clínicos (muerte, infarto de miocardio, IC) (64). Sin embargo, de los 4 parámetros específicos incluidos en el algoritmo diagnóstico de la DVID, tan solo el VAI indexado fue un factor predictivo independiente para los resultados clínicos adversos, si bien el VAI por sí solo tuvo menos potencia que el algoritmo con múltiples parámetros (64). Así pues, continúa siendo difícil determinar el papel específico de la DVID en comparación con el agrandamiento de la AI en diferentes grupos de pacientes, y tal vez una combinación de estos 2 marcadores pronósticos pueda aportar un valor adicional para determinar la aparición de resultados adversos.

La dilatación de la AI causada por la DVID puede conducir, a su vez, a una FA (65), que está estrechamente ligada a la DVID y tiene una alta prevalencia en los pacientes con ICfEc. Una revisión reciente ha evaluado de manera detallada el papel de los parámetros de medición de la AI en la FA (66). El tamaño de la AI es un parámetro poco fiable de la DVID y de la presión de llenado del VI en los pacientes con FA. Sin embargo, las alteraciones de la forma de la AI podrían reflejar mejor la altera-

ción de la función diastólica del VI en el contexto de la FA. En un estudio de 104 pacientes remitidos para una ablación de la FA, se evaluó la forma de la AI mediante tomografía computarizada, y se determinó la DVID mediante ecocardiografía (67). Se observó una asociación independiente de la DVID y del VAI con la simetría de la AI, mientras que la recidiva de la FA se asoció tan solo a los cambios asimétricos de la AI (67).

**FUNCIÓN DE LA AI Y DVID** Cuando se producen cambios en la relajación del VI, la contribución relativa de la función de bomba de refuerzo de la AI para el llenado del VI aumenta, mientras que la función de conducto disminuye. Cuando las presiones de llenado del VI aumentan de manera importante, se alcanzan los límites de reserva de precarga de la AI, y esta pasa a comportarse predominantemente como un conducto.

Múltiples estudios han sugerido que las mediciones funcionales de la AI pueden ser mejores que el tamaño de la AI en la DVID, incluso en ausencia de dilatación de la AI. Se ha descrito que el uso del *strain* de la AI como marcador adaptativo funcional utilizando el *strain* obtenido mediante la TDI es una medida de la DVID más sensible en los individuos aparentemente sanos, de tal manera que los cambios del *strain* de la AI preceden a las modificaciones de los parámetros volumétricos en casi una década (68). Sin embargo, dado que el *strain* evaluado mediante TDI resulta laborioso de determinar, en la actualidad está aumentando el uso del *strain* de la AI evaluado mediante ecocardiografía de *speckle-tracking*.

En un estudio multicéntrico de 329 individuos aparentemente sanos el *strain* de reservorio de la AI normal fue del  $45,5 \pm 11,4\%$  y el valor de corte mínimo se definió en un 23% (69). Estos resultados se validaron aplicando el valor de corte obtenido para el *strain* de reservorio de la AI en 377 pacientes con DVID, que demostró que el *strain* de la AI se reducía en un 23% de los pacientes con un VAI indexado normal y en un 27% de los pacientes con una fracción de vaciado de la AI normal. Se obtuvieron resultados similares en los pacientes con hipertensión y/o diabetes con un VAI indexado normal (35) y en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 asintomática (70), lo cual confirma su uso y su mejora de la sensibilidad en comparación con el VAI. Más recientemente, en el ensayo transversal BEFRI (*BERlin Female Risk evaluation*) realizado en 473 mujeres, la función física de la AI se comparó con el VAI en las mujeres con una función diastólica normal y en las que tenían una DVID de grado 1 o grado 2 (71). Tanto la función de reservorio como la función de conducto de la AI se redujeron progresivamente al aumentar el grado de DVID, mientras que la función contráctil aumentó en la DVID de grado 1 antes de reducirse en los pacientes con una DVID de grado 2. Un análisis de la curva de características opera-

tivas del receptor puso de manifiesto una mayor exactitud de la función de reservorio y de conducto de la AI en comparación con la del VAI indexado para establecer el grado de DVID.

El *strain* de la AI mostró una disminución lineal al aumentar el grado de la DVID en un reciente estudio retrospectivo de 90 pacientes con diversos grados de DVID y una FEVI preservada (3). A continuación se aplicaron los valores de *strain* de reservorio de la AI de manera prospectiva para establecer el grado de la DVID. Mientras que los parámetros recomendados en las guías indicaron que el grado de DVID era indeterminado en el 8% de los pacientes, la adición a ello del *strain* de la AI permitió clasificar a todos los pacientes en cuanto a su función diastólica del VI normal o anormal. Se demostró un aumento similar de la exactitud de clasificación de la DVID en 517 pacientes con hipertensión, diabetes o enfermedad arterial coronaria que presentaban una fracción de eyección del VI conservada (4). El *strain* de la AI se redujo en un 62% de los pacientes mientras que el VAI aumentó tan solo en un 34% de los casos. La adición del *strain* de la AI mejoró la detección de la DVID en ~10%.

**APLICACIONES CLÍNICAS DEL TAMAÑO Y LA FUNCIÓN DE LA AI EN LA EVALUACIÓN DE LA DVID** El *strain* de la AI es un marcador sensible, en especial para la DVID inicial y (y esto es algo poco habitual en las variables diastólicas) la función de reservorio de la AI se reduce de un modo lineal a medida que progresa la DVID (**ilustración central**). Esto podría sugerir que el *strain* de la AI podría pasar a formar parte de la evaluación ordinaria de la DVID, como mínimo de manera específica en los pacientes clasificados en el grupo de DVID indeterminado, con el empleo del algoritmo recomendado (2). En la **tabla 3** se resumen los estudios de las alteraciones estructurales y funcionales de la AI en los pacientes con DVID.

El remodelado inverso funcional de la AI parece producirse a pesar de la falta de mejoría estructural (es decir, disminución del VAI). Los efectos del cambio de las presiones de llenado del VI en la estructura y la función de la AI se investigaron con ecocardiografías secuenciales en 195 pacientes en ritmo sinusal con una dilatación de la AI en la situación inicial. Aunque la disminución del VAI con la reducción de las presiones de llenado del VI fue limitada, y fue muy poco frecuente alcanzar una normalización de la AI dilatada, los cambios de la presión de llenado del VI se asociaron a una recuperación, y la normalización del *strain* de la AI fue independiente de los cambios del VAI (61).

**CAMBIOS DINÁMICOS DE LA DVID: EVALUACIÓN DURANTE EL EJERCICIO** El síntoma de presentación más frecuente de la DVID es la disnea de esfuerzo. Así pues, la evaluación de los parámetros de la función car-

díaca durante el ejercicio es importante, y aporta un valor diagnóstico adicional para determinar la presencia y gravedad de la DVID. Se demostró un aumento de la velocidad anular mitral diastólica tardía (velocidad  $a'$ , una medida de la función contráctil de la AI) durante el ejercicio en los individuos normales y en los pacientes hipertensos asintomáticos, pero no en los pacientes con ICfEc. Los pacientes hipertensos asintomáticos podían compensar este aumento de la presión de llenado del VI durante el ejercicio con un aumento de la función contráctil de la AI, mientras que los pacientes con una ICfEc no podían hacerlo (72). Esto sugiere una cierta plasticidad en la función de la AI en la fase inicial de la evolución de la DVID que se pierde una vez se ha producido una elevación crónica de las presiones de llenado del VI.

La importancia de la función de la AI como marcador fisiológico se resalta aún más por su asociación con la capacidad de ejercicio. En un estudio de 486 pacientes con una fracción de eyección VI conservada, el *strain* de la AI en reposo mostró una asociación positiva con la capacidad de ejercicio, con una fuerza de la asociación similar a la de los valores elevados de  $E/e'$  (73) (**tabla 4**).

Así pues, el papel de la función de la AI en la evaluación de la DVID parece prometedor, si bien continúan existiendo algunas dificultades técnicas que será preciso superar. La evaluación de la función de la AI podría aportar una información importante en el contexto de una DVID indeterminada, y la evaluación durante el ejercicio puede ser útil para poner de manifiesto anomalías ocultas de la función diastólica del VI en pacientes con una función normal en reposo.

## INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

Alrededor de un 40% a 50% de los pacientes que presentan el síndrome clínico de IC tienen una ICfEc, y este porcentaje está creciendo. Tanto la morbilidad como la mortalidad de la ICfEc son similares a las de la ICfEr (57), y las comorbilidades no cardiovasculares tienen una repercusión importante en el pronóstico de los pacientes con ICfEc (74). Aunque en la actualidad no hay un tratamiento establecido para la ICfEc, lo que parece ser incluso más problemático es la falta de un algoritmo diagnóstico específico para este síndrome. Además, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la ICfEc continúan sin estar claros. Sabemos que, a pesar de la FEVI preservada, estos pacientes tienen una mayor probabilidad de presentar una hipertrofia o un remodelado concéntrico del VI, DVID y agrandamiento de la AI (13). Sin embargo, no está claro cuándo se produce la transición de la DVID a la ICfEc, ni si ello puede ser desencadenado por cambios en la función de la AI.

### TAMAÑO DE LA AI EN LA EVALUACIÓN DE LA ICFC

Parece claro que la AI es importante tanto para establecer el diagnóstico, como tal vez para evaluar el pronóstico de los pacientes con ICFC. Una declaración de consenso reciente incluye el VAI indexado ( $> 34 \text{ ml/m}^2$ ), una estimación de la presión de la AI ( $E/e' \geq 13$ ), junto con parámetros de la función VI sistólica (fracción de eyección del VI) y diastólica, en los datos utilizados para establecer el diagnóstico de ICFC (57) (figura 6). El aumento del VAI máximo en la ICFC es menor que en la ICER a pesar de unas presiones de la AI similares, lo cual sugiere una fisiopatología diferente, de tal manera que la ICFC se asocia en mayor medida a un aumento de la rigidez de la AI (75). Además, se ha demostrado que el tamaño de la AI se asocia de manera independiente a un aumento de la morbilidad y la mortalidad en la ICFC (76). En un estudio multicéntrico de pacientes con una IC aguda al ingreso, el VAI indexado y la velocidad de regurgitación tricuspídea  $> 2,9 \text{ m/s}$  fueron los factores determinantes de las hospitalizaciones debidas a la IC y la muerte (76). En una cohorte relativamente pequeña de pacientes con ICFC, el VAI mínimo indexado fue el parámetro que mostró una asociación más intensa con las hospitalizaciones por IC en el análisis multivariable (77).

### LA FUNCIÓN DE LA AI EN LA EVALUACIÓN DE LA ICFC

Aunque el VAI puede medirse con exactitud con la Eco2D o con la Eco3D, el parámetro más prometedor en la ICFC parece ser el relacionado con la función de la AI evaluada mediante ecocardiografía de *speckle-tracking* (78). La función del reservorio de la AI es el principal parámetro que se ha estudiado (79). La función de conducto y de bomba de refuerzo de la AI pueden tener también utilidad y ambas muestran un deterioro en los pacientes con ICFC (80). La función contráctil de la AI tuvo utilidad diagnóstica en un grupo de pacientes en los que se sospechaba una IC, con un área bajo la curva de características operativas del receptor de 0,8 para identificar a los pacientes con IC (78). El *strain* de conducto de la AI mostró también una correlación con el volumen de llenado diastólico inicial. Se observó también una disincronía interauricular/intraauricular en los pacientes con ICFC, con una reducción del *strain* de la AI, y hubo una correlación positiva con el aumento de la clase funcional de la *New York Heart Association* (81).

La manifestación clínica clave de la ICFC es la disnea de esfuerzo. El *strain* de la AI normal (es decir, un *strain* de reservorio de la AI  $< 23\%$ ) se asoció a una peor clase funcional de la *New York Heart Association* y a una elevación de la presión capilar pulmonar enclavada estimada, a pesar de que el VAI fuera normal (4). Así pues, las anomalías del *strain* de la AI en reposo podrían ser un biomarcador importante de la ICFC incluso en ausencia de un agrandamiento de la AI. Sin embargo, la respuesta a

las maniobras de provocación, como la falta de cambio del *strain* de reservorio de la AI al levantar las piernas (es decir, con el aumento de la precarga de la AI) en pacientes con ICFC en comparación con los pacientes hipertensos (37), puede mejorar de manera significativa la exactitud diagnóstica, en especial en los pacientes con un *strain* de la AI normal en reposo. La utilidad de las pruebas en esfuerzo se puso claramente de manifiesto en un pequeño grupo de pacientes con ICFC en los que se demostró que, incluso en los individuos con un VAI y un *strain* de reservorio de la AI en reposo normales, el ejercicio podía hacer que se pusiera de manifiesto una falta de aumento del *strain* y la tasa de *strain* de la AI en los pacientes con ICFC (82).

Además, el *strain* de reservorio de la AI es también un marcador pronóstico prometedor en la ICFC. En 135 pacientes con ICFC incluidos en un subestudio del ensayo PARAMOUNT (*Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction*), un valor absoluto inferior del *strain* de reservorio de la AI se asoció a la hospitalización previa y a los antecedentes de FA (80). Por otra parte, un valor absoluto inferior del *strain* de la AI se asoció también a una cifra significativamente inferior del *strain* del VI y una masa del VI superior. En 308 pacientes con ICFC que fueron objeto de un seguimiento longitudinal durante  $\sim 3$  años, de entre las diversas medidas de *strain* del VI, el ventrículo derecho y la AI, el *strain* de reservorio de la AI fue el parámetro con una asociación más intensa con los resultados adversos cardiovasculares (83). Además, el *strain* de reservorio de la AI mostró una correlación con la resistencia vascular pulmonar y el consumo máximo de oxígeno, lo cual resalta la heterogeneidad fisiopatológica existente en la ICFC, además de la asociación con una alteración de la distensibilidad del VI. Sin embargo, estas observaciones deberán ser validadas en cohortes de pacientes más amplias.

La evaluación de la importancia de la disfunción de la AI para predecir la variable de valoración final combinada formada por la muerte cardiovascular, la hospitalización por IC y la muerte súbita abortada, se exploró en 357 pacientes con ICFC incluidos en el estudio TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial*) (84), entre los cuales había un 52% de pacientes con un *strain* de reservorio de la AI anormal. El deterioro del *strain* de reservorio de la AI fue mayor en los pacientes con anomalías de la geometría de la AI: El *strain* de reservorio de la AI fue anormal en el 47% de los pacientes con un tamaño de la AI normal y en el 71% de los pacientes con un agrandamiento de la AI. Un *strain* de reservorio de la AI reducido mostró una asociación con un mayor riesgo de hospitalización por IC, pero no tras el ajuste respecto al *strain* longitudinal global del VI y la presión de llenado (84) (tabla 5).

Estos datos ponen nuevamente de manifiesto la estrecha interrelación existente entre la función del VI y la de la AI en diversas poblaciones y en contextos clínicos específicos, y sugiere también de nuevo que debiera usarse un algoritmo con el empleo de parámetros de la función tanto de la AI como del VI en el diagnóstico y la estratificación del pronóstico de la ICfEc, de manera similar a lo que ocurre en la DVID. Dada la gran variabilidad de los resultados, tanto el uso pronóstico del *strain* de reservorio de la AI en la ICfEc como su valor incremental independiente respecto al de las características del VI requieren una validación en cohortes de pacientes más amplias antes de que puedan aplicarse en la práctica clínica ordinaria.

#### **APLICACIONES CLÍNICAS DEL TAMAÑO Y LA FUNCIÓN DE LA AI EN LA EVALUACIÓN DE LA ICfEc**

El agrandamiento de la AI y la elevación de las presiones de la AI son las manifestaciones clave para establecer el diagnóstico de ICfEc; hay evidencias recientes que indican la conveniencia del uso adicional del *strain* de la AI también para el diagnóstico de la ICfEc (77). Sin embargo, el papel de la geometría y la función de la AI no debe limitarse al establecimiento del diagnóstico y la estratificación del pronóstico en los pacientes con una sospecha de ICfEc o una ICfEc confirmada, sino que deben ser también objetivos terapéuticos (es decir, deben ser dianas del tratamiento y deben usarse también para determinar la efectividad terapéutica). La reducción de la carga de la AI y la mejora de su función pueden ser objetivos terapéuticos importantes en la ICfEc. La respuesta de los parámetros de *strain* de la AI a los tratamientos farmacológicos o mediante dispositivos destinados a reducir la carga de la AI podría ser en el futuro un importante indicador indirecto para establecer la efectividad del tratamiento. Hay evidencias recientes que indican que la creación de una pequeña comunicación interauricular, que da lugar a un cortocircuito auricular izquierda-derecha unidireccional y dependiente de la presión, puede aportar una protección frente a los efectos hemodinámicos negativos de la hipertensión de la AI y prevenir la descompensación cardiaca aguda (85). La cuantificación de la función de la AI y el *strain* de la AI puede ser un objetivo terapéutico útil, que aporte una información valiosa respecto a lo adecuado de estas intervenciones y sus beneficios, aunque es preciso tener precaución respecto a los posibles efectos de confusión causados por otras patologías auriculares independientes (por ejemplo, una FA previa).

#### **LAGUNAS EXISTENTES EN EL CONOCIMIENTO ACTUAL**

La evaluación de la función fásica de la AI es un nuevo concepto que podría mejorar la exactitud del diagnóstico y la estratificación pronóstica, tanto en la DVID como en la ICfEc, y que tal vez pueda ser útil para el seguimiento de

la respuesta al tratamiento en los pacientes con ICfEc. Aunque se ha evaluado ampliamente el VAI máximo, el uso clínico de los cambios en el VAI mínimo y el VAI fásico no están tan bien documentados, al igual que ocurre con los valores de referencia de la función fásica de la AI. La utilidad del VAI medido con la Eco3D y sus valores de referencia deberá confirmarse en grupos de pacientes más amplios.

La metodología empleada para obtener las mediciones del *strain* de la AI requiere una estandarización. La aplicación práctica de las indicaciones incluidas en el reciente documento de consenso elaborado por el Grupo de Trabajo de EACVI/ASE/Industria acerca de la estandarización del *strain* (36) tendrá que evaluarse en diversas cohortes de pacientes y mediante diferentes plataformas de ecocardiografía.

Dado que la evaluación de la rigidez de la AI podría ser importante para caracterizar a los pacientes en los que se sospecha una DVID, y en especial para diferenciar a los pacientes con ICfEc de los que presentan una DVID sin IC, deberá evaluarse el *strain* longitudinal de la AI determinado mediante *speckle-tracking* en comparación con el *strain* longitudinal determinado mediante TDI, con objeto de establecer un índice de rigidez de la AI.

Por último, serán necesarios nuevos estudios para definir cuándo es improbable que se produzca un remodelado inverso de la AI. La combinación de la función y el volumen de la AI y sus cambios con el ejercicio respecto al reposo mejorará indudablemente el potencial diagnóstico y pronóstico de la geometría y la función de la AI en la DVID y en la ICfEc, aunque todavía está pendiente de investigar el valor de la forma de la AI y la composición de la pared de la AI.

#### **CONCLUSIONES**

La AI desempeña diversos papeles en las diferentes fases del ciclo cardíaco, y hay interacciones intensas entre AI y VI a lo largo de todas las fases. La medición de los parámetros de la función de la AI puede mejorar la exactitud diagnóstica y el valor pronóstico de los algoritmos de la disfunción diastólica y de la ICfEc. La medición debe realizarse no solo en reposo sino también durante la aplicación de maniobras de provocación (piernas elevadas o ejercicio). La disponibilidad del *strain* de la AI ha aportado un biomarcador viable de la función de la AI, que deberá tenerse en cuenta en la práctica clínica habitual.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Liza Thomas, Department of Cardiology, Westmead Hospital, Cnr Darcy and Hawkesbury Road, Westmead, NSW 2145, Australia. Correo electrónico: liza.thomas@sydney.edu.au. o bien l.thomas@unsw.edu.au. Twitter: @Sydney\_Uni.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
2. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-60.
3. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:735-43.
4. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1405-15.
5. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493-505.
6. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:566-71.
7. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
8. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999;100:427-36.
9. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation* 1994;89:1829-38.
10. Toma Y, Matsuda Y, Moritani K, Ogawa H, Matsuzaki M, Kusakawa R. Left atrial filling in normal human subjects: relation between left atrial contraction and left atrial early filling. *Cardiovasc Res* 1987;21:255-9.
11. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:221-5.
12. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 2011;97:1982-9.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
14. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-23.
15. Wu VC, Takeuchi M, Kuwaki H, et al. Prognostic value of LA volumes assessed by transthoracic 3D echocardiography: comparison with 2D echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:1025-35.
16. Fatema K, Barnes ME, Bailey KR, et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:282-6.
17. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. LA phasic volumes and reservoir function in the elderly by real-time 3D echocardiography: normal values, prognostic significance, and clinical correlates. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:976-85.
18. Badano LP, Miglioranza MH, Mihaila S, et al. Left atrial volumes and function by three-dimensional echocardiography: reference values, accuracy, reproducibility, and comparison with two-dimensional echocardiographic measurements. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9: e004229.
19. Agner BF, Kuhl JT, Linde JJ, et al. Assessment of left atrial volume and function in patients with permanent atrial fibrillation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging, 320-slice multidetector computed tomography, and transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:532-40.
20. Suh IW, Song JM, Lee EY, et al. Left atrial volume measured by real-time 3-dimensional echocardiography predicts clinical outcomes in patients with severe left ventricular dysfunction and in sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:439-45.
21. Caselli S, Canali E, Foschi ML, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:250-6.
22. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:630-8.
23. Aune E, Baekkevar M, Rodevand O, Otterstad JE. Reference values for left ventricular volumes with real-time 3-dimensional echocardiography. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:24-30.
24. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:788-98.
25. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1630-5.
26. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167-205.
27. Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:199-208.
28. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound* 2012;10:4.
29. Zhang Q, Yip GW, Yu CM. Approaching regional left atrial function by tissue Doppler velocity and strain imaging. *Europace* 2008;10 Suppl 3: iii62-9.
30. Thomas L, McKay T, Byth K, Marwick TH. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial strain rate study. *Heart* 2007;93:89-95.
31. Wang T, Wang M, Fung JW, et al. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transesophageal imaging study. *Int J Cardiol* 2007;114:202-9.
32. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005;112:387-95.
33. Boyd AC, Schiller NB, Ross DL, Thomas L. Differential recovery of regional atrial contraction after restoration of sinus rhythm after intraoperative linear radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:528-34.
34. Liu Y, Wang K, Su D, et al. Noninvasive assessment of left atrial phasic function in patients with hypertension and diabetes using two-dimensional speckle tracking and volumetric parameters. *Echocardiography* 2014;31:727-35.
35. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:898-908.
36. Antoni ML, Ten Brinke EA, Marsan NA, et al. Comprehensive assessment of changes in left atrial volumes and function after ST-segment elevation acute myocardial infarction: role of two-dimensional speckle-tracking strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1126-33.
37. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, et al. Incremental diagnostic value of LA strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:749-58.
38. Mochizuki A, Yuda S, Oi Y, et al. Assessment of left atrial deformation and synchrony by three-dimensional speckle-tracking echocardiography: comparative studies in healthy subjects and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:165-74.
39. Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force

- to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591-600.
40. Montserrat S, Gabrielli L, Bijmens B, et al. Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015;12:11-8.
41. Miglioranza MH, Badano LP, Mihaila S, et al. Physiologic determinants of left atrial longitudinal strain: a two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiographic study in healthy volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:1023-34.e3.
42. Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Yilmaz H, Demir I. Evaluation of left atrial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in end-stage renal disease patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiolog Pol* 2013;71:341-51.
43. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:59-70.e8.
44. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, et al. Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35: 23-32.
45. Schneider C, Malisius R, Krause K, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1397-409.
46. Genovese D, Singh A, Volpato V, et al. Load dependency of left atrial strain in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:1221-8.
47. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:65-77.
48. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
49. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014; 311:498-506.
50. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2013;111:595-601.
51. Li Y, Li WM, Gong YT, et al. The effects of cilazapril and valsartan on the mRNA and protein expressions of atrial calpains and atrial structural remodeling in atrial fibrillation dogs. *Basic Res Cardiol* 2007;102:245-56.
52. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:2193-9.
53. Yoon N, Cho JG, Kim KH, et al. Beneficial effects of an angiotensin-II receptor blocker on structural atrial reverse-remodeling in a rat model of ischemic heart failure. *Exp Ther Med* 2013;5: 1009-16.
54. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:10-5.
55. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
56. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476-86.
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment Of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
58. Hammoudi N, Achkar M, Laveau F, et al. Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1089-95.
59. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of changes in cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circ Heart Fail* 2015;8:1052-8.
60. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
61. Huynh QL, Kalam K, Iannaccone A, Negishi K, Thomas L, Marwick TH. Functional and anatomic responses of the left atrium to change in estimated left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1428-33.e1.
62. Kloosterman M, Rienstra M, Mulder BA, Van Gelder IC, Maass AH. Atrial reverse remodeling is associated with outcome of cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2016;18:1211-9.
63. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87-92.
64. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Coles KB, et al. Diastolic dysfunction assessed using contemporary guidelines and prognosis following myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31: 1127-36.
65. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636-44.
66. Delgado V, Di Biase L, Leung M, et al. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3157-72.
67. Nedijs S, Koutalas E, Sommer P, et al. Asymmetrical left atrial remodelling in atrial fibrillation: relation with diastolic dysfunction and long-term ablation outcomes. *Europace* 2017;19:1463-9.
68. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart* 2011;97:1513-9.
69. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:364-72.
70. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, et al. Independent echocardiographic markers of cardiovascular involvement in chronic kidney disease: the value of left atrial function and volume. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:359-67.
71. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, et al. Left atrial function in preclinical diastolic dysfunction: two-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived results from the BEFRI trial. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:750-8.
72. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 2010;96:1017-23.
73. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL, Marwick TH. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart* 2012;98:1311-7.
74. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018;39:2780-92.
75. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:295-303.
76. Donal E, Lund LH, Oger E, et al. Importance of combined left atrial size and estimated pulmonary pressure for clinical outcome in patients presenting with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18: 629-35.
77. Issa O, Peguero JG, Podesta C, et al. Left atrial size and heart failure hospitalization in patients with diastolic dysfunction and preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Echogr* 2017;27:1-6.
78. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:62-7.
79. Ramkumar S, Yang H, Wang Y, et al. Association of the active and passive components of left atrial deformation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:659-66.
80. Santos AB, Kraigher-Kraimer E, Gupta DK, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1096-103.
81. Liu S, Guan Z, Zheng X, et al. Impaired left atrial systolic function and inter-atrial dyssynchrony may contribute to symptoms of heart failure with preserved left ventricular ejection

fraction: A comprehensive assessment by echocardiography. *Int J Cardiol* 2018;257:177-81.

**82.** Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left atrial function dynamics during exercise in heart failure: pathophysiological implications on the right heart and exercise ventilation inefficiency. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1253-64.

**83.** Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, et al. Prognostic utility and clinical significance of cardiac

mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9. e003754.

**84.** Santos AB, Roca GQ, Claggett B, et al. Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9. e002763.

**85.** Bauer A, Khalil M, Ludemann M, et al. Creation of a restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection

fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion. *Clin Res Cardiol* 2018; 107:845-57.

---

**PALABRAS CLAVE** ecocardiografía bidimensional, ecocardiografía tridimensional, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, fibrosis auricular izquierda, aurícula izquierda, función diastólica ventricular izquierda, función fásica, ecografía de speckle-tracking (rastreo de marcas), volúmenes

## COMENTARIO EDITORIAL

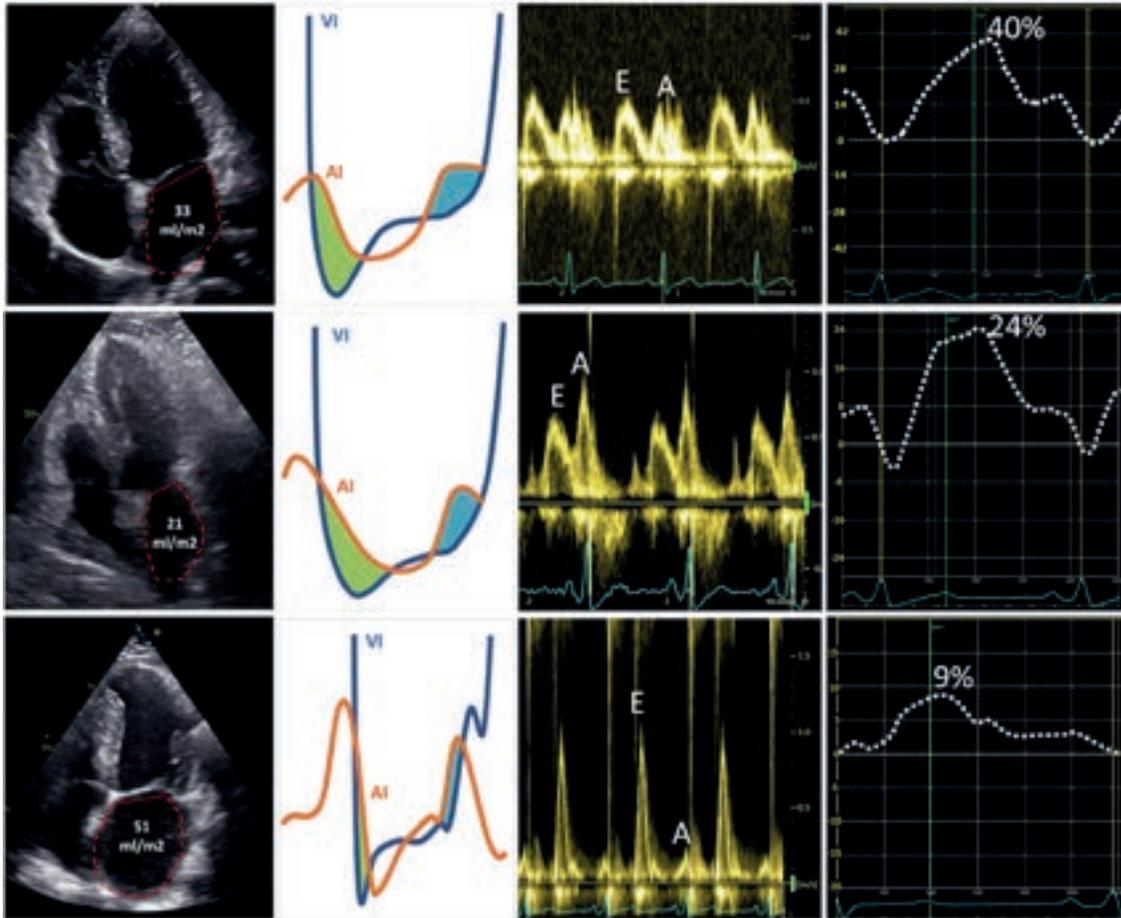
# La aurícula izquierda no siempre recibe toda la atención que requiere

José M. Montero Cabezas, MD; Victoria Delgado, MD, PhD

En el año 1628, William Harvey describió el importante rol de la aurícula izquierda en la modulación del llenado ventricular. Los avances técnicos confirmaron siglos después los hallazgos de Harvey y han permitido comprender con más detalle la compleja fisiología auricular, sus mecanismos adaptativos y la intensa relación de interdependencia con el ventrículo izquierdo. Los estudios hemodinámicos invasivos sentaron las bases para el posterior desarrollo de las técnicas de imagen en el estudio de la aurícula izquierda, en particular, y de la hemodinámica cardíaca en general. De forma habitual, se realiza el análisis tridimensional de la anatomía auricular mediante la ecocardiografía tridimensional, la tomografía computarizada o la resonancia magnética; evaluamos las diferentes funciones de la aurícula izquierda (reservorio, conducción y contracción) mediante técnicas de deformación miocárdica (strain); e incluso podemos cuantificar la fibrosis auricular mediante resonancia magnética. En el artículo de revisión de Thomas y colaboradores (1) se resumen las actuales aplicaciones de las técnicas de imagen no invasivas en el estudio anatómico y funcional de la aurícula izquierda y sus implicaciones clínicas.

La insuficiencia cardíaca es probablemente la patología que requiere un análisis más minucioso de las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo para decidir el manejo clínico del paciente. Su clasificación en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (reducida o preservada) tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas y, en muchas ocasiones, la medida invasiva de las presiones pulmonares es necesaria para caracterizar mejor a los pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente aquellos que tienen fracción de eyección preservada. La presión de enclavamiento pulmonar obtenida de forma invasiva refleja la presión auricular izquierda y las presiones de llenado ventricular. La determinación de su valor y el análisis de la morfología de la onda tienen importantes implicaciones clínicas

(figura). Hoy en día, es posible su estimación mediante técnicas de imagen con un alto grado de fiabilidad. Así, la velocidad de flujo transmitral durante la fase inicial diastólica (onda E) así como su relación con la velocidad de relación tisular (E/e') han demostrado una aceptable correlación con la presión de enclavamiento pulmonar en diferentes escenarios clínicos. En cambio, el volumen máximo de la aurícula izquierda, a pesar de ser uno de los parámetros clave para determinar la función diastólica del ventrículo izquierdo, ha demostrado tener una correlación pobre con la medida invasiva de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (2). Esto es debido a que el volumen de la aurícula izquierda refleja más la cronicidad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo que los cambios agudos de las presiones de llenado. Mediante técnicas de imagen que evalúan la deformación miocárdica (strain), se pueden analizar las funciones de reservorio, conducción y contracción auricular que han demostrado mejor correlación con la presión de enclavamiento pulmonar, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión arterial pulmonar media que el volumen de la aurícula izquierda. Valores de contracción auricular medidos por strain >16% permiten predecir presiones de enclavamiento >18 mmHg<sup>3</sup>. Incluso en pacientes con fracción de eyección reducida, el strain longitudinal de la aurícula izquierda mantiene una buena correlación con las presiones de llenado ventricular (4). Estos hallazgos indicarían que las técnicas de strain miocárdico reflejan mejor la función de la aurícula izquierda como línea divisoria entre el ventrículo izquierdo y la circulación pulmonar que amortigua las variaciones de presión y flujo secundarias a los cambios cíclicos del trabajo cardíaco. Para un mismo volumen auricular, cualquier alteración de la estructura del miocardio auricular dará lugar a una reducción de la deformación miocárdica y por consiguiente un mayor estrés hemodinámico de la circulación pulmonar, originando remodelado y empeoramiento de la hipertensión pulmonar, un aumento de la

**FIGURA** Valoración integral anatómo-funcional de la aurícula izquierda mediante ecocardiografía bidimensional, Doppler, strain y parámetros hemodinámicos invasivos

**Fila superior, de izquierda a derecha:** Ejemplo de paciente sin alteraciones de la función diastólica ventricular. La aurícula izquierda muestra un volumen indexado normal. Las curvas de presión de la aurícula (AI) y el ventrículo (VI) son normales, mostrando el predominio del llenado diastólico temprano (área verde, onda E) respecto al telediastólico, determinado por la contracción de la aurícula izquierda (área azul, onda A). La función de reservorio medida por strain global auricular muestra valores normales. **Fila intermedia.** El deterioro inicial de la función diastólica (alteración de la relajación) precede con frecuencia al remodelado anatómico auricular, como se observa en este caso. El gradiente diastólico transmitral al inicio de la diástole se reduce, y se produce un incremento de la contractilidad auricular debido al aumento del volumen. Esto se traduce en la disminución de la onda E, el alargamiento del tiempo de deceleración y el tiempo de relajación isovolumétrico y el aumento de la onda A en el Doppler transmitral. Asimismo, el strain global de la aurícula disminuye sensiblemente. **Fila inferior:** el progresivo deterioro de la función diastólica del ventrículo determina el aumento de la presión telediastólica ventricular y la sobrecarga de la aurícula izquierda. Como resultado, se produce un acortamiento del llenado diastólico precoz, produciéndose un rápido incremento de la presión ventricular y un acortamiento del tiempo de deceleración. Este rápido aumento de la presión determina la disminución de la onda A al final de la diástole (E>A). La presencia de remodelado auricular es habitual, así como una marcada disminución del strain global auricular.

poscarga del ventrículo derecho y finalmente síntomas de fallo cardiaco derecho (5). En la revisión de Thomas et al (1), se resumen las diferentes variables de la estructura y función de la aurícula izquierda medidas de forma no invasiva que están asociadas con el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada y enfatizan el concepto de cardiomiopatía auricular.

La cardiomiopatía auricular se define como cualquier alteración estructural, contráctil o electrofisiológica que afecta a las aurículas con el potencial de dar lugar a alteraciones clínicas relevantes (6). Atendiendo a su perfil

histológico, se han propuesto 4 tipos diferentes: predominio de alteraciones en cardiomiocitos (tipo I), predominio de fibrosis (tipo II), combinación de alteraciones en cardiomiocitos y fibrosis (tipo III) o infiltración no colágena (tipo IV). Aunque la utilidad clínica de esta clasificación queda aún por demostrar, permite entender las características anatómicas y funcionales de la aurícula izquierda visualizadas con técnicas de imagen en cada una de las patologías en las que esta cámara juega un papel central.

Así por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada muestran una

dilatación de la aurícula izquierda mucho menor ( $41 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $50 \pm 17$  ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) pero una rigidez y un estrés de pared mucho mayor ( $0.79 \pm 0.75$  mmHg/ml and  $158 \pm 52$  kdynes/cm<sup>2</sup> vs.  $0.48 \pm 0.44$  mmHg/ml and  $113 \pm 74$  kdynes/cm<sup>2</sup>, respectivamente;  $p < 0.001$  para ambos) que los pacientes con fracción de eyección reducida (5). Freed et al (7) demostraron en 308 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada que la función de reservorio de la aurícula izquierda medida con técnica ecocardiográfica de speckle tracking era de  $36.2 \pm 14.9\%$  (56% de los pacientes con un valor  $< 34.1\%$ , considerado el límite bajo de la normalidad). En la revisión de Thomas et al (1), se propone un valor de función de reservorio auricular normal de  $> 35\%$ , aunque hay que tener en cuenta la variabilidad de la medida entre los diferentes sistemas ecocardiográficos y de análisis de las imágenes. Como se menciona en la revisión (1), no hay estudios comparando los valores de función de reservorio de la aurícula izquierda medidos con técnicas de strain en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y en pacientes con fracción de eyección reducida pero es de esperar que ambas situaciones presenten valores de strain reducidos, quizás de forma más pronunciada en los pacientes con fracción de eyección reducida. La diferente fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada versus reducida es bien conocida: en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada se ha propuesto la presencia de procesos sistémicos como inflamación microvascular o limitada disponibilidad de óxido nítrico que favorecen la rigidez de las cámaras cardiacas.

Por otra parte, es bien conocido que los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada presentan con una mayor frecuencia fibrilación auricular (5). La cardiomiopatía auricular es un componente fundamental en la fisiopatología de la fibrilación auricular. Pacientes con fibrilación auricular paroxística presentan por lo general un menor grado de fibrosis que los pacientes con fibrilación auricular persistente (8). Pero la variabilidad en la extensión de la fibrosis es alta y no es infrecuente encontrar pacientes con fibrilación auricular paroxística con fibrosis masiva biauricular y pacientes con fibrilación auricular persistente de larga evolución con patrones de fibrosis leve, sugiriendo que la fibrilación auricular es más una consecuencia de la fibrosis auricular que caracteriza la cardiomiopatía auricular que la causa de la fibrosis (8). Las técnicas de strain también

han demostrado que los pacientes con fibrilación auricular persistente tienen un valor de función de reservorio de la aurícula izquierda mucho menor que el de los pacientes con fibrilación auricular paroxística o el de controles ( $24.2 \pm 12.3\%$  vs.  $29.8 \pm 13.4\%$ ,  $36.9 \pm 11.6\%$ , respectivamente;  $p < 0.001$ ) (9).

El impacto clínico de la cardiomiopatía auricular va más allá de las consecuencias derivadas del desarrollo de arritmias auriculares. El riesgo de ictus en pacientes con cardiomiopatía auricular, en ausencia de fibrilación auricular, podría no ser trivial. Mutaciones en el gen MYL4 se han asociado a la presencia cardiomiopatía auricular rápidamente progresiva con un alto riesgo de eventos tromboembólicos e implante de marcapasos (10). La identificación y validación de marcadores de cardiomiopatía auricular puede ser de gran ayuda en la estratificación del riesgo embólico y el manejo individualizado de las arritmias auriculares. En pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico, el valor de función de reservorio de la aurícula izquierda es menor que el de controles ( $30 \pm 7.3\%$  vs  $34 \pm 6.7\%$ , respectivamente;  $p < 0.001$ ) (11).

La resonancia magnética utilizando técnicas de realce tardío o de mapeo en T1 permite cuantificar la fibrosis de reemplazo y la fibrosis intersticial, respectivamente, y es una importante técnica adyuvante para caracterizar la cardiomiopatía auricular (12). La presencia de fibrosis auricular detectada por resonancia magnética se ha asociado con accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular (13).

La creciente evidencia que demuestra el rol pronóstico de la cardiomiopatía auricular en la insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y accidentes cerebrovasculares, nos obliga a pensar más allá de la simple dimensión antero-posterior de la aurícula izquierda o del volumen máximo auricular y a ahondar en el análisis de la función auricular para poder entender mejor la sintomatología del paciente, a predecir el riesgo de eventos cardiovasculares y a personalizar el manejo del paciente. Por ello, la iniciativa de Thomas y colaboradores, ilustrando cómo la inclusión del estudio no invasivo avanzado de la aurícula en la práctica clínica puede ser determinante, es muy bienvenida.

---

**DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:** Victoria Delgado; Department of Cardiology; Leiden University Medical Center; Albinusdreef 2 2300 RC Leiden; The Netherlands; Teléfono: +3175262020; FAX: +31715266809; e-mail: v.delgado@lumc.nl

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1961-1977

2. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1937-1948

3. Hewing B, Theres L, Spethmann S, Stangl K, Dreger H, Knebel F. Left atrial strain predicts hemodynamic parameters in cardiovascular patients. *Echocardiography*. 2017;34:1170-1178

4. Cameli M, Sparla S, Losito M et al. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33:398-405
5. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:295-303
6. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14:e3-e40
7. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9
8. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:2731-8
9. Leung M, Abou R, van Rosendael PJ et al. Relation of Echocardiographic Markers of Left Atrial Fibrosis to Atrial Fibrillation Burden. *Am J Cardiol*. 2018;122:584-591
10. Gudbjartsson DF, Holm H, Sulem P, et al. A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early-onset familial atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38:27-34
11. Leong DP, Joyce E, Debonnaire P et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:71-79.e1
12. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:14-19
13. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:831-8

NÚMERO DEDICADO A UN TEMA ESPECIAL: PROMOCIÓN DE LA SALUD CARDIOVASCULAR

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Promoción de la salud infantil en comunidades desfavorecidas



## El ensayo FAMILIA

Rodrigo Fernández-Jiménez, MD, PhD,<sup>a,b,c</sup> Risa Jaslow, MS, RDN,<sup>a</sup> Sameer Bansilal, MD, MS,<sup>a</sup> Maribel Santana, BS,<sup>a</sup> Raquel Diaz-Munoz, RN, MS,<sup>a</sup> Jacqueline Latina, MD, MS,<sup>a</sup> Ana V. Soto, MD,<sup>d</sup> Rajesh Vedanthan, MD, MPH,<sup>e</sup> Mohamed Al-Kazaz, MD,<sup>a</sup> Chiara Giannarelli, MD, PhD,<sup>a</sup> Jason C. Kovacic, MD, PhD,<sup>a</sup> Emilia Bagiella, PhD,<sup>f</sup> Andrew Kasarskis, PhD,<sup>a</sup> Zahi A. Fayad, PhD,<sup>a</sup> Roger J. Hajjar, MD,<sup>a</sup> Valentin Fuster, MD, PhD<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

**ANTECEDENTES** Las intervenciones en el ámbito preescolar parecen prometedoras para inculcar en los niños comportamientos saludables, que pueden ser una estrategia para reducir posteriormente la carga de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, su eficacia en las comunidades desfavorecidas no está bien establecida.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue determinar la repercusión de una intervención educativa de promoción de la salud en el ámbito preescolar en una comunidad desfavorecida.

**MÉTODOS** En este estudio controlado y con aleatorización por grupos participaron 15 centros de educación preescolar del programa Head Start de Harlem, Nueva York (Estados Unidos). Las escuelas y sus niños fueron asignados aleatoriamente, en una relación 3:2, a una intervención educativa de 4 meses (50 horas) destinada a inculcar comportamientos saludables en relación con la alimentación, la actividad física, el conocimiento del funcionamiento del cuerpo/corazón y la gestión de las emociones; o bien a su programa de estudios convencional (control). El criterio de valoración principal fue el cambio respecto a la situación inicial en la puntuación global de conocimientos, actitudes y hábitos (CAH) de los niños a los 5 meses. Como criterios de valoración secundarios analizamos los cambios en los subcomponentes de la escala CAH y la comprensión emocional. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para evaluar los efectos de la intervención.

**RESULTADOS** Los autores incluyeron a 562 niños de edad preescolar, de entre 3 y 5 años, con un 51% de niñas, un 54% de hispanos/latinos y un 37% de afroamericanos. En comparación con el grupo de control, la media del cambio relativo de la puntuación CAH global respecto a la situación inicial fue ~2,2 veces superior en el grupo de intervención (media de la diferencia absoluta de 2,86 puntos; intervalo de confianza del 95%: 0,58 a 5,14,  $p = 0,014$ ). El efecto máximo se observó en los niños que recibieron > 75% del programa. Los componentes de actividad física y de conocimiento del cuerpo/corazón y los dominios de conocimiento y actitudes fueron los principales causantes del efecto (valores de  $p < 0,05$ ). Los cambios en la comprensión emocional tendieron a ser favorables en los niños a los que se aplicó la intervención.

**CONCLUSIONES** Esta intervención educativa multidimensional realizada en la escuela puede ser una estrategia eficaz para establecer comportamientos saludables en los niños en edad preescolar de una comunidad diversa y socioeconómicamente desfavorecida. Las estrategias de prevención primordiales aplicadas de forma temprana pueden contribuir a reducir la carga global de la enfermedad cardiovascular. (*Family-Based Approach in a Minority Community Integrating Systems-Biology for Promotion of Health* [FAMILIA]; NCT02343341) (J Am Coll Cardiol 2019;73:2011-21) ©2019 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (Open Access) bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



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

Del <sup>a</sup>Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; <sup>b</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España; <sup>c</sup>CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV),

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****CAH** = conocimientos, actitudes  
y hábitos**CV** = cardiovascular**IMC** = índice de masa corporal**PSE** = posición socioeconómica**TEC** = *Test of Emotion  
Comprehension*

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (1, 2). Se han observado tendencias alarmantes en la presencia de comportamientos y factores de riesgo modificables en los niños (3), que suponen una amenaza de repercusiones negativas en las futuras tasas de mortalidad y morbilidad (4). Los datos de varios estudios epidemiológicos amplios han documentado la carga excesiva de los principales factores de riesgo CV (en todas las fases de la vida) en los individuos afroamericanos e hispanos, en comparación con los blancos (5). Abordar estas diferencias en la carga de riesgo y enfermedad CV en la población continúa siendo un importante reto para la salud pública y clínica (6, 7). A este respecto, los programas de intervención en una edad temprana de la vida, centrados en estilos de vida saludables y en la salud CV que van dirigidos a las comunidades con una carga elevada, a través de las escuelas y las familias, pueden ser eficaces para reducir las diferencias existentes en la enfermedad CV a la edad adulta (8).

En los últimos años hemos evaluado con éxito un programa educativo de promoción de la salud dirigido a niños de edad preescolar, el programa SI!, a través de ensayos con aleatorización por grupos, con un total de aproximadamente 3500 niños en Colombia y España (9, 10). El programa SI! es una intervención escolar multidimensional diseñada para inculcar comportamientos de estilo de vida saludable en una fase temprana de la vida, que puedan mantenerse luego en la edad adulta. Hasta la fecha, este tipo de intervención educativa no se ha evaluado en una comunidad multiétnica urbana desfavorecida. Así pues, como parte de una perspectiva a largo plazo de la salud mundial, diseñamos el ensayo de aleatorización de grupos FAMILIA (*Family-Based Approach in a Minority Community Integrating Systems-Biology for Promotion of Health*) (11). El estudio FAMILIA tuvo como objetivo fomentar comportamientos saludables en una comunidad de una minoría poblacional utilizando un enfoque centrado en la familia en el ámbito preescolar, que incorporaba elementos del programa SI!. Como parte del estudio, se reclutó a niños que acudían a centros de edu-

cación preescolar públicos de Harlem y a sus padres/cuidadores. A través de sus escuelas, se les asignó aleatoriamente a estudios de intervención de grupos paralelos y se les pidió que proporcionaran material genético en un intento de conocer las complejas relaciones existentes entre la conducta y la genómica (12). En este artículo se presentan los efectos de la intervención educativa de promoción de la salud sobre los comportamientos relacionados con el estilo de vida en los niños que participaron en el estudio FAMILIA.

**MÉTODOS****DISEÑO DEL ESTUDIO, CONTEXTO Y PARTICIPANTES**

El diseño y el fundamento del estudio FAMILIA se han publicado ya con anterioridad (11). De manera resumida, el estudio es un ensayo controlado, con aleatorización por grupos, de grupos paralelos, centrado en niños de 3 a 5 años de edad al final del año de su inclusión, y en sus padres/cuidadores, de 15 centros públicos de educación preescolar de Harlem, en la ciudad de Nueva York (Estados Unidos). Las escuelas participantes forman parte del programa *Head Start* (Departamento de Salud y Servicios Humanos) que presta servicios integrales a niños de bajos ingresos y sus familias. En el transcurso del estudio, las escuelas participantes en el estudio FAMILIA aceptaron no participar en ningún otro programa de intervención de salud estructurada importante no incluida en su programa escolar habitual. El ensayo utilizó un diseño jerarquizado, en el que las escuelas fueron las unidades de aleatorización, intervención y análisis; mientras que el segundo y tercer niveles de análisis fueron los de las aulas de los niños y los de los propios niños, respectivamente.

El reclutamiento de las escuelas y los niños se realizó entre octubre de 2015 y abril de 2017, y se les aleatorizó en una relación 3:2 (3 intervención/2 control). Los niños fueron evaluados en la situación inicial (antes de la intervención) y a los 5 meses (tras la intervención). Se exigió un consentimiento informado por escrito por parte de los padres o los tutores legales, en representación de los niños, para la participación en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de la

Madrid, España; <sup>d</sup>Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, Florida; <sup>e</sup>Department of Population Health, NYU School of Medicine, Nueva York, Nueva York; y <sup>f</sup>Center for Biostatistics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York. Este estudio ha sido financiado por la *American Heart Association* a través de la subvención número 145FRN20490315. El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (SEV-2015-0505). El Dr. Fernández-Jiménez ha recibido financiación del programa de investigación e innovación de la Unión Europea Horizonte 2020 mediante el contrato de subvención Marie Skłodowska-Curie N.º. 707642. El Dr. Bansilal es empleado de Bayer Pharmaceuticals. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Fatima Rodriguez, MD, MPH, ha actuado como Editora Invitada para este artículo.

Original recibido el 17 de diciembre de 2018; original revisado recibido el 24 de enero de 2019, aceptado el 28 de enero de 2019.

*Icahn School of Medicine at Mount Sinai* (HS#:14-01054), y se llevó a cabo cumpliendo las guías del centro y federales relativas a la investigación en seres humanos. El estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02343341).

**INTERVENCIÓN** Hubo 2 niveles de intervención (un mínimo de 37 h para los niños y de 12 h para los padres/cuidadores) con un total combinado de ~50 h de actividades educativas. En los niños de edad preescolar del grupo de intervención se aplicó un programa educativo intensivo de 37 horas a lo largo de un período de 4 meses, según lo descrito en una publicación anterior (11). De forma resumida, la intervención (basada en el programa SI!) se diseñó en colaboración con colaboradores académicos y de *Sesame Street* (Plaza Sésamo/Barrio Sésamo) en Colombia (Fundación Cardioinfantil) y España (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares). Se trata de una intervención educativa escolar de múltiples componentes (fomento de una alimentación saludable, aumento de la actividad física, conocimiento del cuerpo humano y gestión de las emociones). Estos componentes se traducen en unidades curriculares que se adecúan a la fase de desarrollo apropiada para la edad del niño y son aplicadas por el maestro de educación preescolar. Los maestros debían proporcionar informes sobre la adherencia al plan del programa y el número de módulos proporcionados a los niños. Se realizó una prueba piloto del contenido del programa en una muestra representativa de 2 escuelas y se introdujeron las modificaciones necesarias en el año anterior al inicio del ensayo aleatorizado.

Además, la intervención incluyó estrategias para inculcar y desarrollar comportamientos infantiles saludables que involucraban a los padres (y otros familiares) de los niños participantes. Entre estas estrategias hubo invitaciones a reuniones de información y educativas, denominadas días FAMILIA, y un mínimo de 11 actividades de salud de la familia (12 h) que el maestro proporcionó de manera regular a los padres durante todo el período de la intervención educativa en los niños.

Dado que el programa de intervención comportaba un riesgo mínimo, en el grupo de control, las escuelas y los participantes recibieron también el programa educativo después del período de ensayo aleatorizado de 4 meses inicial, con independencia de los efectos del programa. Esto se hizo para garantizar que hubiera una involucración similar del grupo de control y para cumplir con nuestra responsabilidad como prestadores de asistencia sanitaria.

**CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN: CAMBIO EN LA PUNTUACIÓN DE CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y HÁBITOS** El criterio principal de valoración fue el cambio respecto a la situación inicial en la puntuación global combinada de conocimientos, actitudes y hábitos (CAH) del niño a los 5 meses (10, 13). Para evaluar la CAH, utilizamos

un cuestionario que fue elaborado inicialmente en la Iniciativa Colombiana por un Corazón Saludable (9, 14) y se utilizó luego en el Programa SI! para la Promoción de la Salud Cardiovascular en la Primera Infancia en España (10, 13, 15). El cuestionario evalúa los dominios de conocimiento (C), actitud (A) y hábitos (H) en relación con los componentes de la intervención: dieta (D), actividad física (AF) y comprensión del funcionamiento del cuerpo humano y del corazón (CC). Realizamos una adaptación cultural del cuestionario por lo que respecta al idioma, el formato y el estilo. Introdujimos una ligera modificación en el apartado relativo a los hábitos alimentarios eliminando 1 ítem que no era apropiado en el contexto del estudio y considerando que el niño tomaba de forma regular desayuno salvo que se especificara lo contrario, dado que los centros de educación preescolar del programa Head Start proporcionan desayuno a todos los niños. Anteriormente se ha publicado una información detallada respecto a la forma de obtención de los datos del estudio (11). De forma resumida, el cuestionario CAH lo administró un equipo adecuadamente capacitado de profesionales de la educación en la primera infancia, que tenían experiencia en la enseñanza en el aula, bajo la supervisión directa del personal de la escuela. Las preguntas del cuestionario CAH incluyen incitaciones y escalas para inducir una respuesta de los niños para evaluar conceptos con los que los niños ya debían haber estado en contacto. También se utilizan materiales interactivos, como círculos y un corazón, para ayudar al niño a representar visualmente lo que se le pregunta. A modo de ejemplo, en relación con la actividad física, las preguntas se basaron en diferenciar los aspectos saludables de los no saludables en diferentes dominios. Por lo que respecta al conocimiento, se hacían preguntas sobre la actividad física para identificar el movimiento, la actividad física saludable o la actividad sedentaria. En lo relativo a las actitudes se planteaban preguntas para identificar preferencias como la frecuencia con la que le gusta correr, saltar y jugar, en comparación con ver la televisión. En cuanto a los hábitos, se pedía al niño que recordara lo que hacía en casa. ¿Corre, salta y juega? ¿Mira la televisión?

Los niños que no eran capaces de comprender las preguntas o responder a ellas de manera coherente, como ocurría cuando se observaba que no entendían los conceptos o no eran capaces de seguir el proceso de la entrevista, no se incluyeron en el estudio, ya que se consideró que sus respuestas no eran válidas. Se incluyó en el análisis a todos los niños que respondieron a como mínimo el 80% del cuestionario. Anteriormente se han descrito ya de manera detallada las características del sistema de puntuación (10, 13). De forma resumida, se obtuvo una puntuación global (CAH global, rango 0 a 80 puntos) mediante la suma de la CAH específica de cada dominio ("C" rango 0 a 30 puntos; "A" rango 0 a 30 puntos, "H" rango 0 a 20 puntos).

### CRITERIOS SECUNDARIOS DE VALORACIÓN: CAMBIO EN LA PUNTUACIÓN DEL TEST OF EMOTION COMPREHENSION Y EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Con permiso de los autores, utilizamos el cuestionario del *Test of Emotion Comprehension* (TEC, test de comprensión emocional) y su puntuación según lo descrito anteriormente para evaluar el componente de intervención emocional (16). El cuestionario evalúa 9 dominios de la comprensión emocional del niño: la identificación de las emociones en función de la expresión facial; las causas externas de las emociones; las emociones basadas en el deseo; las emociones basadas en la creencia; la influencia de los recuerdos en las emociones; la regulación de las emociones; la posibilidad de ocultar un estado emocional; la presencia de emociones mixtas; y las experiencias de emociones morales. Se determinó un nivel general de comprensión emocional mediante la asignación de un máximo de 1 punto a cada componente para el que se obtenía una respuesta correcta, según lo descrito en una publicación anterior (16). Esto producía un máximo de 9 puntos (éxito en cada uno de los componentes) y un mínimo de 0 puntos (fracaso en cada uno de los componentes).

Se determinó el peso corporal y la altura siguiendo protocolos descritos con anterioridad (11, 17). Todos los exámenes se realizaron en grupos pequeños de niños bajo la supervisión del personal de la escuela. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con el empleo de la fórmula estándar del peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m<sup>2</sup>), y se estandarizó con las puntuaciones z, según los valores de referencia de los *Centers for Disease Control* (18) utilizando la rutina *zanthro* escrita por el usuario (19). El estado nutricional de los niños se evaluó siguiendo la clasificación de la puntuación z del IMC con la aplicación de valores de corte internacionales: eutrófico ( $\leq +1$  DE), sobrepeso (entre  $> +1$  DE y  $+2$  DE) y obeso ( $> +2$  DE). No se calculó el IMC para los niños que presentaban una diferencia de altura negativa  $> -2$  cm entre el valor de seguimiento y el valor inicial, ya que ello sugería un error técnico en la medición. Tan solo se presentan los valores estandarizados y la clasificación nutricional.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO** Todos los datos del estudio se registraron primero por escrito en papel, y luego se introdujeron en una base de datos REDCap (*Research Electronic Data Capture*) alojada en la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* de Nueva York (20). Para evaluar los cambios aparecidos tras la intervención, realizamos análisis en los niños para los que se disponía de datos del criterio principal de valoración (puntuación total y subcomponentes) en la situación inicial y en el seguimiento coincidiendo con el final de la intervención. Las variables continuas se presentan en forma de media  $\pm$  DE, y las variables discretas mediante frecuencia y porcentaje, salvo que se indique lo contrario.

Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales de niveles múltiples que tienen en cuenta el diseño de aleatorización por grupos con jerarquización, para evaluar el efecto ajustado de la intervención. Los efectos fijos fueron la puntuación inicial correspondiente (en forma de variable continua) y el grupo de tratamiento. Las escuelas y las aulas dentro de cada escuela se trataron como efectos aleatorios. No se utilizó ninguna corrección para el empleo de comparaciones múltiples. Se aplicaron los mismos modelos mixtos lineales para el análisis del cambio en los dominios (C, A y H) y de los componentes (D, AF y CC) de la puntuación CAH, y para el cambio de la puntuación del TEC y la puntuación z del IMC. Se ajustaron también modelos de interacción para identificar posibles interacciones de la puntuación inicial, la edad, el sexo, la raza/origen étnico y la posición socioeconómica con el tratamiento en cuanto al criterio principal de valoración.

Para evaluar la posibilidad de un efecto dosis-respuesta de la intervención, se exploraron las diferencias de las puntuaciones CAH entre los niños a los que se aplicó  $< 50\%$  de los módulos del programa (adherencia baja) y los niños a los que se aplicó de un  $50\%$  a un  $75\%$  (adherencia intermedia) o  $> 75\%$  (adherencia alta) de los módulos, con el empleo de modelos de efectos mixtos lineales similares. Los datos sobre la adherencia a la intervención se basaron en el número de módulos aplicados a los niños por el maestro y se obtuvieron a nivel de aulas. Los efectos fijos fueron la correspondiente puntuación inicial y la categoría de adherencia a la intervención, mientras que las escuelas se trataron como efectos aleatorios. La prueba de la hipótesis lineal tras la estimación en las diversas categorías de adherencia a la intervención se realizó con el empleo de coeficientes de polinomios ortogonales.

Se hizo todo lo posible para realizar un seguimiento de todos los participantes incluidos, con independencia de la asignación o la retirada del tratamiento. Todos los participantes se incluyeron en el análisis en los grupos a los que habían sido asignados aleatoriamente. El análisis principal fue un análisis por intención de tratar de los casos completos. Partiendo del supuesto de que la falta de datos era aleatoria, se realizó una imputación múltiple utilizando una distribución normal multivariante (métodos de Monte Carlo con Cadena de Markov) con objeto de incluir a todos los participantes aleatorizados como análisis de sensibilidad. En otro análisis de sensibilidad, se utilizó una imputación múltiple basada en la referencia utilizando la distribución de control. Puede consultarse una información detallada sobre los métodos de imputación múltiple aplicados en el apartado de Métodos del apéndice *online*. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 15 (StataCorp, College Station, Texas [Estados Unidos]).

## RESULTADOS

### DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PARTICIPANTES Y CARACTERÍSTICAS INICIALES

El diagrama de flujo del estudio FAMILIA se presenta en la **figura 1**. Se incluyó en el estudio a un total de 15 escuelas, 9 de las cuales fueron asignadas aleatoriamente al grupo de intervención y 6 al grupo de control, con un total de 398 y 164 niños evaluados en la situación inicial, respectivamente. Tras una mediana de 5,4 meses, en ~20% de los niños se había perdido el seguimiento o los datos eran incompletos; por consiguiente, se incluyó a 448 niños (304 del grupo de intervención y 144 del grupo de control) en el análisis principal (análisis por intención de tratar de casos completos) del criterio principal de valoración del estudio. No hubo ninguna escuela que se retirara del ensayo durante el periodo de estudio y no se registró ningún evento adverso. En la **tabla 1** se presenta un resumen de la información obtenida respecto a la situación inicial a nivel de las escuelas y de los niños. Se muestran también las puntuaciones de CAH global y de los componentes específicos en la situación inicial. En resumen, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de control y de intervención en la situación inicial, con la excepción de una mayor proporción de niños hispanos/latinos en comparación con los niños negros no hispanos en el grupo de intervención que en el grupo de control. No se observaron diferencias significativas en las variables demográficas iniciales ni en las relacionadas con los resultados (puntuación CAH y medidas antropométricas) en los niños en los que se perdió el seguimiento o los que tenían datos incompletos en comparación con el resto de participantes incluidos en el análisis, en el grupo de intervención o en el de control (**tabla 1 online**).

### CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN: CAMBIO DE LA PUNTUACIÓN CAH GLOBAL Y DE SUS DOMINIOS Y COMPONENTES

Las puntuaciones globales iniciales de CAH fueron de  $47,3 \pm 8,1$  y  $47,5 \pm 8,5$  en el grupo de control y en el grupo de intervención, respectivamente. En la **tabla 2** se presentan los cambios y las diferencias (intervención frente a control) en los cambios de la puntuación total y las específicas de componentes/dominios de CAH de los niños según el grupo de tratamiento. La media de cambio relativo porcentual respecto a la situación inicial en la puntuación global de CAH fue del 5,5% y el 11,8% en el grupo de control y en el grupo de intervención, respectivamente. La media de la diferencia absoluta entre los grupos en la puntuación global de CAH fue de 2,86 puntos (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,58 a 5,14 puntos;  $p = 0,014$ ). Los resultados globales fueron similares al incluir a todos los participantes aleatorizados ( $n = 562$ ) tras la imputación múltiple: media de la diferencia absoluta entre los grupos en la puntuación total de

CAH de 3,07 puntos (IC del 95%: 0,88 a 5,27 puntos;  $p = 0,006$ ). Tal como se preveía, hubo una magnitud del efecto ligeramente inferior al considerar que los datos de resultados no disponibles del grupo de intervención tenían una distribución idéntica a la del grupo de control (imputación múltiple basada en la referencia): media de diferencia absoluta entre los grupos en la puntuación global de CAH de 2,64 puntos (IC del 95%: 0,50 a 4,78 puntos;  $p = 0,016$ ).

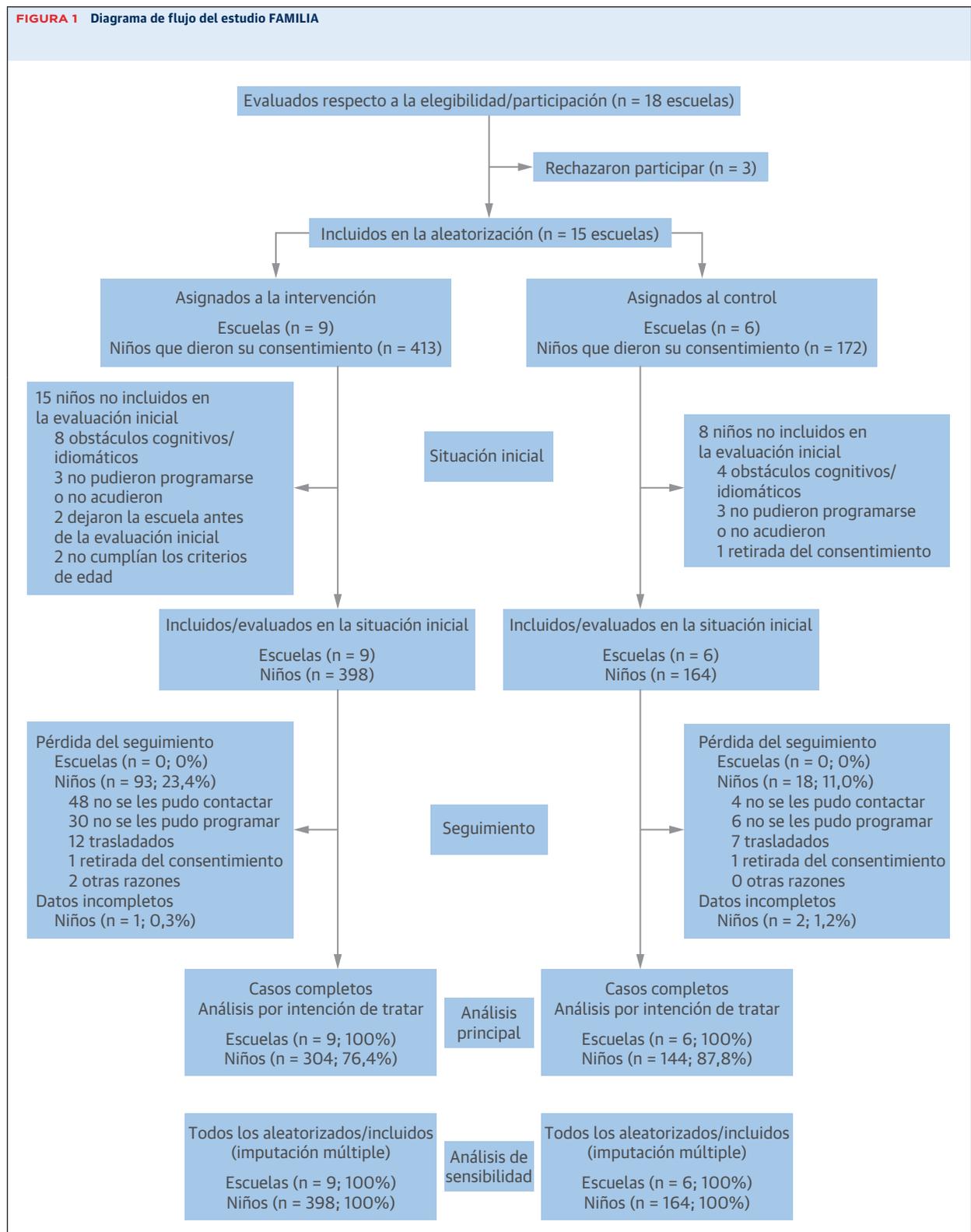
En las puntuaciones de CAH de dominios específicos, los cambios máximos entre los grupos de intervención y control fueron los observados en el conocimiento (diferencia de 1,62 puntos; IC del 95%: 0,41 a 2,82 puntos;  $p = 0,009$ ) y las actitudes (diferencia media de 1,66 puntos; IC del 95%: 0,26 a 3,05 puntos;  $p = 0,020$ ) respecto a un estilo de vida saludable. En las puntuaciones de CAH de componentes específicos, los cambios máximos entre los grupos de intervención y control fueron los observados en la actividad física (diferencia de 1,10 puntos; IC del 95%: 0,13 a 2,06 puntos;  $p = 0,026$ ) y la comprensión de cómo funciona el cuerpo humano y el corazón (diferencia media de 1,16 puntos; IC del 95%: 0,15 a 2,17 puntos;  $p = 0,025$ ). Los cambios en los subdominios de los componentes principales se presentan en la **tabla 2 online**.

### EFFECTO DOSIS-RESPUESTA DE LA INTERVENCIÓN

En el grupo de intervención, un 32% de los niños ( $n = 96$ ) recibieron > 75% de los módulos del programa educativo (grupo de adherencia alta) mientras que el 39% ( $n = 120$ ) recibieron entre un 50% y un 75% de los módulos (grupo de adherencia intermedia) y un 29% ( $n = 88$ ) recibieron < 50% de los módulos (grupo de adherencia baja). La **tabla 3 online** contiene un resumen de las características iniciales según el grupo de adherencia. En la **figura 2** se muestra el cambio observado respecto al valor inicial de la puntuación global de CAH (criterio principal de valoración del estudio) en los niños, según el grupo de adherencia. Se observó un efecto dosis-respuesta global significativo, de tal manera que el beneficio máximo se alcanzaba en el grupo de adherencia alta (valor de  $p$  para la tendencia lineal = 0,029). En comparación con el grupo de adherencia baja, el grupo de adherencia alta mostró un cambio respecto a la situación inicial significativamente mayor en la puntuación global de CAH (media de la diferencia de 3,10 puntos; IC del 95%: 0,32 a 5,89 puntos).

### FACTORES DETERMINANTES DEL EFECTO DE LA INTERVENCIÓN

En la **figura 3** se muestra un desglose de la media de diferencia (intervención frente a control) de la puntuación total de CAH según diversas variables de interés. Este análisis estratificado mostró una interacción de la intervención con la puntuación global de CAH inicial, de tal manera que los niños que tenían inicialmente una puntuación inferior obtenían un mayor beneficio con la intervención ( $p$  para la interacción = 0,01). Obser-

**FIGURA 1** Diagrama de flujo del estudio FAMILIA

Reclutamiento de escuelas y niños y participantes en los que se completaron las mediciones iniciales y de seguimiento, según lo indicado por la guía de la declaración CONSORT de 2010 para la presentación de ensayos clínicos con aleatorización por grupos (37). FAMILIA = *Family-Based Approach in a Minority Community Integrating Systems-Biology for Promotion of Health*.

vamos una tendencia que sugería que los beneficios máximos se alcanzaban en los niños de 4 años de edad, varones e hispanos/latinos. De igual modo, se observó un efecto superior en los niños de familias con unos niveles comparativamente superiores de ingresos anuales declarados ( $\geq$  \$25.000) y de estudios (enseñanza secundaria o superior). Las interacciones de la edad, el sexo, la raza/origen étnico y la posición socioeconómica con el tratamiento no alcanzaron significación estadística para la variable principal de valoración.

**CRITERIOS SECUNDARIOS DE VALORACIÓN: CAMBIO DE LA PUNTUACIÓN DEL TEC Y DE LA PUNTUACIÓN Z DEL IMC** Los cambios y las diferencias en los cambios (intervención frente a control) en cuanto a la puntuación del TEC y la puntuación z del IMC en los niños de los dos grupos de tratamiento se presentan en la [tabla 4 online](#). Tanto en el grupo de intervención como en el grupo de control hubo un aumento de las puntuaciones del TEC en el seguimiento. Se observó una tendencia a un mayor cambio en la puntuación del TEC en los niños a los que se aplicó la intervención, pero esto no alcanzó significación estadística. Por lo que respecta al IMC, tanto el grupo de intervención como el grupo de control mostraron una ligera reducción de la puntuación z del IMC a lo largo del periodo de seguimiento, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos. Por último, no se detectaron diferencias significativas en el cambio de la puntuación del TEC ([figura 1 online](#)) ni en la puntuación z del IMC ([figura 2 online](#)) en los niños a los que se aplicó la intervención.

## DISCUSIÓN

El ensayo con aleatorización por grupos FAMILIA puso de manifiesto que un programa educativo de promoción de la salud multidimensional, de 4 meses, destinado a niños en edad preescolar mejoró el conocimiento y las actitudes respecto al estilo de vida, en una comunidad multiétnica urbana, socioeconómicamente desfavorecida ([ilustración central](#)). La máxima mejora fue la observada en los niños con una puntuación total de CAH inferior en la situación inicial, y se apreció un efecto dosis-respuesta de la intervención, de modo que el beneficio máximo fue el observado en los niños que recibieron  $> 75\%$  de programa de promoción de la salud. En el estudio FAMILIA se incluyó a niños en edad preescolar del programa Head Start de Harlem en la ciudad de Nueva York (Estados Unidos), que son una población diversa, con un predominio afroamericano e hispano (21). La prevalencia de factores de riesgo infantiles y de comportamientos de estilo de vida poco saludables en Harlem es una de las más altas del área metropolitana de Nueva York (22, 23). En este ensayo se aborda un reto de salud mundial prioritario y

**TABLA 1** Características iniciales de las escuelas y niños incluidos en el estudio FAMILIA

	Global	Control	Intervención
<b>Escuelas</b>			
n	15	6	9
Niños/escuela	37,5 $\pm$ 26,1	27,3 $\pm$ 18,6	44,2 $\pm$ 29,1
Aulas	66	26	40
Niños/aula	8,5 $\pm$ 3,8	6,3 $\pm$ 3,4	10,0 $\pm$ 3,3
<b>Niños</b>			
n	562	164	398
Edad, años	4,1 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,6	4,1 $\pm$ 0,6
Sexo femenino	287 (51,1)	79 (48,2)	208 (52,3)
Raza/origen étnico			
Negros no hispanos	210 (37,4)	82 (50,0)	128 (32,2)
Hispanos/Latinos	303 (53,9)	69 (42,1)	234 (58,8)
Otros/multirraciales	49 (8,7)	13 (7,9)	36 (9,1)
Puntuación total de CAH (rango, 0-80)	47,5 $\pm$ 8,4	47,2 $\pm$ 7,9	47,7 $\pm$ 8,6
Puntuación CAH-D (rango 0-30)	16,7 $\pm$ 4,2	16,4 $\pm$ 3,7	16,8 $\pm$ 4,3
Puntuación CAH-AF (rango 0-30)	15,6 $\pm$ 4,2	15,2 $\pm$ 4,1	15,7 $\pm$ 4,2
Puntuación CAH-CC (rango 0-20)	15,2 $\pm$ 4,9	15,5 $\pm$ 4,7	15,1 $\pm$ 5,0
Puntuación del TEC (rango 0-9)	3,5 $\pm$ 1,7	3,7 $\pm$ 1,7	3,5 $\pm$ 1,7
Estado nutricional			
Eutrófico	283 (50,0)	72 (51,1)	211 (56,4)
Sobrepeso	136 (26,4)	44 (31,2)	92 (24,6)
Obeso	96 (18,6)	25 (17,7)	71 (19,0)

Los valores corresponden a media  $\pm$  DE o n (%). La raza/origen étnico de los niños fueron los identificados por sus propios padres/cuidadores.  
CC = comprensión del funcionamiento del cuerpo humano y del corazón; D = dieta; FAMILIA = Family-Based Approach in a Minority Community Integrating Systems-Biology for Promotion of Health; CAH = conocimiento, actitudes, hábitos; AF = actividad física; TEC = Test of Emotion Comprehension.

se respalda el uso de los programas de intervención de ámbito escolar en una fase temprana de la vida para inculcar estilos de vida saludables dirigidos a comunidades con una carga elevada, como posible método eficaz para reducir las disparidades existentes en las enfermedades CV (5, 6).

**MAGNITUD DEL EFECTO GLOBAL DE LA INTERVENCIÓN** En el ámbito preescolar, se han realizado muchos estudios de intervención a nivel de la escuela; sin embargo, son pocos los que se han evaluado en ensayos aleatorizados (24). La mayor parte de los estudios se han centrado principalmente en la prevención del aumento de peso abordando tan solo 1 componente del estilo de vida, como la dieta o la actividad física, con una magnitud del efecto de la intervención, en general, pequeña. Se han descrito dificultades similares y una magnitud del efecto global igualmente modesta en los metanálisis realizados en niños mayores (25, 26).

En este estudio, y tal como se preveía teniendo en cuenta el programa educativo estándar y el desarrollo normal, tanto el grupo de intervención como el grupo de control mostraron un aumento de las puntuaciones de CAH en el seguimiento. Sin embargo, el cambio fue uniformemente mayor en los niños a los que se aplicó la intervención por lo que respecta a la CAH global y a la mayor

**TABLA 2** Cambio de la puntuación global de CAH respecto al estilo de vida y sus dominios y componentes, en el estudio FAMILIA

	Rango de puntuaciones	Diferencias intragrupal		Diferencia intergrupala	
		Control	Intervención	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
CAH global	0-80	2,62 (1,00 a 4,24)	5,61 (4,36 a 6,86)	2,86 (0,58 a 5,14)	<b>0,014</b>
Dominios generales					
Conocimiento	0-30	1,10 (0,26 a 1,95)	3,16 (2,59 a 3,73)	1,62 (0,41 a 2,82)	<b>0,009</b>
Actitudes	0-30	0,47 (-0,83 a 1,78)	2,29 (1,39 a 3,18)	1,66 (0,26 a 3,05)	<b>0,020</b>
Hábitos	0-20	1,04 (0,53 a 1,55)	0,16 (-0,21 a 0,54)	-0,33 (-0,80 a 0,14)	0,170
Componentes globales					
Dieta	0-30	1,87 (1,01 a 2,73)	2,54 (1,92 a 3,16)	0,75 (-0,34 a 1,85)	0,178
Actividad física	0-30	0,20 (-0,69 a 1,08)	0,91 (0,28 a 1,54)	1,10 (0,13 a 2,06)	<b>0,026</b>
Cuerpo y corazón	0-20	0,56 (-0,36 a 1,47)	2,16 (1,51 a 2,82)	1,16 (0,15 a 2,17)	<b>0,025</b>

Los datos se presentan en forma de diferencias medias (intervalos de confianza del 95%) obtenidas mediante modelos de efectos mixtos lineales. Los efectos fijos fueron las correspondientes puntuaciones iniciales y el grupo de tratamiento, mientras que las escuelas y las aulas dentro de cada escuela se tomaron como efectos aleatorios. Los valores de p en **negrita** son estadísticamente significativos.

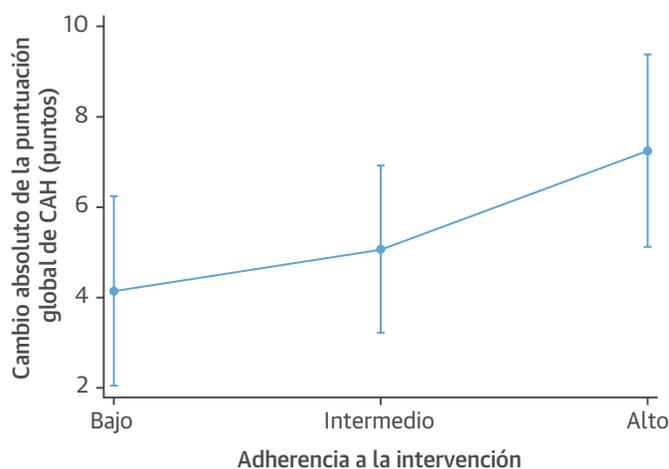
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

parte de los dominios y componentes específicos. El hecho de que los centros de educación preescolar del programa Head Start proporcionen servicios integrales a los niños y sus familias puede haber reducido la capacidad de la intervención educativa de producir una repercusión mayor en la CAH global, y puede explicar la mayor magnitud del efecto observada en el ensayo realizado anteriormente en España (10, 13). Otro factor importante es la posición socioeconómica (PSE). En otros estudios se ha observado que los niños con una PSE superior se ven afecto-

tados en general de manera más positiva por las intervenciones sobre el estilo de vida, lo cual respalda la necesidad de abordar los obstáculos existentes en los entornos de PSE baja (27). Los mecanismos que predisponen a los niños de entornos desfavorecidos a presentar unas tasas más altas de resultados desfavorables en cuanto a la salud no se conocen bien (28), pero es probable que sean multifactoriales, con una contribución importante del acceso del niño a alimentos saludables, el nivel de actividad diaria y la alfabetización en salud de sus padres (29). Serán necesarios nuevos estudios, con la inclusión de niños de diferentes PSE, para estudiar las repercusiones de la PSE en el éxito de las intervenciones de promoción de la salud junto con las posibles estrategias para abordarlo.

**EFFECTOS EN LOS DIVERSOS DOMINIOS Y COMPONENTES DE LA INTERVENCIÓN** Los resultados observados en los distintos dominios de la intervención (C, A, H) son coherentes con las observaciones previas realizadas en un área urbana de ingresos medios-altos de España (10, 13) y en un área urbana de ingresos bajos-medios de Colombia (9, 14), en las que el efecto máximo fue el observado en los dominios de conocimiento y actitudes. Esto concuerda con lo indicado por el modelo transteórico del cambio de comportamiento secuencial: del conocimiento a las actitudes y a los hábitos (30).

De entre los diversos componentes de la intervención, el efecto máximo observado en el estudio FAMILIA fue el de la actividad física y el de la comprensión del funcionamiento del cuerpo humano y el corazón, mientras que se alcanzó un efecto menor en el componente de la dieta. Este resultado podría explicarse porque los niños de edad preescolar incluidos en el programa Head Start que participaron en el estudio FAMILIA reciben gratuitamente comidas y tentempiés infantiles (31). Esto podría llegar a constituir  $\geq 90\%$  de su dieta (32), lo cual reduce la magnitud y la variabilidad de la respuesta en cuanto a este componente.

**FIGURA 2** Efecto dosis-respuesta de la intervención

Diferencia en el cambio del efecto de respuesta según la adherencia a la intervención, determinado a partir de las predicciones ajustadas (márgenes de respuesta) mediante modelos de efectos mixtos lineales. Los datos se presentan en forma de media de las estimaciones e intervalos de confianza (IC) del 95% del cambio absoluto respecto a la situación inicial en la puntuación global de conocimientos, actitudes y hábitos (CAH). Los efectos fijos fueron la correspondiente puntuación inicial y la categoría de adherencia a la intervención: aplicación completa de  $< 50\%$  de los módulos del programa (grupo de adherencia baja), del  $50\%$  a  $75\%$  (grupo de adherencia intermedia) o de  $> 75\%$  (grupo de adherencia alta) de los módulos. Las escuelas se trataron como un efecto aleatorio.

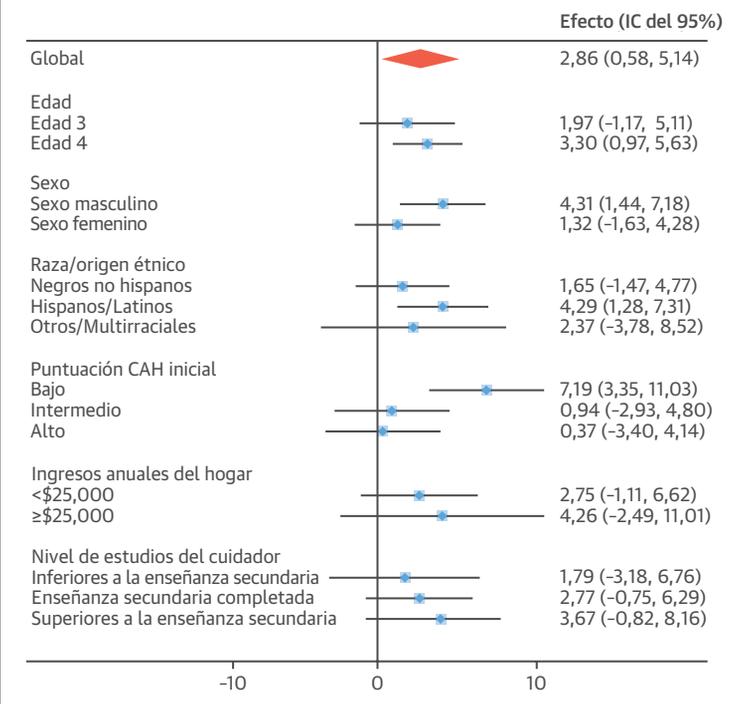
**EFECTO DOSIS-RESPUESTA DE LA INTERVENCIÓN Y ANÁLISIS DE SUBGRUPOS** Observamos un efecto dosis-respuesta, de tal manera que el beneficio máximo se observó en los niños a los que se aplicó la intervención y recibieron > 75% del programa educativo, aplicado por maestros de educación preescolar. Esto confirma la eficacia de la intervención si se aplicaba de forma satisfactoria y permite tener la esperanza de que, si la intervención se integra en el programa de estudios estándar, podría tener una repercusión superior. Además, podríamos especular con la posibilidad de que pudiera haber factores relacionados con el maestro que afectaran a la aplicación y la eficacia de los programas de promoción de la salud en el ámbito escolar, y esto es algo que requerirá una mayor investigación en el futuro. Los maestros son una de las piedras angulares en el desarrollo del comportamiento de los niños, ya que se encargan de educarlos y moldear sus puntos de vista y hábitos, dado que los niños de menos de 5 años pasan aproximadamente dos terceras partes de su tiempo en la escuela (33).

Un desglose del efecto de la intervención sugirió la obtención de un mayor efecto en algunos subgrupos específicos. Sin embargo, estos análisis de subgrupos tuvieron una finalidad exploratoria y la mayor parte de las interacciones analizadas no alcanzaron significación estadística, con la excepción de la puntuación CAH en la situación inicial. Se observó un efecto mayor en los niños con una puntuación inicial más baja, de manera similar a lo observado anteriormente en España (13).

**REPERCUSIONES DE LA INTERVENCIÓN EN LOS RESULTADOS SECUNDARIOS: GESTIÓN EMOCIONAL E IMC** Como componente innovador de la intervención, nosotros introdujimos el concepto de gestión emocional, que pretende aportar a los niños muy pequeños herramientas que les permitan desarrollar comportamientos protectores frente al abuso de sustancias y trastornos psicológicos al llegar a la adolescencia. La falta de mejora estadísticamente significativa en el componente emocional en este momento fue algo esperado, y es coherente con lo indicado por observaciones anteriores (13). Estos conceptos son difíciles de captar, y por lo tanto será necesario un cierto tiempo para que este componente de la intervención produzca resultados.

El estudio FAMILIA no mostró diferencias entre los grupos en cuanto al cambio del IMC. Con muy pocas excepciones, las intenciones preventivas de < 2 años de duración en los niños de edad preescolar no han tenido éxito para mejorar los marcadores de la adiposidad (24). De hecho, 2 ensayos recientes de intervención en el comportamiento, con un seguimiento a largo plazo, mostraron resultados contradictorios por lo que respecta a la reducción del IMC en los niños (34, 35). Nuestro estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para detectar

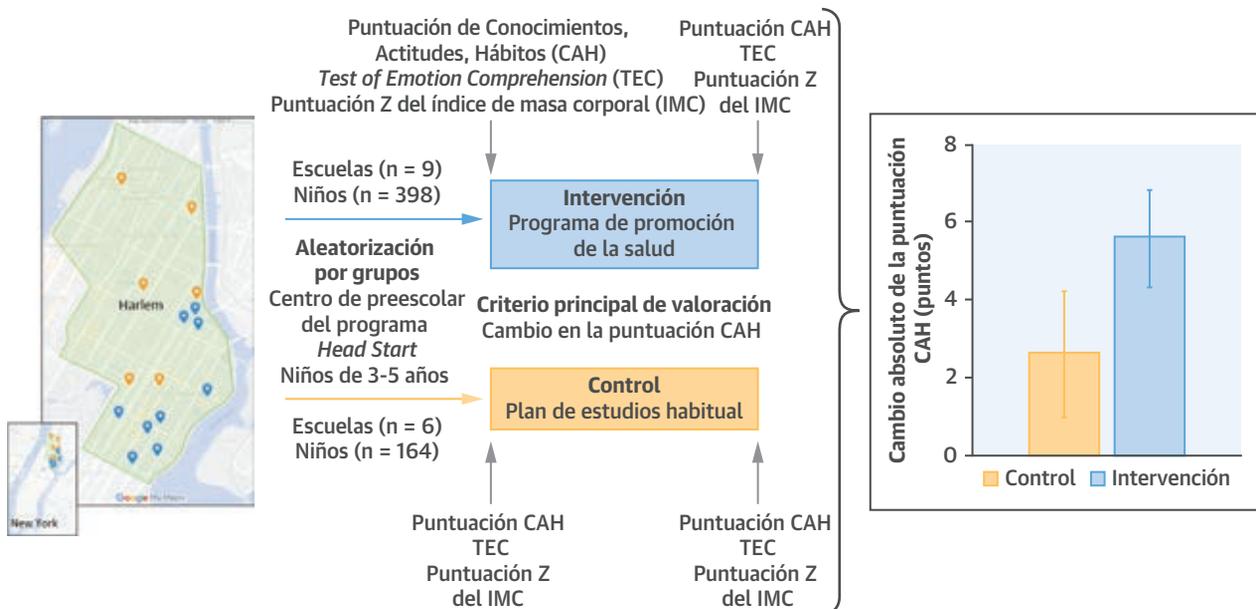
**FIGURA 3** Gráfico de bosque del criterio principal de valoración en algunos subgrupos específicos



Diferencia media (intervalo de confianza [IC] del 95%) en el cambio de la puntuación total de conocimientos, actitudes y hábitos (CAH) entre los niños del grupo de intervención y los del grupo de control, mediante modelos de efectos mixtos lineales estratificados para algunas variables seleccionadas. Los efectos fijos fueron la puntuación inicial correspondiente (en forma de variable continua) y el grupo de tratamiento. Las escuelas y las aulas dentro de cada escuela se trataron como efectos aleatorios. Para el análisis por subgrupos de edad, los niños de 5 años al final del año de la inclusión (n = 14; media de edad 5,1 ± 0,1 años) se incluyeron en la categoría de 4 años con objeto de reducir al mínimo los fallos de convergencia del modelo. Para el análisis de subgrupos según la puntuación de CAH inicial, la puntuación se clasificó en terciles (baja, intermedia, alta) y no se incluyó la puntuación inicial como variable continua en el modelo. Valores máximos de ingresos anuales del hogar y de nivel de estudios notificado por los padres/cuidadores; datos disponibles de 238 y 298 niños, respectivamente.

diferencias en el IMC, que eran improbables después del tiempo de seguimiento previsto de 5 meses. No obstante, realizaremos un seguimiento a largo plazo durante una media de 24 meses (11) para evaluar la sostenibilidad e identificar todo posible efecto tardío de la intervención.

**PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO** La inclusión de la gestión emocional como componente importante del comportamiento constituye un aspecto innovador de nuestra intervención, con posibles efectos beneficiosos en la transición de la infancia a la adolescencia y el inicio de la edad adulta. El estudio FAMILIA, modelado tomando como base nuestras iniciativas previas, utilizó marcadores del cambio de comportamiento (CAH) en vez de medidas detalladas de la dieta o la actividad física con el empleo de cuestionarios detallados. Esta evaluación es más sencilla y resulta apropiada para la

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Promoción de la salud en niños de edad preescolar de comunidades desfavorecidas

Fernandez-Jimenez, R. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2011-21.

Diseño del estudio y principales resultados del ensayo FAMILIA en la promoción de la salud en niños de edad preescolar. Las columnas del gráfico indican diferencias medias e intervalos de confianza del 95% en los cambios de la puntuación global de conocimientos, actitudes y hábitos (CAH) respecto a la situación inicial en los grupos de control y de intervención, según lo indicado por los modelos de efectos mixtos lineales. IMC = índice de masa corporal; TEC = *Test of Emotional Comprehension*

interacción directa con niños de edad preescolar, con lo que se evita el sesgo de notificación (por parte de los padres). Además, la adquisición de conocimientos acerca de los componentes clave de un estilo de vida saludable a esta edad es un objetivo importante por sí mismo, ya que puede servir de base para cambios sostenibles de la conducta (30). No obstante, la mejora de la puntuación CAH no se traduce necesariamente en una reducción de los factores de riesgo CV o de otras variables de valoración más duras (36). Deberá estudiarse la sostenibilidad a largo plazo de los efectos de la intervención.

A pesar de la aplicación de estrategias intensivas de retención a lo largo de todo el estudio, se perdió el seguimiento de ~20% de los niños, debido principalmente a que, con la mayor edad, los niños preescolares se marchaban del centro e iban a otras escuelas y/o lugares de residencia. El análisis principal se completó con análisis de sensibilidad realizados con el empleo de métodos de imputación múltiple que exploraron diferentes supuestos para la distribución de los datos no disponibles. Se obtuvieron resultados similares en todos estos análisis de sensibilidad. En consecuencia, sería razonable suponer que los datos no disponibles no afectaban de manera significativa a la validez de nuestros resultados.

Uno de los principales puntos fuertes del estudio FAMILIA es el diseño controlado y con aleatorización por grupos, que permite aislar los efectos de la intervención

de promoción de la salud. Por primera vez, hemos adaptado con éxito nuestra intervención educativa de promoción de la salud en el ámbito preescolar, que se había ensayado con resultados satisfactorios anteriormente en Colombia y España, en una comunidad multiétnica urbana desfavorecida. Esto constituye un abordaje promotor para reducir las disparidades en salud.

## CONCLUSIONES

El ensayo FAMILIA pone de manifiesto que una intervención educativa escolar multidimensional parece ser una estrategia eficaz para inculcar comportamientos saludables en niños de edad preescolar de una comunidad urbana, multiétnica, desfavorecida. Los principales factores impulsores del efecto fueron los componentes de actividad física y conocimiento del cuerpo/corazón y los dominios de conocimiento y actitudes. En cambio, no se observaron diferencias significativas entre los niños a los que se aplicó la intervención y los niños de control en cuanto al cambio del componente de dieta ni del dominio de hábitos. El efecto máximo se observó en los niños con un comportamiento desfavorable en la situación inicial a los que se aplicó > 75% del contenido del programa de promoción de la salud. Es posible que una aplicación más amplia de la intervención propuesta pueda tener una repercusión trascendente en el fomento de la salud.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores dan las gracias al personal de la *Foundation for Science, Health and Education (SHE)*-Fundación Bancaria “la Caixa”, que ostenta la propiedad intelectual del programa SI!; a la Fundación Alicia; y al Sesame Workshop por proporcionar los materiales necesarios para la intervención. Los autores expresan también su gratitud a Isabel Carvajal, Melaine Calvert y Carlos Peyra por sus contribuciones a este trabajo. Los autores están en deuda con los niños, los padres/cuidadores y otros familiares, así como con el personal de las escuelas por su inestimable participación en el estudio. También desean dar las gracias a los maestros que aplicaron la intervención educativa, a los directores de las escuelas y los jefes de estudios por la coordinación de estos trabajos y a todos los voluntarios que colaboraron en el estudio. Por último, los autores agradecen también a Amaya de Cos el apoyo estadístico y a Omars Herasme la ayuda editorial.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Valentín Fuster, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1 Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029. Correo electrónico: [valentin.fuster@mountsinai.org](mailto:valentin.fuster@mountsinai.org).

Twitter: @IcahnMountSinai, @MountSinaiHeart, @CNIC\_CARDIO, @MSCActions, @rodrigo\_fjez.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

**BASADA EN SISTEMAS:** La edad preescolar brinda una oportunidad única para inculcar comportamientos de estilo de vida saludables.

El ensayo FAMILIA pone de manifiesto que una intervención multidimensional y de múltiples componentes para la promoción de la salud aplicada en la escuela puede ser una estrategia eficaz para fomentar comportamientos saludables en los niños de edad preescolar pertenecientes a comunidades de minorías poblacionales.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarias nuevas investigaciones para abordar factores como la posición socioeconómica y las características de los maestros, que pueden afectar a la aplicación y la eficacia de un programa de promoción de la salud aplicado en las escuelas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1260-344.
2. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1151-210.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-492.
4. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2279-89.
5. Mensah GA, Cooper RS, Siega-Riz AM, et al. Reducing cardiovascular disparities through community-engaged implementation research: a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop Report. *Circ Res* 2018;122:213-30.
6. Dzau V, Fuster V, Frazer J, Snair M. Investing in global health for our future. *N Engl J Med* 2017; 377:1292-6.
7. Fuster V, Frazer J, Snair M, et al. The future role of the united states in global health: emphasis on cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 3140-56.
8. Vedanthan R, Bansilal S, Soto AV, et al. Family-based approaches to cardiovascular health promotion. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1725-37.
9. Cespedes J, Briceno G, Farkouh ME, et al. Targeting preschool children to promote cardiovascular health: cluster randomized trial. *Am J Med* 2013;126: 27-35.e3.
10. Penalvo JL, Santos-Beneit G, Sotos-Prieto M, et al. The SI! Program for cardiovascular health promotion in early childhood: a cluster-randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 1525-34.
11. Bansilal S, Vedanthan R, Kovacic JC, et al. Rationale and design of Family-Based Approach in a Minority Community Integrating Systems-Biology for Promotion of Health (FAMILIA). *Am Heart J* 2017;187:170-81.
12. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349-58.
13. Penalvo JL, Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Pocock S, Redondo J, Fuster V. The Program SI! intervention for enhancing a healthy lifestyle in preschoolers: first results from a cluster randomized trial. *BMC Public Health* 2013;13:1208.
14. Cespedes J, Briceno G, Farkouh ME, et al. Promotion of cardiovascular health in preschool children: 36-month cohort follow-up. *Am J Med* 2013;126:1122-6.
15. Penalvo JL, Santos-Beneit G, Sotos-Prieto M, et al. A cluster randomized trial to evaluate the efficacy of a school-based behavioral intervention for health promotion among children aged 3 to 5. *BMC Public Health* 2013;13:656.
16. Pons F, Harris PL, de Rosnay M. Emotion comprehension between 3 and 11 years: Developmental periods and hierarchical organization. *European Journal of Developmental Psychology* 2004;1:127-52.
17. Santos-Beneit G, Sotos-Prieto M, Pocock S, Redondo J, Fuster V, Penalvo JL. Association between anthropometry and high blood pressure in a representative sample of preschoolers in Madrid. *Revista Espanola de Cardiologia* 2015;68:477-84.
18. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. *Vital Health Stat* 2012;11:1-48.
19. Vidmar SI, Cole TJ, Pan H. Standardizing anthropometric measures in children and adolescents with functions for egen: Update. *Stata Journal* 2013;13:366-78.
20. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377-81.
21. Toprani A, Li W, Hadler JL. Trends in mortality disparities by area-based poverty in New York City, 1990-2010. *J Urban Health* 2016;93:538-50.
22. New York City Community Health Profiles. Available at: <https://www1.nyc.gov/site/doh/data/data-publications/profiles.page>. Accessed April 3, 2018.

23. Centers for Disease C, Prevention. Obesity prevalence among low-income, preschool-aged children—New York City and Los Angeles County, 2003–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:17–22.
24. Ling J, Robbins LB, Wen F, Zhang N. Lifestyle interventions in preschool children: a meta-analysis of effectiveness. *Am J Prev Med* 2017;53:102–12.
25. Cai L, Wu Y, Wilson RF, Segal JB, Kim MT, Wang Y. Effect of childhood obesity prevention programs on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2014;129:1832–9.
26. Dobbins M, Husson H, DeCorby K, LaRocca RL. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007651.
27. Bukman AJ, Teuscher D, Feskens EJ, van Baak MA, Meershoek A, Renes RJ. Perceptions on healthy eating, physical activity and lifestyle advice: opportunities for adapting lifestyle interventions to individuals with low socioeconomic status. *BMC Public Health* 2014;14:1036.
28. Frederick CB, Snellman K, Putnam RD. Increasing socioeconomic disparities in adolescent obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111: 1338–42.
29. Singh GK, Siahpush M, Kogan MD. Neighborhood socioeconomic conditions, built environments, and childhood obesity. *Health Aff (Millwood)* 2010;29:503–12.
30. Prochaska JO, DiClemente CC. The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy. Homewood, IL: Dow Jones- Irwin, 1984.
31. Kranz S, Brauchla M, Campbell WW, Mattes RD, Schwichtenberg AJ. High-protein and high-dietary fiber breakfasts result in equal feelings of fullness and better diet quality in low-income preschoolers compared with their usual breakfast. *J Nutr* 2017;147:445–52.
32. Ball SC, Benjamin SE, Ward DS. Dietary intakes in North Carolina child-care centers: are children meeting current recommendations? *J Am Diet Assoc* 2008;108:718–21.
33. Esquivel MK, Nigg CR, Fialkowski MK, Braun KL, Li F, Novotny R. Influence of Teachers' personal health behaviors on operationalizing obesity prevention policy in Head Start preschools: a project of the Children's Healthy Living Program (CHL). *J Nutr Educ Behav* 2016;48: 318–25.e1.
34. Barkin SL, Heerman WJ, Sommer EC, et al. Effect of a behavioral intervention for underserved preschool-age children on change in body mass index: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320: 450–60.
35. Paul IM, Savage JS, Anzman-Frasca S, et al. Effect of a responsive parenting educational intervention on childhood weight outcomes at 3 years of age: the INSIGHT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:461–8.
36. Fernandez-Jimenez R, Al-Kazaz M, Jaslow R, Carvajal I, Fuster V. Children present a window of opportunity for promoting health: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 3310–9.
37. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Group C. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2012; 345:e5661.

---

**PALABRAS CLAVE** actitud, dieta, emociones, ejercicio, promoción de la salud, poblaciones vulnerables

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL

# Prevención primordial cardiovascular: la inteligencia resuelve problemas, la sabiduría los evita

Gloria Santos-Beneit<sup>a,b,c</sup>, PhD; Borja Ibanez<sup>a,d,e</sup>, MD PhD

Las enfermedades cardiovasculares consecuencia del proceso aterosclerótico no sólo son la primera causa de muerte en el mundo, sino que suponen más del 50% del gasto sanitario en países desarrollados (1). Las expectativas para los siguientes años son más desalentadoras, estimándose una magnificación de este drama socio-sanitario. Si no se implementan estrategias para detener (o incluso regresar) esta situación, el colapso de los sistemas sanitarios actuales es una posibilidad real.

La aterosclerosis es un lento proceso que cursa silencioso durante muchas décadas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad (infarto de miocardio, ictus cerebral, etc) ocurren con mayor frecuencia en la quinta o sexta décadas de la vida (2). En las fases clínicas de la enfermedad el proceso aterosclerótico suele estar extendido en todo el árbol arterial y la posibilidad de regresarlo o incluso detener su progresión son escasas pese a implementar todos los tratamientos disponibles (3). Estudios poblacionales iniciados a mediados del siglo XX identificaron unas variables asociadas a mayor riesgo de padecer eventos clínicos en el futuro (3). De esta manera se identificaron el tabaquismo, la hipertensión, hipercolesterolemia, sedentarismo, obesidad, etc como “factores de riesgo” cardiovascular. Si bien se ha dado por hecho que el nexo intermedio entre factores de riesgo y eventos clínicos cardiovasculares era la presencia de placas ateroscleróticas, este hecho no ha sido demostrado hasta fechas recientes en estudios poblacionales que han utilizado tecnología de imagen (4-6). Con excepción de la edad y los factores genéticos, la gran mayoría de los factores de riesgo cardiovascular son modificables, muchas veces mediante cambios en los hábitos de vida (7,8).

Las estrategias de prevención primaria persiguen identificar sujetos que no han tenido un evento clínico (asintomáticos) pero que están expuestos a estos facto-

res de riesgo. Modificar estos factores puede reducir el riesgo de presentar un evento clínico. De manera alarmante, estudios recientes han mostrado que hasta un 65% de sujetos de edad media (quinta década de la vida) aparentemente sanos ya presentan aterosclerosis extendida en múltiples territorios (4,9). Este hecho nos refuerza en el concepto de que cuando estas estrategias de prevención primaria se implementan en etapas avanzadas del proceso aterosclerótico (edad media de la vida), el impacto es moderado mientras que hacerlo antes en el curso de la enfermedad tendría un impacto mucho mayor (10). Basado, entre otras, en esta línea de conocimiento, se ha desarrollado el campo de prevención cardiovascular primordial, que se aplica en sujetos que aún no han sido expuestos a factores de riesgo y de esta manera evitar que aparezcan. Las etapas de la vida donde se implementa esta estrategia son por tanto en la niñez y adolescencia. En este número del JACC, el equipo liderado por Valentín Fuster (encabezado por el joven cardiólogo español Rodrigo Fernández-Jiménez) publica los resultados del estudio FAMILIA, que toca de lleno este concepto de implementación de una estrategia de prevención primordial cardiovascular. Este estudio demuestra que una intervención en población pre-escolar (3-5 años de edad) de alto riesgo por su situación socioeconómica complicada es capaz de modificar el conocimiento, la actitud y los hábitos relacionados con la salud cardiovascular de estos niños (11).

La niñez es un periodo crucial para establecer la base de los hábitos de vida (12), es el momento de interiorizar la salud como una prioridad. Sin embargo, para reducir la carga de la enfermedad aterosclerótica no es suficiente trabajar en un factor en particular (por ejemplo obesidad y sedentarismo) ni en un sector de la población determinado (13), sino que es necesario un abordaje integral que incluya aspectos emocionales, conductuales y no sólo de

<sup>a</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; <sup>b</sup>Fundación SHE (Science, Health and Education), Barcelona, España; <sup>c</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, NY, USA; <sup>d</sup>Servicio de Cardiología, IIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, España; <sup>e</sup>CIBERCV, Madrid, España

los propios niños sino de su entorno (12). Los programas de promoción de salud son fácilmente adaptables a las distintas edades y contextos, y puesto que cada individuo intervenido puede impactar en su entorno inmediato, la propagación puede ser exponencial y estas iniciativas pueden llegar a impregnar un hogar, un aula, todo un centro escolar, el entorno laboral de una empresa, o un municipio entero. Es necesario desarrollar estrategias innovadoras para las distintas etapas de la vida utilizando las herramientas apropiadas para cada caso (14).

Existen mundialmente diversos programas de promoción de salud en la infancia y adolescencia en marcha (15). A diferencia del estudio FAMILIA, la mayoría de estos programas se centran en entornos restringidos (escolar y familiar), y se enfocan sólo en dos componentes clásicos como son la alimentación y actividad física (16), sin tocar aspectos muy relevantes como el emocional, muy asociado a tabaquismo y alimentación en el futuro del individuo. Un programa pionero en este campo, por su abordaje multicomponente y por su amplitud en el rango de edad objetivo, es el Programa "Salud Integral" (SI!) dirigido también por el Dr. Fuster a ambos lados del Atlántico. SI! es un programa educativo escolar de promoción de la salud dirigido a niños de 3 a 16 años que incluye cuatro componentes básicos interrelacionados: la adquisición de hábitos de alimentación saludable, el desarrollo de actividad física, el conocimiento del cuerpo y del corazón, y la gestión emocional; y se aplica a cuatro niveles para llegar al niño a través de su entorno inmediato: el aula, las familias, el profesorado y el ambiente escolar. En 2009 se llevó a cabo el primer proyecto en entorno escolar en Colombia (Bogotá) (17). Un total de 1216 niños de 3 a 5 años participaron junto con sus familias y sus profesores y, como en el estudio FAMILIA que se publica en este número (11), se obtuvo una mejora en conocimientos, actitudes y hábitos en relación con la alimentación y la actividad física favorable al grupo que recibió el programa educativo, y estos efectos se mantuvieron pasados 36 meses (17). En 2009, el programa SI! se expandió a España, incorporando de manera novedosa el componente de gestión emocional del niño, aspecto que se ha convertido en una de sus piezas fundamentales como herramienta de prevención de tabaquismo. Posteriormente, y en colaboración con Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), el programa SI! se ha ido adaptando el Programa a los distintos niveles educativos abarcando un amplio rango de edad, cada uno reforzando aspectos relevantes en la determinada edad: Infantil (2000 niños de 3 a 5 años) (18), Primaria (1770 niños de 6 a 11 años) (19) y Secundaria (1300 adolescentes de 12-16 años) (20). Además del entorno escolar, se han implementado programas de prevención infantiles en otros hábitats. Los centros sanitarios son una excelente vía para intervenir en los

hábitos de la población, porque pueden llegar a todos los estratos sociales, a todas las edades desde el embarazo, y abarcan población general pero también población con diferentes patologías (21-23). Estos programas llevados a cabo en diferentes partes del mundo pueden tener un impacto masivo en el futuro de la enfermedad aterosclerótica previniendo incluso el desarrollo de factores de riesgo. Una intervención muy precoz en la infancia debe resultar en una reducción de factores de riesgo en la adolescencia, y esto tener impacto no sólo en la reducción futura de eventos cardiovasculares como el infarto, sino en una reducción de demencia incipiente en etapas avanzadas de la vida. De hecho, el estudio finlandés "The Young Finns Study" recientemente ha demostrado que la carga de factores de riesgo cardiovasculares en la adolescencia se asocia a una peor función cognitiva en la edad adulta (24).

Si bien el impacto sobre el desarrollo de enfermedad aterosclerótica es menor, existen también programas de prevención centrados en población adulta asintomática con el objeto de promocionar de estilos de vida saludables, fomentando hábitos que ayuden al envejecimiento activo, y por tanto modular la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida y función cognitiva (25,26). El entorno laboral constituye otro gran nicho de prevención mediante promoción de salud. Aunque existen muchas iniciativas de promoción de salud en el lugar de trabajo, no siempre se llevan a cabo evaluaciones del efecto de las mismas (27). Un ejemplo de proyecto de promoción de estilos saludables en el entorno laboral con un riguroso diseño de evaluación es el estudio TANS-NIP-PESA que se lleva a cabo en colaboración entre el CNIC y el banco de Santander, con el Dr. Fuster también como investigador principal (28). Este estudio de intervención (ensayo clínico aleatorizado) se está llevando a cabo sobre una población asintomática de edad media con evidencia de aterosclerosis por imagen (28). La intervención sobre sujetos que son conocedores de la presencia de aterosclerosis en sus arterias consiste en impartir sesiones motivacionales y de orientación durante 30 meses. Además, se promueve que los individuos tengan una tasa menor de sedentarismo y sobre todo de sedestación en el trabajo, adaptando los espacios laborales a estaciones de trabajo que permiten alternar tiempos sentados y de pie durante el trabajo. Esto último es relevante pues es conocido que el número de horas diarias que un sujeto pasa sentado se asocian a mayor mortalidad a largo plazo, independientemente de la actividad total que el sujeto realice a lo largo del día (29).

Más allá de la posibilidad de ofrecer al trabajador un entorno saludable, el contacto diario de los trabajadores puede crear una oportunidad única para el apoyo entre iguales, que tiene unos beneficios ampliamente demostrados en factores determinantes en el cambio y mante-

nimiento de hábitos (30). En España, el Programa Fifty-Fifty, ha demostrado la eficacia de la estrategia de grupos de apoyo entre iguales o "peer-group" en la mejora de los principales factores de riesgo cardiovascular en población adulta (obesidad, sedentarismo, tabaquismo e hipertensión), viéndose un impacto positivo en la alimentación y en el aumento de práctica de actividad física de los participantes, y en la cesación tabáquica (31). Este programa se ha aplicado en otros contextos geográficos y socioeconómicos (32), como en el estudio que se publica en este número, en el que han participado, además de 600 niños, las familias de éstos, su profesores y el personal laboral en 15 colegios del barrio neoyorkino de Harlem. El estudio FAMILIA es por tanto un ejemplo de abordaje integral referido anteriormente. En este estudio se ha encontrado un mayor efecto en los niños con familias de nivel educativo e ingresos mayores (11). Estos resultados han constatado lo que ya se pudo ver en el proyecto del Programa SI! de Infantil en Madrid, y es que los hábitos de los niños pueden verse influidos por las características socioeconómicas de sus familias, además de por los propios hábitos de sus cuidadores (18,33,34).

Una pregunta que queda sin resolver en FAMILIA es si una intervención tan recortada en el tiempo (niños entre 3 y 5 años de edad) será suficiente para que los sujetos mantengan estos conocimientos el resto de su vida, o si sería necesario una re-intervención en edades más adultas. Si bien parece obvio que ocurrirá, el estudio FAMILIA no demuestra que esta intervención integral resulte en una menor carga de factores de riesgo debido a su relativamente corto seguimiento. Es fundamental poder implementar seguimientos a largo plazo a estos niños para poder ver cumplida la profecía del impacto real de prevención primordial cardiovascular. Incluso sería ideal

poder seguir a estas cohortes a muy largo plazo, como ya han hecho otros estudios (24), y así demostrar la menor tasa de presencia de aterosclerosis y, al final, menor incidencia de eventos clínicos y mejor función cognitiva. Estos largos seguimientos sólo podrán realizarse con financiación gubernamental que mantengan activos estos programas científicos que pueden, y deben, cambiar nuestra sociedad. Mientras tanto nos contentaremos con ver que los niños intervenidos tienen un mejor conocimiento de la salud cardiovascular, y esperaremos que este aprendizaje en una etapa tan crítica de la vida quede impregnado en su mente durante el resto de sus vidas.

En resumen, debido a que la enfermedad aterosclerótica está íntimamente relacionada con el estilo de vida de nuestra sociedad, sólo un abordaje integral (diferentes entornos, amplio rango de edad) podrá atajar esa grave epidemia. El estudio FAMILIA aquí publicado es un gran ejemplo de cómo un abordaje en edad infantil pero accediendo a todo el entorno puede mejorar los estilos de vida. Proyectos como el FAMILIA deben de tener un seguimiento a muy largo plazo para demostrar que esta intervención resultará en el futuro no sólo en menor presencia de factores de riesgos, sino a menor presencia y extensión de aterosclerosis. La frase del título de este editorial es una cuota famosa de Albert Einstein. Si bien él no se refería a la enfermedad aterosclerótica, esta reflexión aplica de lleno a esta patología.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Borja Ibanez, MD PhD FESC. Director Departamento de Investigación Clínica. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). Melchor Fernández Almagro, 3. 28029, Madrid, España. Email: bibanez@cnic.es

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A poly-pill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:613-21.
2. 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). *European heart journal* 2018;39:119-177.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2019.
4. Fernandez-Friera L, Penalva JL, Fernandez-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.
5. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B et al. Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:1371-1382.
6. Baber U, Mehran R, Sartori S et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:1065-74.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
8. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118:576-85.
9. Lopez-Melgar B, Fernandez-Friera L, Oliva B et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:301-313.
10. Ueda P, Gulayin P, Danaei G. Long-term moderately elevated LDL-cholesterol and blood pressure and risk of coronary heart disease. *PloS one* 2018;13:e0200017.
11. Fernandez-Jimenez R, Jaslow R, Bansilal S et al. Child Health Promotion in Underserved Communities: The FAMILIA Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:2011-2021.
12. Fernandez-Jimenez R, Al-Kazaz M, Jaslow R, Carvajal I, Fuster V. Children Present a Window of Opportunity for Promoting Health: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:3310-3319.
13. Moodie R, Stuckler D, Monteiro C et al. Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet (London, England)* 2013;381:670-9.

14. Fuster V. Stratified Approach to Health: Integration of Science and Education at the Right Time for Each Individual. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1627-1629.
15. Bleich SN, Vercammen KA, Zatz LY, Freljer JM, Ebbeling CB, Peeters A. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: a systematic review. *The Lancet Diabetes & endocrinology* 2018;6:332-346.
16. Risica PM, Tovar A, Palomo V et al. Improving nutrition and physical activity environments of family child care homes: the rationale, design and study protocol of the 'Healthy Start/Comienzos Sanos' cluster randomized trial. *BMC public health* 2019;19:419.
17. Cespedes J, Briceno G, Farkouh ME et al. Promotion of cardiovascular health in preschool children: 36-month cohort follow-up. *The American journal of medicine* 2013;126:1122-6.
18. Penalvo JL, Santos-Beneit G, Sotos-Prieto M et al. The SI! Program for Cardiovascular Health Promotion in Early Childhood: A Cluster-Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1525-1534.
19. Santos-Beneit G, Bodega P, de Miguel M et al. Rationale and design of the SI! Program for health promotion in elementary students aged 6 to 11 years: A cluster randomized trial. *American heart journal* 2019;210:9-17.
20. Fernandez-Jimenez R, Santos-Beneit G, Tresserra-Rimbau A et al. Rationale and design of the school-based SI! Program to face obesity and promote health among Spanish adolescents: A cluster-randomized controlled trial. *American heart journal* 2019;215:27-40.
21. Chen AC, Rosenthal DN, Couch SC et al. Healthy hearts in pediatric heart transplant patients with an exercise and diet intervention via live video conferencing-Design and rationale. *Pediatric transplantation* 2019;23:e13316.
22. Eno Persson J, Bohman B, Tynelius P, Rasmussen F, Ghaderi A. Prevention of Childhood Obesity in Child Health Services: Follow-Up of the PRIMROSE Trial. *Childhood obesity (Print)* 2018;14:99-105.
23. Jiang H, Li M, Wen LM et al. A Community-Based Short Message Service Intervention to Improve Mothers' Feeding Practices for Obesity Prevention: Quasi-Experimental Study. *JMIR mHealth and uHealth* 2019;7:e13828.
24. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J et al. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:2279-2289.
25. Recio-Rodriguez JI, Lugones-Sanchez C, Agudo-Conde C et al. Combined use of smartphone and smartband technology in the improvement of lifestyles in the adult population over 65 years: study protocol for a randomized clinical trial (EVIDENT-Age study). *BMC geriatrics* 2019;19:19.
26. Thogersen-Ntoumani C, Wright A, Quested E et al. Protocol for the residents in action pilot cluster randomised controlled trial (RiAT): evaluating a behaviour change intervention to promote walking, reduce sitting and improve mental health in physically inactive older adults in retirement villages. *BMJ open* 2017;7:e015543.
27. Fonarow GC, Calitz C, Arena R et al. Workplace wellness recognition for optimizing workplace health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e480-97.
28. Coffeng JK, van der Ploeg HP, Castellano JM et al. A 30-month worksite-based lifestyle program to promote cardiovascular health in middle-aged bank employees: Design of the TANSNIP-PESA randomized controlled trial. *American heart journal* 2017;184:121-132.
29. Patel AV, Bernstein L, Deka A et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *American journal of epidemiology* 2010;172:419-29.
30. Ramchand R, Ahluwalia SC, Xenakis L, Apaydin E, Raaen L, Grimm G. A systematic review of peer-supported interventions for health promotion and disease prevention. *Preventive medicine* 2017;101:156-170.
31. Gomez-Pardo E, Fernandez-Alvira JM, Vilanova M et al. A Comprehensive Lifestyle Peer Group-Based Intervention on Cardiovascular Risk Factors: The Randomized Controlled Fifty-Fifty Program. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:476-85.
32. Bansilal S, Vedanthan R, Woodward M et al. Cardiovascular risk surveillance to develop a nationwide health promotion strategy: the grenada heart project. *Global heart* 2012;7:87-94.
33. Penalvo JL, Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Pocock S, Redondo J, Fuster V. The Program SI! intervention for enhancing a healthy lifestyle in preschoolers: first results from a cluster randomized trial. *BMC public health* 2013;13:1208.
34. Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Pocock S, Redondo J, Fuster V, Penalvo JL. Parental and self-reported dietary and physical activity habits in pre-school children and their socio-economic determinants. *Public health nutrition* 2015;18:275-85.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Asociación de la enfermedad cardiovascular con la enfermedad respiratoria



Paul Carter, MBChB,<sup>a,b</sup> Jakub Lagan, LEKARZ,<sup>c,d</sup> Christien Fortune, MBChB,<sup>c</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>e</sup> Jørgen Vestbo, DRMEDSCI,<sup>d,f</sup> Robert Niven, MBChB,<sup>d,f</sup> Nazia Chaudhuri, MBChB, PHD,<sup>d,f</sup> Erik B. Schelbert, MD, MS,<sup>g,h,i</sup> Rahul Potluri, MBChB,<sup>a</sup> Christopher A. Miller, MBChB, PHD<sup>c,d,j</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La relación entre las enfermedades respiratorias y cada enfermedad cardiovascular específica, así como las repercusiones que tienen las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad de los pacientes con enfermedades respiratorias, son cuestiones que no están claras.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue determinar la relación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y la neumopatía intersticial (NPI) con enfermedades cardiovasculares específicas y evaluar la repercusión de cada enfermedad cardiovascular en la mortalidad por cualquier causa en pacientes con trastornos respiratorios.

**MÉTODOS** Los autores llevaron a cabo un estudio de cohortes de todos los pacientes ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* situados en el Noroeste de Inglaterra, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, con los diagnósticos respiratorios de interés, así como de grupos de controles emparejados por edad y sexo.

**RESULTADOS** Se incluyó en el estudio a un total de 31.646 pacientes con EPOC, 60.424 pacientes con asma y 1662 pacientes con NPI. Los grupos de control los formaron 158.230, 302.120 y 8310 pacientes, respectivamente (seguimiento total de 2.968.182 años-paciente). La EPOC mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardiaca (IC), la fibrilación auricular y la enfermedad vascular periférica, todas las cuales se asociaban a la mortalidad por cualquier causa (por ejemplo, *odds ratio* para la asociación de la EPOC con la IC: 2,18 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,08 a 2,26]; *hazard ratio* para la contribución de la IC a la mortalidad en la EPOC: 1,65 [IC del 95%: 1,61 a 1,68]). El asma mostró una asociación independiente con la CI, y la presencia de múltiples enfermedades cardiovasculares contribuía a la mortalidad (por ejemplo, IC *hazard ratio*: 1,81 [IC del 95%: 1,75 a 1,87]). La NPI mostró una asociación independiente con la CI y la IC, y estas dos enfermedades se asociaron a la mortalidad. Los pacientes con enfermedades pulmonares tuvieron una menor probabilidad de ser tratados con una revascularización coronaria.

**CONCLUSIONES** La enfermedad pulmonar presenta una asociación independiente con las enfermedades cardiovasculares, en especial la CI y la IC, que contribuyen de manera significativa a producir la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad pulmonar es menos probable que se realice una revascularización coronaria. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2166-77) © 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 <sup>a</sup>ACALM Study Unit en colaboración con Aston Medical School, Aston University, Birmingham, Reino Unido; <sup>b</sup>Cambridge Cardiovascular Epidemiology Unit, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido; <sup>c</sup>Division of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; <sup>d</sup>Manchester University NHS Foundation Trust, Wythenshawe Hospital, Manchester, Reino Unido; <sup>e</sup>Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>f</sup>Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****FA** = fibrilación auricular**CABG** = cirugía de bypass arterial coronario**EPOC** = enfermedad pulmonar obstructiva crónica**IC** = insuficiencia cardíaca**HR** = hazard ratio**CIE-10** = Clasificación Internacional de Enfermedades - 10ª Edición**CI** = cardiopatía isquémica**NPI** = neumopatía intersticial**NHS** = National Health Service**OPCS-4** = Oficina de Censos Poblacionales y Clasificación de Encuestas de Intervenciones y Procedimientos-4**OR** = odds ratio**ICP** = intervención coronaria percutánea**EVP** = enfermedad vascular periférica

La coexistencia de una enfermedad respiratoria y una enfermedad cardiovascular es frecuente. Aunque hay factores de riesgo comunes que son frecuentes, se ha puesto claramente de manifiesto que la asociación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad cardiovascular es independiente de estos factores de riesgo; de hecho, la relación entre la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas y la prevalencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares está claramente establecida en la actualidad (1, 2).

Las relaciones entre el asma, que se caracteriza por una obstrucción variable de las vías aéreas, o la neumopatía intersticial (NPI), en la que hay una afectación restrictiva de la función pulmonar, con la enfermedad cardiovascular no están tan bien definidas. Además, no se ha caracterizado bien todavía la asociación entre las enfermedades respiratorias y cada una de

las enfermedades cardiovasculares, que constituyen una amplia gama de trastornos con mecanismos y manifestaciones diferentes. Además, aunque existen datos amplios que indican que las enfermedades pulmonares, y en particular la EPOC (3, 4), tienen un efecto adverso en el pronóstico de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, son pocos los estudios en los que se ha investigado la repercusión de cada enfermedad cardiovascular específica en la mortalidad de los pacientes con enfermedades pulmonares.

El objetivo de este estudio fue investigar la asociación de la EPOC, el asma y la NPI con enfermedades cardiovasculares específicas, y evaluar la repercusión de cada enfermedad cardiovascular en la mortalidad por cualquier causa

en estos trastornos pulmonares, utilizando para ello una cohorte amplia de pacientes ingresados en hospitales del *National Health Service* (NHS) del Noroeste de Inglaterra (Reino Unido), a lo largo de un período de 13 años.

**MÉTODOS****ORÍGENES DE LOS DATOS Y POBLACIÓN EN ESTUDIO**

La población del estudio la formaron todos los pacientes ingresados en 7 hospitales del NHS del Noroeste de Inglaterra como mínimo en una ocasión entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013. Se obtuvieron los datos de alta anonimizados, que incluían los diagnósticos, las comorbilidades y las intervenciones realizadas, a través del registro de análisis de actividad hospitalaria informatizado de la Autoridad Sanitaria Local del NHS. A continuación se aplicó el protocolo del estudio ACALM (*Algorithm for Comorbidities, Associations, Length of stay, and Mortality*) para transferir esos datos brutos a una base de datos de investigación analizable. El protocolo ACALM utiliza el concepto de amalgama de los datos obtenidos de manera ordinaria y propone el concepto de utilizar *big data* en la investigación médica, y se ha descrito ya anteriormente en numerosas publicaciones (5-7). El protocolo ACALM elimina la posibilidad de que los pacientes se contabilicen dos veces. Se utilizan los datos del primer ingreso en los pacientes que han tenido múltiples ingresos.

Los 3 grupos de estudio los formaron todos los pacientes adultos (edad  $\geq 18$  años) con un diagnóstico de EPOC, asma y NPI, respectivamente. Se identificó a los pacientes con el empleo de los sistemas de codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10) y de la Oficina de Censos Poblacionales y Clasificación de Encuestas de Intervenciones y Procedi-

Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; <sup>#</sup>Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania; <sup>h</sup>UPMC Cardiovascular Magnetic Resonance Center, Heart and Vascular Institute, Pittsburgh, Pennsylvania; <sup>i</sup>Clinical and Translational Science Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; and the <sup>j</sup>Wellcome Centre for Cell-Matrix Research, Division of Cell-Matrix Biology & Regenerative Medicine, School of Biology, Faculty of Biology, Medicine & Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Reino Unido. El Dr. Lagan recibe financiación mediante una Beca de Formación en Investigación Clínica de la *British Heart Foundation* (FA/17/47/32805). El Prof. Vestbo cuenta con el apoyo del *Manchester Biomedical Research Centre* del *National Institute for Health Research*. El Dr. Miller recibe financiación mediante un Premio de Científico Clínico (CS-2015-15-003) del *National Institute for Health Research*. Las opiniones expresadas en esta publicación son las de los autores y no necesariamente las del *National Health Service*, el *National Institute for Health Research* o el Departamento de Salud. El Dr. Bhatt ha formado parte de consejos asesores de Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology y Regado Biosciences; ha formado parte del Consejo de Dirección del Boston VA Research Institute, la Society of Cardiovascular Patient Care y TobeSoft; ha sido Presidente del comité de supervisión de la calidad de la American Heart Association; ha formado parte de Comités de Vigilancia de Datos del Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute, para el ensayo PORTICO, financiado por St. Jude Medical, actualmente Abbott), la Cleveland Clinic, el Duke Clinical Research Institute, la Mayo Clinic, la Mount Sinai School of Medicine (para el ensayo ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo) y el Population Health Research Institute; ha recibido honorarios de la American College of Cardiology (editor asociado sénior, Ensayos Clínicos y Noticias, ACC.org; vicepresidente del comité de acreditación de ACC), el Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute; comité de dirección del ensayo clínico RE-DUAL PCI, financiado por Boehringer Ingelheim), Belvoir Publications (Editor jefe de Harvard Heart Letter), el Duke Clinical Research Institute (comités de dirección de ensayos clínicos), HMP Global (Editor jefe de Journal of Invasive

mientos (OPCS-4). En el apéndice *online* se presentan los datos correspondientes a un grupo de estudio adicional con solapamiento de asma-EPOC.

Se definieron grupos de control emparejados por edad y sexo para cada uno de los 3 grupos de estudio, de manera independiente de la población principal del estudio. Se utilizó el programa informático SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, Nueva York [Estados Unidos]) para seleccionar de manera aleatoria a pacientes sin los diagnósticos de EPOC, asma o NPI. Para definir los grupos de control se realizó un emparejamiento por sexo y deciles de edad en cada grupo de estudio. Se seleccionaron pacientes para obtener grupos de control 5 veces superiores a los correspondientes grupos de estudio.

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN** Se identificaron las enfermedades cardiovasculares (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, cardiopatía isquémica [CI], insuficiencia cardíaca [IC], fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica [EVP], o enfermedad cerebrovascular) y las intervenciones cardíacas (intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de bypass arterial coronario [CABG]) con el empleo de los códigos de CIE-10 y de OPCS-4 como parte del protocolo del estudio ACALM. Se identificaron, además, los diagnósticos de los demás trastornos que constituyen las 10 causas de muerte más frecuentes en el Reino Unido aparte de las enfermedades cardiovasculares y la EPOC (es decir, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, neumonía, enfermedad renal crónica y demencia) con el empleo de los códigos de CIE-10 y OPCS-4. Se dispuso de datos relativos a los diagnósticos de enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular y otras causas frecuentes de muerte, así como de los datos de edad, sexo y origen étnico, de todos los pacientes.

El algoritmo ACALM capta la información sobre el consumo de tabaco a partir de los códigos de la CIE-10; sin embargo, el registro del análisis de actividad hospitalaria del NHS suele registrar el tabaquismo con el empleo de un campo demográfico aparte. Por consiguiente, el consumo de tabaco se infravalora de manera sustancial en el algoritmo ACALM. Presentamos los datos de consumo de tabaco; sin embargo, este parámetro se ha excluido de los análisis de regresión en el artículo principal. Se presenta un análisis de regresión multivariable que incluye el consumo de tabaco en el apéndice *online*.

La supervivencia de los pacientes al final del periodo de estudio (31 de marzo de 2013) se determinó mediante una vinculación con los registros de *National Health Tracing Services (NHS Strategic Tracing Service)*, que emplea datos de la Oficina Nacional de Estadística del Reino Unido. Se dispuso de la información de supervivencia de todos los pacientes.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO** Se compararon los datos nominales de las características iniciales, incluida la prevalencia de enfermedades cardiovasculares sin ajustar, de cada grupo de enfermedad respiratoria con su respectivo grupo de control, utilizando pruebas de  $\chi^2$ . Las variables continuas se compararon con el empleo de pruebas de *t* de Student. Para determinar la relación entre cada trastorno respiratorio y la enfermedad cardiovascular, se utilizó una regresión logística para calcular los valores de *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. En los modelos multivariados se incluyeron ajustes respecto a edad, sexo, grupo étnico y enfermedades cardiovasculares, intervenciones cardíacas y las causas frecuentes de muerte antes indicadas. Con objeto de determinar la relación entre la enfermedad cardiovascular y la muerte en cada trastorno respiratorio, se utiliza-

---

Cardiology), el Journal of the American College of Cardiology (editor jefe; editor asociado), el Population Health Research Institute (para el comité de operaciones del COMPASS, comité de publicaciones, comité de dirección y codirector nacional de EE. UU., financiado por Bayer), Slack Publications (editor médico jefe, Cardiology Today's Intervention) y la Society of Cardiovascular Patient Care (secretario/tesorero) y WebMD (comité directivo de formación médica continuada); ha tenido otras relaciones con Clinical Cardiology (editor adjunto), el comité de dirección del Registro NCDR-ACTION (presidente), y el Comité de Investigación y Publicaciones de VA CART (presidente); ha recibido financiación para investigación de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic y The Medicines Company; ha recibido pagos por derechos de autor de Elsevier (editor, Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease); ha sido coinvestigador de centro de Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (actualmente Abbott), y Svelte; ha sido miembro del consejo del American College of Cardiology; y ha realizado investigación no financiada para FlowCo, Merck, Novo Nordisk, PLx Pharma y Takeda. El Prof. Vestbo ha sido consultor del programa de fase 2 y 3 en EPOC; y ha recibido pagos por conferencias, incluida la pertenencia al panel de conferenciantes de GlaxoSmithKline, Chiesi Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Novartis y AstraZeneca. La Dra. Chaudhuri ha formado parte de un consejo asesor de Roche; y ha recibido subvenciones de investigación y ayudas para formación y viajes de Roche y Boehringer Ingelheim. El Dr. Schelbert ha formado parte de consejos asesores de Bayer y Merck; y ha recibido materiales para investigación de Bracco Diagnostics. El Dr. Miller ha recibido subvenciones de investigación de Guerbet y Roche. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 30 de julio de 2018; original revisado recibido el 8 de octubre de 2018, aceptado el 5 de noviembre de 2018.

ron modelos de regresión de Cox multivariantes para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) y el IC del 95%, ajustados para la edad, el sexo, el grupo étnico y las demás enfermedades cardiovasculares, intervenciones cardíacas y causas frecuentes de muerte antes indicadas. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para ilustrar la repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la supervivencia. Todos los valores de *p* fueron bilaterales y se consideró significativo un nivel de *p* < 0,05. Los análisis se realizaron con el programa informático SPSS versión 21.0.

## RESULTADOS

**POBLACIÓN EN ESTUDIO** Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 1.220.024 pacientes fueron ingresados en los 7 hospitales incluidos en el estudio. De estos pacientes, 31.646 (2,59%) tenían una EPOC, 60.424 (4,95%) tenían asma y 1662 (0,14%) tenían NPI en la situación inicial. Los grupos de control los

formaron 158.230 pacientes, 302.120 pacientes y 8310 pacientes para los grupos de EPOC, asma y NPI, respectivamente. En la **tabla 1** se presentan las características iniciales de los pacientes con cada trastorno respiratorio y de sus correspondientes controles emparejados. La media de seguimiento fue de  $5,2 \pm 3,6$  años (2.968.182 años-paciente).

### ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares, sin ajustar, fue mayor en los pacientes con EPOC que en los controles, en la situación inicial (**tabla 1**). Las tasas de neumonía y de cáncer de pulmón fueron también mayores.

En un análisis multivariable (**tabla 2**), la EPOC mostró una asociación independiente con la CI (OR: 1,74; IC del 95%: 1,69 a 1,80), IC (OR: 2,17; IC del 95%: 2,08 a 2,26), fibrilación auricular (FA) (OR: 1,39; IC del 95%: 1,34 a 1,44) y EVP (OR: 1,85; IC del 95%: 1,74 a 2,00). La EPOC no mostró una asociación independiente con la enfermedad cerebrovascular (OR: 0,97; IC del 95%: 0,92 a 1,03).

**TABLA 1** Características iniciales en los pacientes con cada enfermedad respiratoria y los correspondientes controles emparejados

	EPOC			Asma			NPI		
	Control (n = 158.230)	EPOC (n = 31.646)	Valor de p	Control (n = 302.120)	Asma (n = 60.424)	Valor de p	Control (n = 8310)	Fibrosis (n = 1662)	Valor de p
Características demográficas									
Edad, años	70,0 ± 12,0	70,3 ± 12,0		48,6 ± 20,0	48,5 ± 20,0		71,3 ± 12,0	71,5 ± 12,0	
Hombres	80.710 (51,0)	16.142 (51,0)		110.860 (36,7)	22.172 (36,7)		4715 (56,7)	943 (56,7)	
Grupo étnico									
Caucásicos	133.209 (84,2)	28.527 (90,1)		231.451 (76,6)	47.828 (79,2)		7057 (84,9)	1427 (85,9)	
Originarios de sur de Asia	6082 (3,8)	555 (1,8)		24.604 (8,1)	5343 (8,8)		304 (3,7)	113 (6,8)	
Afrocaribeños	2383 (1,5)	175 (0,6)		9208 (3,0)	1520 (2,5)		116 (1,4)	17 (1,0)	
Otros	2828 (1,8)	292 (0,9)		11.273 (3,7)	1870 (3,1)		135 (1,7)	15 (0,9)	
Desconocido	13.728 (8,7)	2.097 (6,6)		25.584 (8,5)	3863 (6,4)		698 (8,4)	90 (5,4)	
Enfermedad cardiovascular									
Hipertensión	53.396 (33,7)	11.992 (37,9)	< 0,001	50.243 (16,6)	14.752 (24,4)	< 0,001	2840 (34,2)	575 (34,6)	0,741
Hiperlipidemia	15.855 (10,0)	3051 (9,6)	0,040	16.181 (5,4)	4.478 (7,4)	< 0,001	799 (9,6)	150 (9,0)	0,455
DMT1	2253 (1,4)	340 (1,1)	< 0,001	3287 (1,1)	875 (1,4)	< 0,001	108 (1,3)	17 (1,0)	0,355
DMT2	20.655 (13,1)	4879 (15,4)	< 0,001	20.105 (6,7)	5945 (9,8)	< 0,001	1133 (13,6)	281 (16,9)	< 0,001
CI	28.380 (17,9)	9188 (29,0)	< 0,001	24.149 (8,0)	7291 (12,1)	< 0,001	1526 (18,4)	452 (27,2)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	10.076 (6,4)	5449 (17,2)	< 0,001	7617 (2,5)	1879 (3,1)	< 0,001	560 (6,7)	295 (17,7)	< 0,001
FA	15.123 (9,6)	5.444 (17,2)	< 0,001	11.106 (3,7)	2504 (4,1)	< 0,001	896 (10,8)	263 (15,8)	< 0,001
ERC	6275 (4,0)	2290 (7,2)	< 0,001	4653 (1,5)	925 (1,5)	0,866	357 (4,3)	149 (9,0)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	8304 (5,2)	1932 (6,1)	< 0,001	6563 (2,2)	1119 (1,9)	< 0,001	512 (6,2)	79 (4,8)	0,026
EVP	3750 (2,4)	1714 (5,4)	< 0,001	3.010 (1,0)	617 (1,0)	0,576	204 (2,5)	52 (3,1)	0,113
ICP	3619 (2,3)	418 (1,3)	< 0,001	3843 (1,3)	829 (1,4)	0,047	180 (2,2)	16 (1,0)	0,001
CABG	2153 (1,4)	236 (0,7)	< 0,001	1859 (0,6)	360 (0,6)	0,574	113 (1,4)	12 (0,7)	0,033
Otra enfermedad									
Neumonía	6957 (4,4)	4870 (15,4)	< 0,001	5818 (1,9)	1619 (2,7)	< 0,001	422 (5,1)	316 (19,0)	< 0,001
Demencia	7157 (4,5)	1615 (5,1)	< 0,001	4671 (1,5)	615 (1,0)	< 0,001	430 (5,2)	83 (5,0)	0,761
Cáncer de mama	2509 (1,6)	543 (1,7)	0,093	3532 (1,2)	677 (1,1)	0,308	122 (1,5)	34 (2,0)	0,083
Cáncer de pulmón	2676 (1,7)	1844 (5,8)	< 0,001	2210 (0,7)	399 (0,7)	0,059	133 (1,6)	83 (5,0)	< 0,001
Cáncer de colon	1059 (0,7)	195 (0,6)	0,287	871 (0,3)	129 (0,2)	0,001	57 (0,7)	7 (0,4)	0,217

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).

FA = fibrilación auricular; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI = cardiopatía isquémica; NPI = neumopatía intersticial; ICP = intervención coronaria percutánea; EVP = enfermedad vascular periférica; DMT1 = diabetes mellitus tipo 1; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2.

**TABLA 2 Asociación con ajuste multivariable de las enfermedades cardiovasculares con cada enfermedad respiratoria**

	EPOC		Asma		NPI	
	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p
Hipertensión	1,089 (1,059-1,120)	< 0,001	1,656 (1,614-1,698)	< 0,001	0,950 (0,840-1,075)	0,417
Hiperlipidemia	0,876 (0,837-0,917)	< 0,001	1,053 (1,013-1,094)	0,009	0,929 (0,758-1,138)	0,475
DMT1	0,662 (0,587-0,746)	< 0,001	1,055 (0,976-1,139)	0,176	0,709 (0,415-1,211)	0,209
DMT2	1,034 (0,997-1,073)	0,074	1,295 (1,253-1,339)	< 0,001	1,195 (1,024-1,395)	0,024
CI	1,742 (1,688-1,797)	< 0,001	1,483 (1,435-1,533)	< 0,001	1,571 (1,367-1,805)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	2,167 (2,081-2,255)	< 0,001	1,057 (0,999-1,117)	0,053	2,234 (1,878-2,657)	< 0,001
FA	1,391 (1,339-1,444)	< 0,001	1,016 (0,969-1,066)	0,505	1,100 (0,930-1,302)	0,267
ERC	1,229 (1,164-1,298)	< 0,001	0,828 (0,769-0,892)	< 0,001	1,586 (1,276-1,971)	< 0,001
Cerebrovascular	0,973 (0,921-1,027)	0,316	0,767 (0,718-0,819)	< 0,001	0,606 (0,468-0,784)	< 0,001
EVP	1,849 (1,737-1,969)	< 0,001	0,792 (0,724-0,866)	< 0,001	1,088 (0,781-1,516)	0,617
ICP	0,484 (0,435-0,538)	< 0,001	0,753 (0,696-0,816)	< 0,001	0,418 (0,246-0,708)	0,001
CABG	0,422 (0,366-0,485)	< 0,001	0,597 (0,531-0,672)	< 0,001	0,469 (0,252-0,872)	0,017

IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

Durante el periodo de seguimiento del estudio fallecieron 16.812 pacientes (53,1%) con EPOC, en comparación con 46.873 (29,6%) controles emparejados ( $p < 0,001$ ). En la regresión de Cox multivariable, la CI (HR: 1,03; IC del 95%: 1,01 a 1,05), la IC (HR: 1,65; IC del 95%: 1,61 a 1,68), la FA (HR: 1,08; IC del 95%: 1,06 a 1,10), la enfermedad cerebrovascular (HR: 1,84; IC del 95%: 1,80 a 1,89) y EVP (HR: 1,32; IC del 95%: 1,27 a 1,37) mostraron una asociación independiente con la mortalidad en los pacientes con EPOC (**tabla 3, figura 1**).

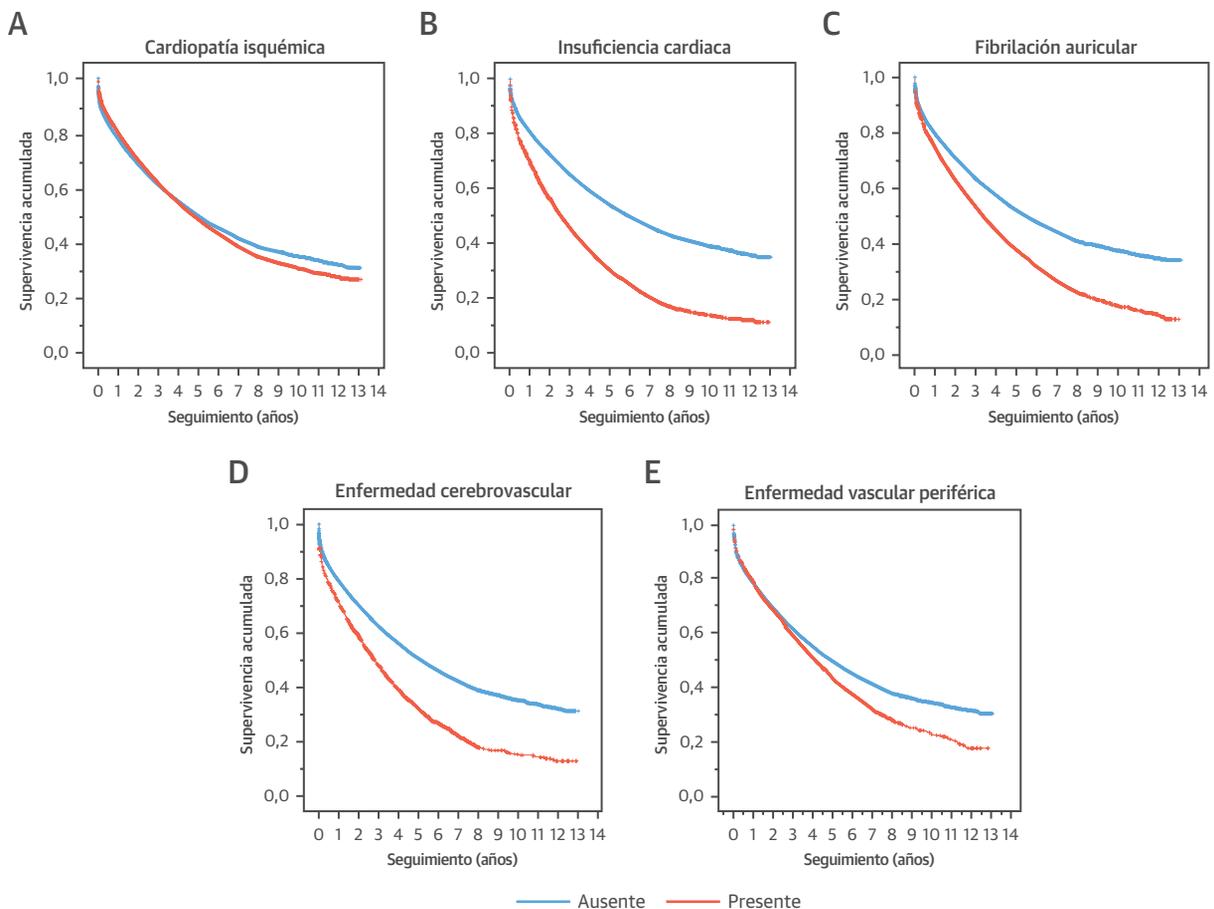
A pesar de la mayor prevalencia de la CI, en los pacientes con EPOC fue menos probable que se realizara una revascularización coronaria, tanto mediante ICP (OR: 0,48; IC del 95%: 0,44 a 0,54) como mediante CABG (OR: 0,42; IC del 95%: 0,36 a 0,49), pero la revascularización coronaria se asoció a una tasa de mortalidad inferior (ICP HR: 0,35; IC del 95%: 0,32 a 0,39; CABG HR: 0,52; IC del 95%: 0,46 a 0,58).

**ASMA** En la situación inicial, la prevalencia sin ajustar de la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes tipo 2, la

**TABLA 3 Modelos de regresión de Cox multivariables de la contribución de las enfermedades cardiovasculares a la mortalidad en los pacientes con cada enfermedad respiratoria**

	EPOC				Asma				NPI			
	N	Muertes	HR (IC del 95%)	Valor de p	N	Muertes	HR (IC del 95%)	Valor de p	N	Muertes	HR (IC del 95%)	Valor de p
Total	31.646	16.812 (53,1)			60.424	6649 (11,0)			1662	1149 (69,1)		
Hipertensión	11.992	5698 (47,5)	0,763 (0,750-0,776)	< 0,001	14.752	2671 (18,1)	0,790 (0,773-0,807)	< 0,001	575	407 (70,8)	0,775 (0,723-0,830)	< 0,001
Hiperlipidemia	3051	972 (31,9)	0,613 (0,592-0,635)	< 0,001	4478	487 (10,9)	0,614 (0,589-0,641)	< 0,001	150	83 (55,3)	0,619 (0,538-0,712)	< 0,001
DMT1	340	192 (56,5)	1,346 (1,265-1,433)	< 0,001	875	197 (22,5)	1,612 (1,510-1,720)	< 0,001	17	10 (58,8)	1,282 (0,969-1,695)	0,082
DMT2	4879	2546 (52,2)	1,132 (1,107-1,157)	< 0,001	5945	1290 (21,7)	1,252 (1,218-1,286)	< 0,001	281	192 (68,3)	1,145 (1,049-1,250)	0,003
CI	9188	5226 (56,9)	1,029 (1,009-1,050)	0,004	7291	1802 (24,7)	1,039 (1,013-1,067)	0,003	452	335 (74,1)	1,098 (1,016-1,187)	0,018
Insuficiencia cardíaca	5449	4219 (77,4)	1,645 (1,608-1,684)	< 0,001	1879	1005 (53,5)	1,808 (1,752-1,866)	< 0,001	295	241 (81,7)	1,588 (1,448-1,742)	< 0,001
FA	5444	3785 (69,5)	1,080 (1,057-1,103)	< 0,001	2504	940 (37,5)	1,070 (1,039-1,103)	< 0,001	263	207 (78,7)	1,053 (0,966-1,148)	0,239
ERC	2290	1632 (71,3)	1,314 (1,277-1,352)	< 0,001	925	445 (48,1)	1,553 (1,494-1,613)	< 0,001	149	114 (76,5)	1,183 (1,053-1,328)	0,005
Cerebrovascular	1932	1445 (74,8)	1,843 (1,796-1,891)	< 0,001	1119	550 (49,2)	2,098 (2,031-2,168)	< 0,001	79	63 (79,7)	1,886 (1,702-2,090)	< 0,001
EVP	1714	1079 (63,0)	1,320 (1,271-1,371)	< 0,001	617	213 (34,5)	1,394 (1,322-1,470)	< 0,001	52	32 (61,5)	1,269 (1,072-1,503)	0,006
ICP	418	52 (12,4)	0,353 (0,317-0,394)	< 0,001	829	54 (6,5)	0,414 (0,367-0,466)	< 0,001	16	5 (31,3)	0,427 (0,276-0,659)	< 0,001
CABG	236	37 (15,7)	0,516 (0,461-0,579)	< 0,001	360	28 (7,8)	0,573 (0,503-0,653)	< 0,001	12	3 (25)	0,425 (0,259-0,700)	0,001

Los valores se indican en forma de n o n (%), salvo que se indique lo contrario.  
HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

**FIGURA 1** Repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad por cualquier causa en la EPOC

Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 31.646 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Noroeste de Inglaterra. Durante el seguimiento de  $5,2 \pm 3,6$  años, fallecieron 16.812 pacientes (53,1%). Se utilizan curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para ilustrar las repercusiones de (A) la cardiopatía isquémica, (B) la insuficiencia cardíaca, (C) la fibrilación auricular, (D) la enfermedad cerebrovascular y (E) la enfermedad vascular periférica en la supervivencia. En el análisis multivariable, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y la enfermedad vascular periférica mostraron una asociación independiente con la mortalidad.

CI, la IC y la FA fue mayor en los pacientes con asma que en los pacientes de control (**tabla 1**). La tasa de neumonía fue también superior.

En un análisis multivariable (**tabla 2**), el asma mostró una asociación independiente con la CI (OR: 1,48; IC del 95%: 1,44 a 1,53). El asma no mostró una asociación independiente con la IC (OR: 1,06; IC del 95%: 1,00 a 1,12) ni con la FA (OR: 1,02; IC del 95%: 0,97 a 1,07) y se asoció a unas tasas inferiores de enfermedad cerebrovascular (OR: 0,77; IC del 95%: 0,72 a 0,82) y de EVP (OR: 0,79; IC del 95%: 0,72 a 0,87).

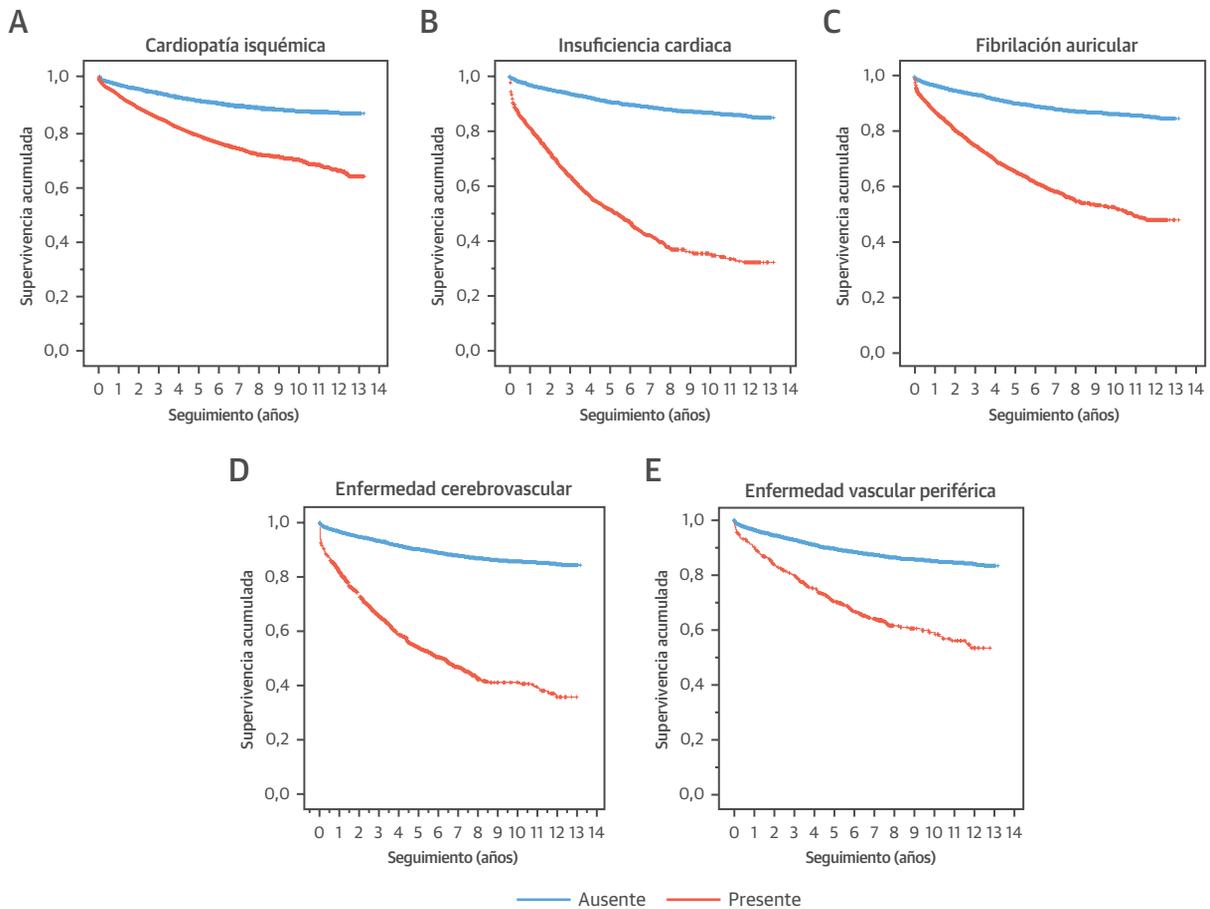
Durante el periodo de seguimiento del estudio fallecieron 6649 pacientes (11,0%) con asma, en comparación con 36.624 (12,1%) controles emparejados ( $p < 0,001$ ). En la regresión de Cox multivariable, la CI (HR: 1,04; IC del 95%: 1,01 a 1,07), la IC (HR: 1,81; IC del

95%: 1,75 a 1,87), la FA (HR: 1,07; IC del 95%: 1,04 a 1,10), la enfermedad cerebrovascular (HR: 2,10; IC del 95%: 2,03 a 2,17) y la EVP (HR: 1,39; IC del 95%: 1,32 a 1,47) mostraron una asociación independiente con la mortalidad en los pacientes con asma (**tabla 3, figura 2**).

A pesar de la mayor prevalencia de la CI, en los pacientes con asma fue menos probable que se realizara una revascularización coronaria, tanto mediante ICP (OR: 0,75; IC del 95%: 0,70 a 0,82) como mediante CABG (OR: 0,60; IC del 95%: 0,53 a 0,67), pero la revascularización coronaria se asoció a una tasa de mortalidad inferior (ICP HR: 0,41; IC del 95%: 0,37 a 0,47; CABG HR: 0,57; IC del 95%: 0,50 a 0,65).

**NEUMOPATÍA INTERSTICIAL** En la situación inicial, la prevalencia sin ajustar de la diabetes tipo 2, la CI, la IC y la FA fue mayor en los pacientes con NPI que en los pa-

**FIGURA 2** Repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad por cualquier causa en el asma



Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 60.424 pacientes con asma fueron ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Noroeste de Inglaterra. Durante el seguimiento de  $5,2 \pm 3,6$  años, fallecieron 6649 pacientes (11,0%). Se utilizan curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para ilustrar las repercusiones de (A) la cardiopatía isquémica, (B) la insuficiencia cardiaca, (C) la fibrilación auricular, (D) la enfermedad cerebrovascular y (E) la enfermedad vascular periférica en la supervivencia. En el análisis multivariable, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca mostraron una asociación independiente con la mortalidad.

cientes de control (tabla 1). Las tasas de neumonía y de cáncer de pulmón fueron también mayores.

En un análisis multivariable (tabla 2), la NPI mostró una asociación independiente con la CI (OR: 1,57; IC: 1,37 a 1,81) y la IC (OR: 2,23; IC del 95%: 1,88 a 2,66). La NPI no mostró una asociación independiente con la FA (OR: 1,10; IC del 95%: 0,93 a 1,30) ni con la EVP (OR: 1,09; IC del 95%: 0,78 a 1,52). La NPI se asoció a unas tasas inferiores de enfermedad cerebrovascular (OR: 0,61; IC del 95%: 0,47 a 0,78).

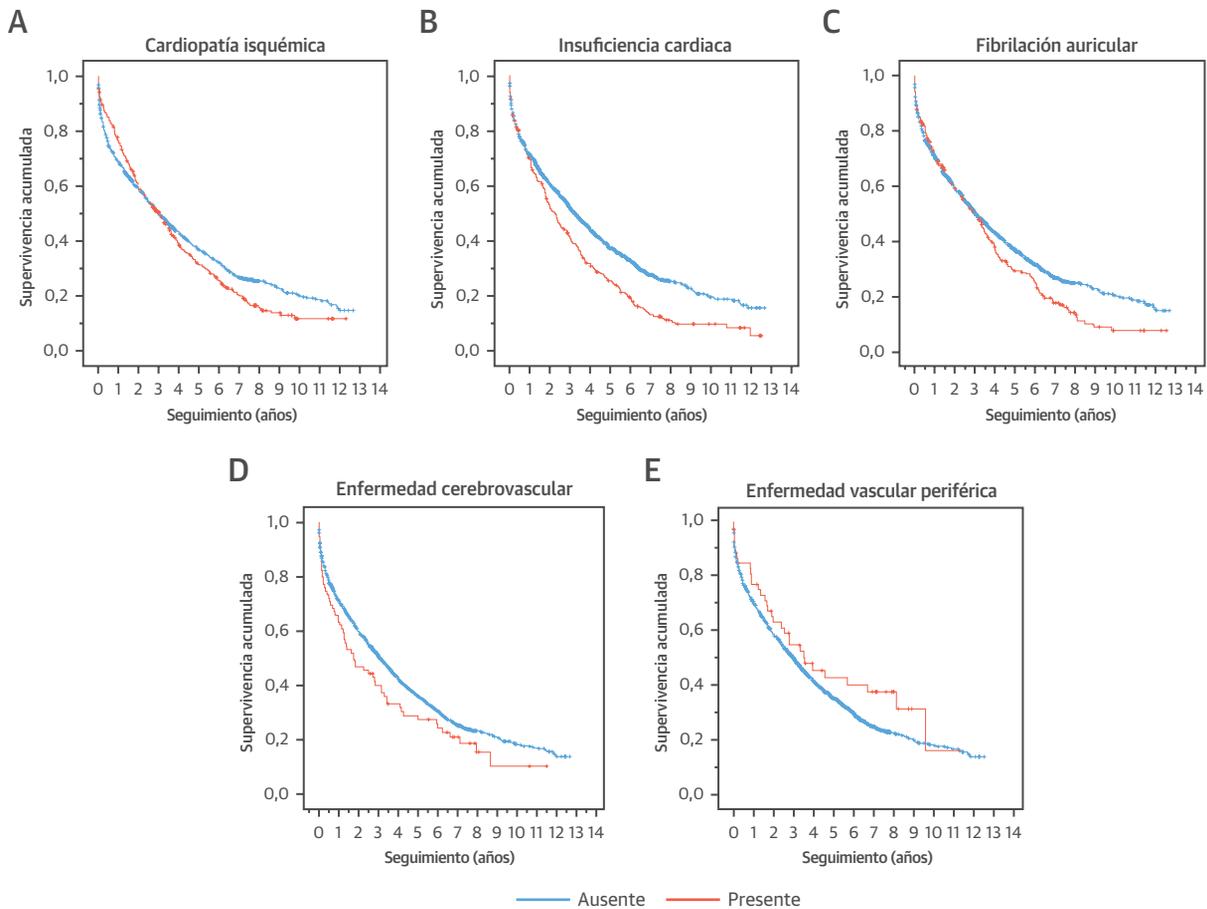
Durante el periodo de seguimiento del estudio fallecieron 1149 pacientes (69,1%) con NPI, en comparación con 2737 (32,9%) controles emparejados ( $p < 0,001$ ). En la regresión de Cox multivariable, la CI (HR: 1,10; IC del 95%: 1,02 a 1,19), la IC (HR: 1,59; IC del 95%: 1,45 a 1,74), la enfermedad cerebrovascular (HR: 1,89; IC del 95%: 1,70 a 2,09) y la EVP (HR: 1,27; IC del 95%: 1,07 a

1,50) mostraron una asociación independiente con la mortalidad en los pacientes con NPI (tabla 3, figura 3).

A pesar de la mayor prevalencia de la CI, en los pacientes con NPI fue menos probable que se realizara una revascularización coronaria, tanto mediante ICP (OR: 0,42; IC del 95%: 0,25 a 0,71) como mediante CABG (OR: 0,47; IC del 95%: 0,25 a 0,87), pero la revascularización coronaria se asoció a una tasa de mortalidad inferior (ICP HR: 0,43; IC del 95%: 0,28 a 0,66; CABG HR: 0,43; IC del 95%: 0,26 a 0,70).

**SOLAPAMIENTO ASMA-EPOC** Los resultados se presentan en el apéndice online y en las tablas online 1 a 3.

**TABAQUISMO** Se registró la presencia de tabaquismo en un 9,2% de los pacientes con EPOC en comparación con el 1,8% de la población de control con EPOC (5,11 veces superior). En los pacientes con asma, el tabaquismo fue del

**FIGURA 3** Repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad por cualquier causa en la NPI

Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 1.662 pacientes con neumoopatía intersticial (NPI) fueron ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Noroeste de Inglaterra. Durante el seguimiento de  $5,2 \pm 3,6$  años, fallecieron 1149 pacientes (69,1%). Se utilizan curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para ilustrar las repercusiones de (A) la cardiopatía isquémica, (B) la insuficiencia cardiaca, (C) la fibrilación auricular, (D) la enfermedad cerebrovascular y (E) la enfermedad vascular periférica en la supervivencia. En el análisis multivariable, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca mostraron una asociación independiente con la mortalidad.

5%, en comparación con el 2,7% en el grupo de control para el asma (1,85 veces superior), y en los pacientes con NPI, el tabaquismo fue del 2,8% en comparación con el 1,5% en el grupo de control para la NPI (1,86 veces superior). En el [apéndice online](#) y en la [tabla 4 online](#) se presentan, con un ajuste multivariable, las asociaciones de las enfermedades cardiovasculares con cada enfermedad respiratoria, incluido un ajuste respecto al tabaquismo.

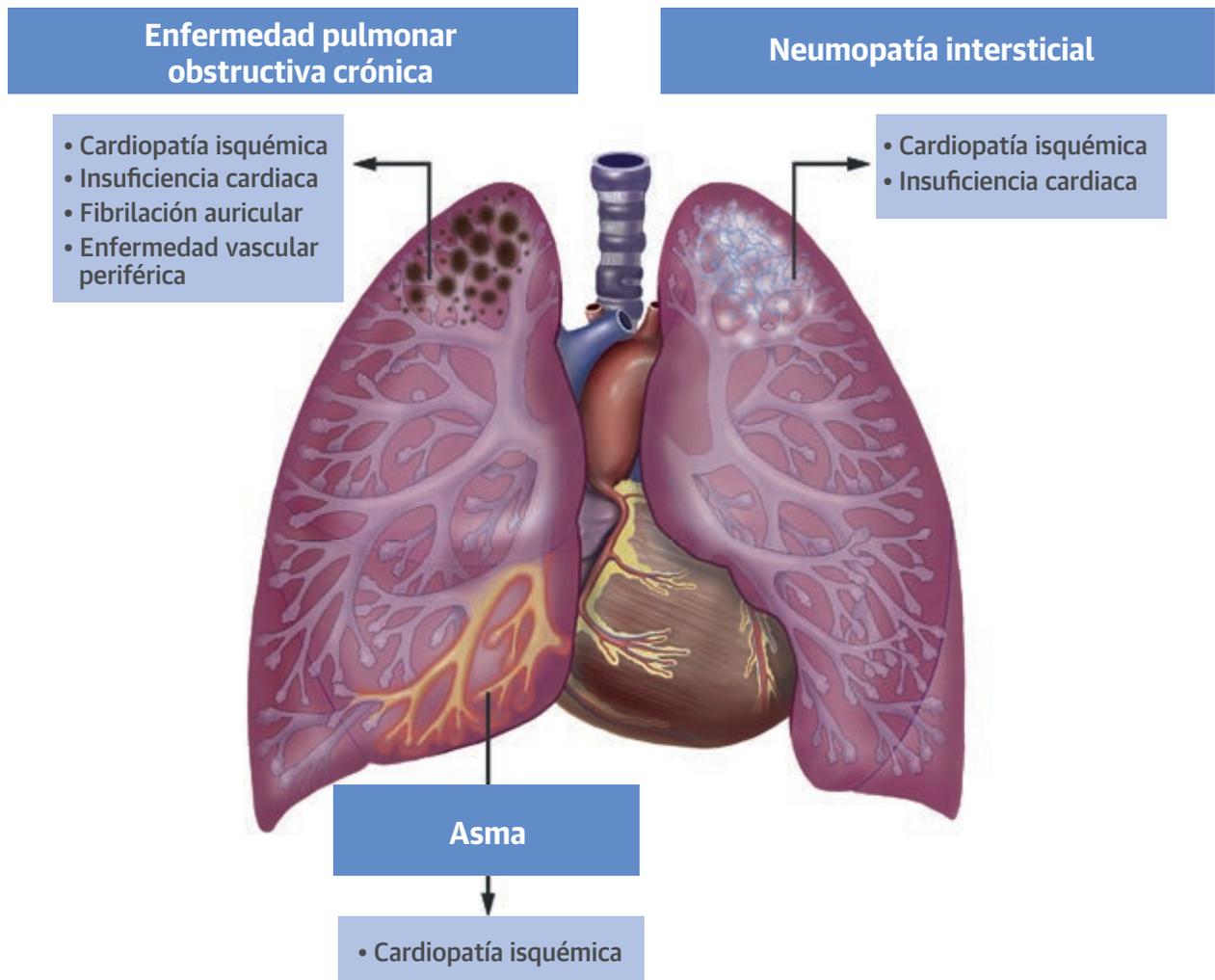
## DISCUSIÓN

En este estudio, observamos que la EPOC, el asma y la NPI muestran una asociación intensa e independiente con las enfermedades cardiovasculares ([ilustración central](#)). Además, las enfermedades cardiovasculares mostraron una asociación independiente y a menudo intensa

con la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con enfermedades pulmonares. A pesar de estas observaciones, la revascularización coronaria era menos probable en los pacientes con EPOC, asma y NPI que en los pacientes sin esos trastornos pulmonares. Los puntos fuertes de este estudio son su diseño prospectivo, el gran tamaño de la muestra, la duración del seguimiento y el hecho de que los datos relativos a la supervivencia o muerte de los pacientes fueran completos. Utilizamos la mortalidad por cualquier causa ya que la notificación de las muertes es con frecuencia inexacta en los trastornos pulmonares (8).

La asociación entre la NPI y la CI observada en nuestro estudio, que es con mucho el más grande en el que se ha investigado esa relación, es coherente con los resultados presentados en otros estudios previos de menor ta-

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Enfermedades cardiovasculares asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y la neumopatía intersticial



Carter, P. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2166-77.

En el análisis multivariable, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y la enfermedad vascular periférica; el asma mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica; y la neumopatía intersticial (NPI) mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca.

maño (9, 10). Es importante señalar que, hasta donde nosotros sabemos, nuestro estudio es el primero en el que se muestra que la NPI se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con NPI. Se han observado tasas de IC sin ajustar superiores en los pacientes con NPI en comparación con los pacientes sin este trastorno (11), pero nuestro estudio es el primero que muestra una asociación independiente entre la NPI y la IC y, además, es también el primero en el que se observa que la IC se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa en la NPI, con un aumento asociado del riesgo de 1,6 veces. Observamos que la NPI no mostraba una asociación inde-

pendiente con la FA, lo cual concuerda también con lo indicado por un estudio anterior más pequeño publicado por Hubbard *et al.* (10), y determinamos también por primera vez que la FA no tenía una contribución significativa en la mortalidad en los pacientes con NPI. En el primer estudio que se ha realizado para investigar la relación entre la NPI y la EVP, observamos que la NPI no se asociaba a la EVP.

La asociación entre el asma y la CI observada en nuestro estudio es coherente con lo indicado por metanálisis recientes (12, 13). Sin embargo, nuestro estudio es el primero que pone de manifiesto que la CI se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa en

los pacientes con asma, a pesar de que esta asociación fuera relativamente pequeña. A diferencia de lo observado en el estudio de Iribarren *et al.* (14), nosotros no encontramos una asociación independiente entre el asma y la IC, si bien la tasa de IC en nuestras cohortes de asma y de controles del asma fue 3,3 veces mayor que la del estudio de Iribarren *et al.* (14). Sí observamos, en cambio, que la IC comportaba un elevado aumento del riesgo de muerte. La relación entre el asma y la enfermedad cerebrovascular ha sido poco uniforme en los estudios previos, y nosotros observamos que los pacientes con asma tenían unas tasas de enfermedad cerebrovascular inferiores a las de los pacientes no asmáticos, tras un ajuste multivariable (14, 15). Nuestro estudio es, con mucho, el más grande en el que se ha investigado la relación entre el asma y la EVP y entre el asma y la FA, así como el primero en el que se ha investigado su contribución a la mortalidad, y los resultados indican que el asma no se asocia de manera independiente con ninguno de los dos trastornos, pero que ambos tienen una contribución significativa en la mortalidad por cualquier causa.

La prevalencia sin ajustar y el riesgo ajustado de CI y de IC en los pacientes con EPOC de nuestro estudio es coherente con lo indicado en una reciente revisión sistemática (16). La cantidad de datos existentes es sustancialmente inferior por lo que respecta a la relación entre la EPOC y la EVP y entre la EPOC y la FA, pero las asociaciones independientes tanto con la EVP como con la FA observadas en nuestro estudio concuerdan con las observaciones de estudios anteriores más pequeños (17, 18). Se ha observado una relación variable entre la EPOC y la enfermedad cerebrovascular en los diversos estudios publicados, y nosotros no encontramos una asociación independiente (17, 19, 20).

Nuestros resultados por lo que respecta a la repercusión de la CI y la IC en la mortalidad de los pacientes con EPOC son coherentes con los de Sidney *et al.* (21), que observaron que el infarto de miocardio y la IC mostraban una asociación independiente con la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con EPOC, aunque Sidney *et al.* no aplicaron un ajuste respecto a otras causas de muerte, y en nuestro estudio el seguimiento fue considerablemente más prolongado. Nuestro estudio es el primero en el que se ha investigado la repercusión de la FA y la EVP en la mortalidad por cualquier causa en la EPOC, y hemos observado que la FA y la EVP se asocian a un riesgo de muerte 1,1 y 1,3 veces superior, respectivamente.

La prevalencia descrita del tabaquismo en la población adulta del Reino Unido es del 17,2% (22). Así pues, aunque pudimos identificar diferencias en el consumo de tabaco en los pacientes con EPOC, asma y NPI en comparación con sus respectivos grupos de control, hubo una infravaloración sustancial del tabaquismo, cuya razón se describe en el apartado de métodos. En datos recientes

del Reino Unido se ha observado que el 89,4% de los pacientes con EPOC tienen un consumo actual o antecedentes previos de consumo de tabaco, lo cual es 5,2 veces superior a la cifra de prevalencia en la población (23). Esto es muy similar a la diferencia de tabaquismo (5,1 veces superior) entre el grupo de EPOC y el grupo de control para la EPOC de nuestro estudio. Se observan resultados similares en los grupos de asma y de NPI. En consecuencia, la infranotificación del tabaquismo en nuestro estudio parece ser uniforme en toda la población del estudio y no un hecho específico de una determinada enfermedad. No obstante, las asociaciones observadas entre las enfermedades pulmonares y las enfermedades cardiovasculares persistieron tras el ajuste respecto al tabaquismo.

El riesgo y la repercusión de la IC en la enfermedad pulmonar fueron especialmente altos y son independientes del aumento del riesgo de CI. La inflamación del miocardio aparecida como parte de la inflamación sistémica, con posterior fibrosis miocárdica intersticial, que conduce a su vez a una disfunción mecánica, eléctrica y vasomotora del miocardio, constituye una hipótesis fisiopatológica ampliamente aceptada (24). Los biomarcadores inflamatorios circulantes muestran una asociación intensa con la IC en la EPOC (25). Se observa una lesión miocárdica (nivel de troponina elevado) en la EPOC estable crónica, y su magnitud viene dada por la inflamación inmunitaria (26); y los biomarcadores inflamatorios muestran una asociación independiente con los niveles de péptido natriurético (27). López-Sánchez *et al.* (28) observaron que los pacientes con EPOC y disfunción ventricular izquierda diastólica tenían unos niveles de biomarcadores circulantes de la inflamación y la fibrosis significativamente superiores a los de los pacientes con EPOC que no presentaban disfunción diastólica; y los biomarcadores de remodelado del colágeno se asocian a un aumento de la mortalidad (29). Tiene interés señalar que el tratamiento antiinflamatorio dirigido puede reducir los eventos cardiovasculares y la incidencia de cáncer de pulmón (30). Sin embargo, la relación entre la enfermedad pulmonar, la inflamación y la IC es poco uniforme, y se han propuesto mecanismos extrínsecos al miocardio, como la reducción de la precarga ventricular izquierda secundaria a la disfunción pulmonar, el aumento de la poscarga a causa de la rigidez arterial y la disfunción del sistema autónomo (27, 31). Concretamente, las agudizaciones de la EPOC se asocian a un aumento de la rigidez arterial, y las agudizaciones frecuentes se asocian a una elevación crónica de la rigidez arterial, posiblemente a través de una pérdida de tejido conjuntivo elástico (27).

El papel de la inflamación en la NPI es menos claro. No obstante, tras la lesión inicial, muchos de los mecanismos fibróticos moleculares (por ejemplo, factor de crecimiento transformador  $\beta$ , angiotensina II, endotelina-1, cinasa

de regulación extracelular 1/2 y metaloproteinasas de matriz) y celulares (proliferación y transdiferenciación de los fibroblastos, secreción de colágeno) son comunes para el tejido pulmonar y para el miocárdico (32). En la NPI se observa una disfunción diastólica y es posible que la fibrosis miocárdica contribuya a explicar la asociación entre la NPI y la IC, aunque esto es algo que requerirá una mayor investigación (33). La naturaleza de la IC asociada a la enfermedad pulmonar (es decir, con fracción de eyección reducida o conservada) continúa sin estar bien caracterizada.

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la relación entre la enfermedad pulmonar y la CI. En el proceso patológico de la EPOC se observa de manera temprana una aterosclerosis subclínica, y ello se asocia a los marcadores de la inflamación sistémica en sangre circulante (34). Se observa un deterioro de la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio en los pacientes con EPOC sin enfermedad cardiovascular, y su gravedad está relacionada con la inflamación sistémica (35). Vijayakumar *et al.* (36) demostraron un aumento de la inflamación arterial en los pacientes con asma mediante el empleo de la tomografía de emisión de positrones con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa, que continuó siendo significativo tras un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, y que estaba relacionado con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo. El fibrinógeno plasmático presenta una elevación crónica en la EPOC y aumenta aún más durante las agudizaciones; el asma se asocia a una activación plaquetaria; y en la NPI se observa una inhibición de la fibrinólisis y una activación de la cascada de la coagulación (37). No obstante, el diseño y el tamaño de nuestro estudio permiten investigar de manera simultánea la relación entre una enfermedad pulmonar y otras enfermedades vasculares (periféricas y cerebrales), y ello ha puesto de manifiesto que, aunque hay una asociación uniforme entre los trastornos pulmonares estudiados y la CI, la asociación con otras enfermedades vasculares es poco uniforme o inexistente. Esto sugiere que si hay un proceso sistémico subyacente, puede existir un efecto diferente en función de la ubicación del trastorno vascular.

A pesar de la asociación con la CI y de su repercusión en la evolución clínica, los pacientes con las enfermedades pulmonares estudiadas tenían una menor probabilidad de ser tratados con una revascularización coronaria que los pacientes sin enfermedad pulmonar. Generalmente, los pacientes con un trastorno pulmonar están infrarrepresentados en los ensayos, y es posible que las guías se consideren menos válidas en este grupo (38). La elevación de las troponinas puede atribuirse a una disminución del aporte de oxígeno (infarto de miocardio de tipo 2) más que a un proceso patológico que afecta a las arterias coronarias (tipo 1), si bien con un riesgo asociado similar. Los

pacientes con EPOC tienen una mortalidad intrahospitalaria superior y unas tasas más elevadas de eventos adversos cardiacos tras la ICP, y presentan tasas superiores de infecciones pulmonares posoperatorias y una mayor duración de la hospitalización tras la CABG, en comparación con los pacientes sin EPOC (39). Tal vez como reflejo de estos datos, en nuestro estudio, los pacientes a los que se practicó una revascularización fueron en general de menor edad y tuvieron menos comorbilidades ([apéndice online, tabla 5 online](#)). Aunque la puntuación SYNTAX II generalmente es favorable a la ICP más que a la CABG en los pacientes con EPOC, nosotros observamos unas tasas igualmente bajas de ambos tratamientos (40).

Ha habido un largo debate acerca de la seguridad de los fármacos agonistas beta en especial los de acción prolongada en el asma (41), y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos añadió en 2006 un recuadro negro de advertencia en estos medicamentos. La *Food and Drug Administration* exigió la realización de estudios de farmacovigilancia poscomercialización para evaluar este riesgo, y tras la obtención de los resultados de 4 estudios con un total de 41.297 pacientes, en diciembre de 2017 se retiró el recuadro negro de advertencia (42). En la EPOC ha habido también cierta preocupación respecto al uso del tratamiento inhalatorio de agonistas beta de acción prolongada y de anticolinérgicos de acción prolongada. La preocupación relativa a los agonistas beta se terminó con el ensayo SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity*) (43, 44), y el ensayo TIOSPIR (*TIOtropium Safety and Performance In Respimat*) no pudo reproducir el riesgo de muerte cardiovascular (45) sugerido por un metanálisis previo (46).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO** El estudio tiene la limitación de un diseño de cohorte observacional. Puede haber factores de confusión residuales, en especial el de la infranotificación del tabaquismo, como se ha comentado, aunque se realizó un ajuste multivariable que incluyó el consumo de tabaco. Los diagnósticos cardiovasculares y respiratorios se basan en la codificación de la enfermedad realizada en cada uno de los hospitales incluidos, si bien esos datos se determinan mediante los diagnósticos realizados por los médicos encargados del tratamiento y son los utilizados por los hospitales y por el NHS para fines operativos (por ejemplo, reembolso y evaluación del rendimiento). Nuestros datos se limitan a pacientes hospitalizados, mientras que la mayor parte de las agudizaciones de la EPOC y el asma se tratan en un ámbito ambulatorio; así pues, es probable que nuestros resultados se deban más a pacientes con una enfermedad pulmonar más avanzada. No se dispuso de datos relativos al tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y de abandono del tabaco, ni de tipo de IC (es decir, con fracción de eyección conservada o reducida).

## CONCLUSIONES

En un estudio de cohorte grande, observamos que la EPOC, el asma y la NPI mostraban una asociación independiente con las enfermedades cardiovasculares y que estas se asociaban de modo independiente a la mortalidad por cualquier causa en estos trastornos pulmonares. A pesar de estas observaciones, la revascularización coronaria era menos probable en los pacientes con EPOC, asma y NPI que en los pacientes sin esos trastornos pulmonares.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Christopher A. Miller, Division of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PL, Reino Unido. Correo electrónico: Christopher.Miller@manchester.ac.uk. Twitter: @OfficialUoM, @DLBHATTMD.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

**BASADA EN SISTEMAS:** En los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC, la neumopatía intersticial y el asma, la enfermedad cardiovascular concomitante se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa. Aún así, los pacientes con una enfermedad pulmonar tienen una menor probabilidad de ser tratados con una revascularización coronaria.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios nuevos estudios para establecer los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la relación entre la enfermedad respiratoria y la enfermedad cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD. *COPD* 2010;7:5-10.
- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. *Chest* 2005;127:1952-9.
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of non-cardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 998-1005.
- Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015;101:1103-10.
- Potluri R, Baig M, Mavi JS, et al. The role of angioplasty in patients with acute coronary syndrome and previous coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol* 2014;176:760-3.
- Uppal H, Chandran S, Potluri R. Risk factors for mortality in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:873-81.
- Carter P, Reynolds J, Carter A, et al. The impact of psychiatric comorbidities on the length of hospital stay in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2016;207:292-6.
- Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
- Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
- Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1257-61.
- Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Economic* 2012;15:829-35.
- Liu H, Fu Y, Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:689-95.
- Wang L, Gao S, Yu M, Sheng Z, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: a meta analysis of 11 trials. *PLoS One* 2017;12: e0179335.
- Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure. *Am J Epidemiol* 2012;176:1014-24.
- Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 2015;35:1520-5.
- Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD. *Chest* 2013; 144:1163-78.
- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *COPD* 2009;4:337-49.
- Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD. *PLoS One* 2013;8:e63285.
- Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke. *Thorax* 2010;65:956-62.
- Allen NB, Holford TR, Bracken MB, et al. Geographic variation in one-year recurrent ischemic stroke rates for elderly Medicare beneficiaries in the USA. *Neuroepidemiology* 2010;34: 123-9.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality. *Chest* 2005;128:2068-75.
- Office for National Statistics. Adult Smoking Habits in the UK: 2015. March 2017. Available at: <http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/bulletins/adultsmokinghabitsin-great-britain/2015>. Accessed June 1, 2018.
- Josephs L, Culliford D, Johnson M, Thomas M. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. *Eur Respir J* 2017;49:1602114.
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
- Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 982-8.
- Neukamm AM, Hoiseith AD, Hagve TA, Soyseth V, Omland T. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. *Heart* 2013;99:382-7.
- Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091-9.
- Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction. *Clin Respir J* 2017;11:859-66.
- Sand JM, Leeming DJ, Byrjalsen I, et al. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD. *Respir Res* 2016;17:125.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis. *Lancet* 2017;390:1833-42.
- Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD study. *Chest* 2013;144:1143-51.

32. Murtha LA, Schuliga MJ, Mabotuwana NS, et al. The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis. *Front Physiol* 2017;8:777.
33. Papadopoulos CE, Pitsiou G, Karamitsos TD, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31:701-6.
34. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Air-flow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:35-40.
35. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 1211-8.
36. Vijayakumar J, Subramanian S, Singh P, et al. Arterial inflammation in bronchial asthma. *J Nucl Cardiol* 2013;20:385-95.
37. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-5.
38. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292: 2096-104.
39. Bundhun PK, Gupta C, Xu GM. Major adverse cardiac events and mortality in chronic obstructive pulmonary disease following percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:191.
40. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients. *Lancet* 2013;381: 639-50.
41. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144:904-12.
42. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Review Finds No Significant Increase in Risk of Serious Asthma Outcomes With Long-Acting Beta Agonists (LABAs) Used in Combination With Inhaled Corticosteroids (ICS). Updated December 20, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm>. Accessed October 4, 2018.
43. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart* 2017;103:1536-42.
44. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT). *Lancet* 2016;387:1817-26.
45. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
46. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2011;342:d3215.

---

**PALABRAS CLAVE** asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar intersticial, cardiopatía isquémica

---

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

## COMENTARIO EDITORIAL

## Afectación cardiovascular en las enfermedades respiratorias: más allá del Cor Pulmonale

Josep Guindo Soldevila, MD, FESC, Antoni Martínez Rubio, MD, PhD, FESC, FACC

Las enfermedades cardiovasculares y respiratorias frecuentemente coexisten en un mismo paciente, no solo porque comparten similares factores de riesgo (p.e. tabaquismo), sino también porque están estrechamente relacionadas a través de la circulación pulmonar y reciben directamente las consecuencias de su disfunción: la insuficiencia cardíaca es frecuente causa de insuficiencia respiratoria y la insuficiencia respiratoria es frecuente causa de insuficiencia cardíaca.

Hasta la fecha conocíamos relativamente bien la afectación cardíaca de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la hipertensión pulmonar primaria, pero existen muy pocos estudios respecto a otras enfermedades respiratorias (1-5).

En este número de JACC, Carter et al (6) presentan los resultados de un estudio cohorte de pacientes ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Reino Unido por enfermedades respiratorias durante un periodo de 13 años (1 de Enero de 2000 – 31 de marzo de 2013) en el que, de forma retrospectiva, analizaron la asociación entre EPOC, asma y enfermedad pulmonar intersticial con las enfermedades cardiovasculares y su correlación con la mortalidad.

Para ello incluyeron 31.646 pacientes con EPOC, 60.424 pacientes con asma y 1.662 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial que fueron seguidos durante  $5,2 \pm 3,6$  años. Los resultados más destacados de este estudio han sido:

a) Los pacientes con EPOC presentan una mayor prevalencia de neumonía, cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares. En el estudio multivariado se observó un significativo aumento de cardiopatía isquémica (OR 1,74), insuficiencia cardíaca (OR 2,17), fibrilación auricular (OR 1,39) y enfermedad vascular periférica (OR 1,85). Durante el seguimiento de 5 años falleció el 53,1% de los pacientes EPOC en comparación con el 29,6% de los pacientes del grupo control

( $p < 0,001$ ). El estudio multivariado demostró una asociación estadísticamente significativa entre cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica y la mortalidad. Paradójicamente, a pesar de la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y del hecho que la revascularización coronaria se asoció a una menor mortalidad, los pacientes EPOC fueron tratados con mucha menor frecuencia con cirugía de bypass (OR 0,42) e ICP (OR 0,48).

- b) En los pacientes con asma el estudio multivariado únicamente demostró una asociación significativa con cardiopatía isquémica (OR 1,48). Durante el seguimiento fallecieron el 11,0% de los pacientes con asma y el 12,1% de los pacientes del grupo control ( $p < 0,001$ ). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica y la mortalidad. Al igual que en el grupo EPOC a pesar de la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y del hecho que la revascularización coronaria se asoció a una menor mortalidad, los pacientes EPOC fueron tratados con menor frecuencia con cirugía de bypass (OR 0,60) e ICP (OR 0,75).
- c) Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial presentaron una asociación estadísticamente significativa con cardiopatía isquémica (OR 1,57) e insuficiencia cardíaca (OR 2,23). La mortalidad de este grupo fue la más elevada (69,1%) y significativamente superior al grupo control (69,1% vs 32,9%,  $p < 0,001$ ) y los factores asociados a una mayor mortalidad fueron la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Al igual que en los otros dos grupos, los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial fueron revascularizados con menor frecuencia a pesar de que esta se asoció a una menor mortalidad.

Los autores del estudio concluyen que las enfermedades respiratorias (EPOC, asma y enfermedad intersticial) se asocian a enfermedad cardiovascular (particularmente cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca) y que esta asociación comporta un significativo aumento de la mortalidad.

A pesar de las inherentes limitaciones de cualquier estudio retrospectivo, el estudio de Carter et al (6) tiene un indudable interés clínico tanto por la amplísima muestra incluida y el hecho de ser el primero que investiga de forma exhaustiva la relación entre la enfermedades cardiovasculares y el asma o la enfermedad intersticial pulmonar, demostrando su asociación con la cardiopatía isquémica y el aumento de mortalidad por cualquier causa.

Desde un punto de vista práctico es de gran importancia la constatación de que los pacientes con enfermeda-

des respiratorias que presentan cardiopatía isquémica son inadecuadamente tratados. No solo reciben menos cirugía de bypass (en cierta medida debido al aumento de complicaciones postoperatorias inmediatas), sino que con frecuencia tampoco se les ofrece la posibilidad de revascularización coronaria percutánea, lo cual es bastante más difícil de justificar. Aunque es evidente que los pacientes con enfermedades respiratorias presentan mayor número de comorbilidades y complicaciones durante la revascularización coronaria tanto quirúrgica como percutánea (7-16), el estudio de Carter et al (6) pone claramente en evidencia que tanto la cirugía de bypass como la angioplastia coronaria se asocian a una reducción de la mortalidad de más del 50%, lo cual debería hacernos replantear muy seriamente nuestra actitud ante los pacientes con enfermedades respiratorias que presentan cardiopatía isquémica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD. *COPD* 2010;7:5-10.
2. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. *Chest* 2005;127:1952-9.
3. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of non-cardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 998-1005.
4. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015;101:1103-10.
5. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG, Muscoli S, Rogliani P, Romeo F. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary disease: COPDCoRi, a simple and effective algorithm for predicting the risk of coronary artery disease in COPD patients. *Respir Med* 2015;109:1019-25.
6. Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2166-77.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40:87-165.
8. SEC Working Group for the 2018 ESC/EACTS Guidelines for Myocardial Revascularization, Expert Reviewers for the 2018 ESC/EACTS Guidelines Committee. Comments on the 2018 ESC/EACTS Guidelines for Myocardial Revascularization. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:16-20.
9. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-41.
10. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3:631.
11. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106:305.
12. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65:956.
13. Enriquez JR, de Lemos JA, Parikh SV, et al. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013; 165:43.
14. Konecny T, Somers K, Orban M, et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010; 138:621.
15. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest* 2011; 140:604.
16. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest* 2013; 144:750.