

Circulation

MARCO DE REFERENCIA

Perspectiva

El edema miocárdico proporciona un vínculo entre la hipertensión arterial pulmonar y el derrame pericárdico

Randolph H. Stewart ... Glen A. Laine

1

EDITORIAL

Ablación de fibrilación auricular: con el objetivo de mejorar la cantidad y la calidad de vida

Jason G. Andrade y Laurent Macle

4

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Asociación entre la edad y los resultados de la ablación por catéter frente a la terapia médica para la fibrilación auricular: resultados del ensayo CABANA

Tristram D. Bahanson ... Douglas L. Packer

7

Guía *Life's Simple 7* de la American Heart Association: recomendaciones de estilo de vida, riesgo poligénico y riesgo de cardiopatía coronaria durante toda la vida

Natalie R. Hasbani ... Paul S. de Vries

17

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

***Circulation*: Arritmia y electrofisiología
Primera experiencia en humanos y resultados de procedimientos agudos mediante el uso de un sistema nuevo de ablación de campo pulsado:
El ensayo preliminar PULSED AF**

Atul Verma ... Bradley Wilsmore

30

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

***Circulation*: Imaginología cardiovascular
Función de la ecocardiografía para la evaluación de la remodelación cardíaca en la transposición congénitamente corregida de las grandes arterias**

Alexander C. Egbe, William R. Miranda y Heidi M. Connolly

31

***Circulation*: Intervenciones cardiovasculares
¿La posdilatación de rutina durante la implantación de endoprótesis guiada por angiografía es tan buena como la guía por ecografía intravascular?: un análisis con los datos de IVUS-XPL y ULTIMATE**

Yong-Joon Lee ... Myeong-Ki Hong

32

***Circulation*: Resultados y calidad cardiovascular
Asociación del estado de ampliación de Medicaid a los trastornos hipertensivos del embarazo en un primer parto de un recién nacido con vida**

Ian K. Everitt ... Sadiya S. Khan

33

***Circulation*: Insuficiencia cardíaca
Determinantes sociales de la salud y reingresos a 30 días en adultos hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el estudio REGARDS**

Madelaine R. Sterling ... Parag Goyal

34

CASOS Y TRAZADOS

Desafío de ECG

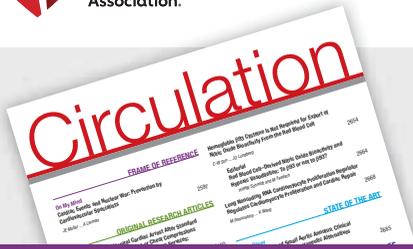
Morfología curiosa del ECG de un dispositivo cardíaco: ¿una nueva normalidad?

Caroline E. Murphy, Kyle D. Bartol y John G. Symons

35



American
Heart
Association.



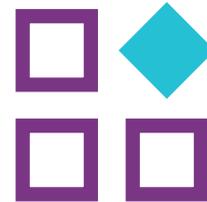
Heart Disease & Stroke Statistics 2022 Update

Free Access to the Newest and Nationally Representative US and Global Data



121.5 million, or 47%
of US adults are estimated to have hypertension.

(based on 2015-2018 data)



On average,
1 in 4 adults

in the United States reported achieving adequate leisure-time aerobic and muscle-strengthening activities to meet the physical activity guidelines.

(based on 2018 data)



1 in 7
male adults
in the United States
are current smokers.

(based on 2019 data)



1 in 8
female adults
in the United States
are current smokers.

(based on 2019 data)



1 in 5
high school students
in the United States used
e-cigarettes in the past 30 days.

(based on 2020 data)



Less than 10% of US adults met the guidelines for whole grain, whole fruit, and nonstarchy vegetable consumption each day in 2017-2018.



Each **1000-steps-per-day** increase in activity is associated with a **10% lower risk** of having MetS in US men.

Access the full report at: AHAjournals.org/StatUpdate

Circulation

Editor-in-Chief

Joseph A. Hill

Executive Editor

James A. de Lemos

Deputy Editor

Darren K. McGuire

Senior Associate Editors

Sana M. Al-Khatib
Victoria Delgado
Philippe Gabriel Steg

Associate Editors

Joshua A. Beckman, *Nashville*
Jarett D. Berry, *Dallas*
Emmanouil S. Brilakis, *Minneapolis*
Mercedes R. Carnethon, *Chicago*
Kelly Chin, *Dallas*
Sandeep R. Das, *Dallas*
Deborah B. Diercks, *Dallas*
Thomas Eschenhagen, *Hamburg*
Brendan M. Everett, *Boston*
Justin Ezekowitz, *Edmonton*
Shinya Goto, *Kanagawa*
Gerald Greil, *Dallas*
Justin Grodin, *Dallas*
Graeme J. Hankey, *Perth*
W. Gregory Hundley, *Richmond*
Iris Z. Jaffe, *Boston*
Stefan James, *Uppsala*
Amit Khera, *Dallas*
Dharam Kumbhani, *Dallas*
Carolyn S.P. Lam, *Singapore*
Sergio Lavandero, *Santiago*
Mark S. Link, *Dallas*
Charles J. Lowenstein, *Baltimore*
Chang-Sheng Ma, *Beijing*
Nicholas L. Mills, *Edinburgh*
Ntobeko Ntusi, *Cape Town*
Torbjørn Omland, *Oslo*
Peipei Ping, *Los Angeles*
Wendy S. Post, *Baltimore*
Anand Rohatgi, *Dallas*
Marc Ruel, *Ottawa*
Hesham A. Sadek, *Dallas*
Naveed A. Sattar, *Glasgow*
Svati H. Shah, *Durham*
Sami Viskin, *Tel Aviv*
Wanpen Vongpatanasin, *Dallas*
Karol E. Watson, *Los Angeles*

Content Editors

Bridging Disciplines

Ian J. Neeland
Satyam Sarma
Vlad Zaha

Cardiology News

Parag Joshi
Tracy Hampton
Bridget Kuehn

Cardiovascular Surgery

Michael Fischbein
Marc Ruel

Case Series

Justin Grodin

CME

Monika Sanghavi
Jennifer Thibodeau

ECGs

José A. Joglar

Global Rounds

Paul Armstrong

Pathology

Jeffrey E. Saffitz

Pathways to Discovery

Maryjane Farr

Social Media

Vanessa Blumer
Pishoy Gouda
Xiaoming Jia
Peder Langeland Myhre
Sonia Shah

Senior Guest Editors

Vera Bittner
Gianluigi Condorelli
Frans Van de Werf

Senior Advisory Editors

François M. Abboud
Paul Armstrong
Eugene Braunwald
Bernard J. Gersh
Helen H. Hobbs
Eric N. Olson
Milton Packer

Statistical Editors

Colby Ayers
Stacia DeSantis
Sue Duval
Julia Kozlitina
Chao Xing

Ventricular Phenotyping Editors

Gabriele Giacomo Schiattarella
Dan Tong

Digital Strategies

Amit Khera

Podcasts

Carolyn S.P. Lam
W. Gregory Hundley



American
Heart
Association.

Circulation

Editorial Board

David Aguilar	Jeptha P. Curtis	Marc Humbert	Ehtisham Mahmud	John J. Ryan
Christine M. Albert	Mary Cushman	Ahamed H. Idris	Craig R. Malloy	Samir Saba
Michelle A. Albert	Christopher deFilippi	Erik Ingelsson	Pradeep P.A. Mammen	Jeffrey L. Saver
John H. Alexander	Rajat Deo	Joachim H. Ix	Douglas L. Mann	Renate B. Schnabel
Karen P. Alexander	Geneviève Derumeaux	Allan S. Jaffe	Barry J. Maron	Jay W. Schneider
Fernando Alfonso	Marcelo F. Di Carli	Pierre Jais	James Martin	P. Christian Schulze
Amit Amin	Stefanie Dimmeler	Jan Janoušek	Nikolaus Marx	Peter J. Schwartz
Sonia S. Anand	Xin Du	Edward C. Jauch	Manuel Mayr	Benjamin M. Scirica
Cheryl A.M. Anderson	Marc R. Dweck	Anders Jeppsson	James M. McCabe	Stephen L. Seliger
Mark E. Anderson	Philip Eaton	Nils P. Johnson	John J.V. McMurray	Frank Sellke
Dominick J. Angiolillo	Kenneth A. Ellenbogen	Lena Jonasson	Elizabeth M. McNally	Ajay M. Shah
Elliott M. Antman	Raimund A. Erbel	Karen E. Joynt Maddox	Roxana Mehran	Prediman K. Shah
Stephen L. Archer	David Erlinge	Daniel P. Judge	Erin D. Michos	Philip W. Shaul
Paul W. Armstrong	N.A. Mark Estes III	Jonathan Kalman	Ana Olga Mocumbi	Leslee J. Shaw
Herbert D. Aronow	Michael Ezekowitz	David A. Kass	Gilles Montalescot	Michael G. Shlipak
Aaron L. Baggish	James C. Fang	Padma Kaul	James C. Moon	Tabassome Simon
C. Noel Bairey Merz	William F. Fearon	Sanjay Kaul	David A. Morrow	Karin Sipido
George L. Bakris	Gemma A. Figtree	Sanjiv Kaul	Javid J. Moslehi	Peter Smith
Christie M. Ballantyne	Rodolphe Fischmeister	Morton J. Kern	Elizabeth Murphy	Randall C. Starling
Subhash Banerjee	Charles Fraser	Richard N. Kitsis	Vijay Nambi	Aijun Sun
Sripal Bangalore	Norbert Frey	Bjorn C. Knollmann	Chiadi E. Ndumele	Luke Szweda
Eric R. Bates	Keiichi Fukuda	Michel Komajda	Khurram Nasir	Jean-François Tanguay
Jeroen J. Bax	Daniel J. Garry	Issei Komuro	Jane W. Newburger	Ling Tao
Emelia J. Benjamin	Michael A. Gatzoulis	Marvin A. Konstam	Graham Nichol	John R. Teerlink
Ivor J. Benjamin	Bernard J. Gersh	Ran Kornowski	Vuyisile Nkomo	Rong Tian
Jeffrey S. Berger	Edward P. Gerstenfeld	Mikhail Kosiborod	Alan Nugent	Jolanda van der Velden
M. Angelyn Bethel	Samuel S. Gidding	Christopher M. Kramer	Patrick O'Gara	Jennifer E. Van Eyk
Deepak L. Bhatt	Jay Giri	Harlan M. Krumholz	Brian O'Rourke	Sebodh Verma
Roger S. Blumenthal	Robert P. Giugliano	Fred Kusumoto	Richard L. Page	Salim S. Virani
Christoph Bode	Thomas G. Gleason	Bonnie Ky	Anushka Patel	Renu Virmani
Erin A. Bohula	Zachary D. Goldberger	Susan G. Lakoski	Chetan B. Patel	Thomas M. Vondriska
Marc P. Bonaca	Nora Goldschlager	Irene M. Lang	Vlado Perkovic	Anton Vonk Noordegraaf
Barry A. Borlaug	K. Lance Gould	Richard A. Lange	Ileana L. Piña	Thomas J. Wang
Javed Butler	Paul A. Grayburn	Christophe Leclercq	Enzo R. Porrello	Tracy Y. Wang
Robert Byrne	Soffia Gudbjörnsdottir	Benjamin D. Levine	Tiffany M. Powell-Wiley	Lawrence R. Wechsler
Paolo G. Camici	Naomi M. Hamburg	E. Douglas Lewandowski	Silvia G. Priori	Jeffrey I. Weitz
Thomas P. Cappola	Yaling Han	Martin M. LeWinter	Kausik K. Ray	Harvey D. White
Barbara Casadei	Anna R. Hemnes	Eldrin F. Lewis	Muredach Reilly	Michael E. Widlansky
Chern-En Chiang	David M. Herrington	Gregory D. Lewis	William Clifford Roberts	Duminda N. Wijeyesundera
Sumeet S. Chugh	Ziad Hijazi	Peter Libby	Matthew T. Roe	Stephen D. Wiviott
Joaquin E. Cigarroa	Mark A. Hlatky	A. Michael Lincoff	Raphael Rosenhek	Y. Joseph Woo
Nakela L. Cook	Judith S. Hochman	Brian R. Lindman	Anthony Rosenzweig	Clyde W. Yancy
Filippo Crea	Marius M. Hoepfer	Gregory Y.H. Lip	Helge Røsjø	Robert Yeh
Mark A. Creager	Brian D. Hoit	Lars H. Lund	Stuart D. Russell	Tanja Zeller
Michael H. Criqui	Michael V. Holmes	Xin-Liang L. Ma	Andrea M. Russo	Jiany Zhang
Louise Cullen	Da-Yi Hu	Thomas M. Maddox		Michael R. Zile



Circulation

Editors, *Circulation* Journals

Paul J. Wang
Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology

Christopher Semsarian
Circulation: Genomic and Precision Medicine

Robert J. Gropler
Circulation: Cardiovascular Imaging

Sunil V. Rao
Circulation: Cardiovascular Interventions

Brahmajee K. Nallamothu
Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

Nancy K. Sweitzer
Circulation: Heart Failure

2021-2022 AHA Scientific Publishing Committee

Eldrin F. Lewis, Chair
Susan King, Vice Chair
William W. Ashley Jr
Sherry-Ann Brown
Eileen Hsich
Joshua J. Joseph
Enrique C. Leira
Jane A. Leopold
Seema Mital
Chiadi E. Ndumele
Ileana L. Piña
Marie-Pierre St-Onge
Sarah Tegen
Flordeliza S. Villanueva
Susan M. Wall

Previous *Circulation* Editors-in-Chief

Thomas M. McMillan, 1950-56
Herrman L. Blumgart, 1956-66
Howard B. Burchell, 1966-71
Charles K. Friedberg, 1971-72
Ephraim Donoso, 1972-73
Eugene A. Stead, 1973-78
Elliot Rapaport, 1978-83
Burton E. Sobel, 1983-88
John Ross Jr, 1988-93
James T. Willerson, 1993-2004
Joseph Loscalzo, 2004-16

Guest Editors

Stephan Achenbach	Paul Gurbel	Ileana Piña
Christie Ballantyne	Stephane Heymans	Silvia Priori
Sripal Bangalore	Eileen Hsich	Frank Ruschitzka
Erin Bohula	Allan Jaffe	Heribert Schunkert
Michele Brignole	Michael Kurz	William Sessa
Todd Brown	Gregory Lip	Jan Staessen
Bernard Chaitman	Steven Lloyd	Jeffrey Testani
Ju Chen	Elizabeth Magnuson	Paul Thompson
Martin Cowie	Mary McDermott	Viola Vaccarino
Giovanni De Simone	John McMurray	Subodh Verma
John Eikelboom	Erin Michos	Salim Virani
Kenneth Ellenbogen	David Morrow	Jens-Uwe Voigt
Nazzareno Galie	Barbara Mulder	Yibin Wang
Mauro Giacca	Pradeep Natarajan	Harvey White
Christopher Granger	Suzanne Oparil	Clyde Yancy
Jennifer Green	Walter Paulus	Faiez Zannad

Editorial Staff

David Agustín Rivera
Managing Editor

Molly Klemarczyk
Assistant Managing Editor

Nicholas S. Murphy
Editorial Assistant



LA MARCA DEL CARVEDILOL

A nuestras presentaciones habituales

25 mg comp. x 28 y 56
12.5 mg comp. x 28 y 56
6.25 mg comp. x 28
3.125 mg comp. x 28
50 mg comp. x 28

Sumamos nuevas presentaciones

25 mg comp. x 30 y 60
12.5 mg comp. x 30 y 60
6.25 mg comp. x 30 y 60
3.125 mg comp. x 30 y 60
50 mg comp. x 30

Más información



BETABLOQUEANTE CON ACCIÓN VASODILATADORA DE UNA SOLA TOMA DIARIA

A nuestras presentaciones habituales

40 mg cáps. lib. prol. x 28
20 mg cáps. lib. prol. x 28
10 mg cáps. lib. prol. x 28

Sumamos nuevas presentaciones

40 mg cáps. lib. prol. x 30
20 mg cáps. lib. prol. x 30
10 mg cáps. lib. prol. x 30

Más información



RECONOCIDA EFICACIA EN HTA LEVE Y MODERADA

A nuestras presentaciones habituales

12.5 mg comp. x 28

Sumamos nuevas presentaciones

12.5 mg comp. x 30

Más información



CVL1002AV

Cuando se requiere
eficacia y protección
en el paciente hipertenso

GLIOSARTAN

TELMISARTAN 40/80 mg

Control antihipertensivo
y metabólico comprobado



Escanee el código para acceder
al Prospecto del producto.



Gliosartan 40 y 80:
envases por 28 comprimidos.

GLIOSARTAN PLUS

TELMISARTAN 40/80 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Potencia adicional para
una mayor eficacia



Escanee el código para acceder
al Prospecto del producto.



Gliosartan Plus 40/12,5 y 80/12,5:
envases por 28 comprimidos.

Material con información destinada a profesionales facultados para prescribir.
Mayor información www.bago.com.ar

Protección
las 24 horas

 **Bagó**

Circulation

An American Heart
Association Journal

2022
Volumen 12
Número 2

MARCO DE REFERENCIA

Perspectiva

El edema miocárdico proporciona un vínculo entre la hipertensión arterial pulmonar y el derrame pericárdico

1

Randolph H. Stewart, DVM, PhD; Charles S. Cox Jr, MD; Steven J. Allen, MD; Glen A. Laine, PhD

EDITORIAL

Ablación de fibrilación auricular: con el objetivo de mejorar la cantidad y la calidad de vida

4

Jason G. Andrade, MD; Laurent Macle, MD

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Asociación entre la edad y los resultados de la ablación por catéter frente a la terapia médica para la fibrilación auricular: resultados del ensayo CABANA

7

Tristram D. Bahannon, MD; Anna Giczewska, MSc; Daniel B. Mark, MD, MPH; Andrea M. Russo, MD; Kristi H. Monahan, BS, RN; Hussein R. Al-Khalidi, PhD; Adam P. Silverstein, MS; Jeanne E. Poole, MD, CCDS; Kerry L. Lee, PhD; Douglas L. Packer, MD; para los investigadores de CABANA

Guía *Life's Simple 7* de la American Heart Association: recomendaciones de estilo de vida, riesgo poligénico y riesgo de cardiopatía coronaria durante toda la vida

17

Natalie R. Hasbani, MPH; Symen Ligthart, MD, PhD; Michael R. Brown, MS; Adam S. Heath, MS; Allison Bebo, MPH; Kellan E. Ashley, MD; Eric Boerwinkle, PhD; Alanna C. Morrison, PhD; Aaron R. Folsom, MD; David Aguilar, MD; Paul S. de Vries, PhD

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

Circulation: Arritmia y electrofisiología

Primera experiencia en humanos y resultados de procedimientos agudos mediante el uso de un sistema nuevo de ablación de campo pulsado: El ensayo preliminar PULSED AF

30

Atul Verma, MD; Lucas Boersma, MD; David E. Haines, MD; Andrea Natale, MD; Francis E. Marchlinski, MD; Prashanthan Sanders, MBBS; Hugh Calkins, MD; Douglas L. Packer, MD; John Hummel, MD; Birce Onal, PhD; Sofi Rosen, PhD; Karl-Heinz Kuck, MD; Gerhard Hindricks, MD; Bradley Wilsmore, MBBS

Circulation: Imagenología cardiovascular

Función de la ecocardiografía para la evaluación de la remodelación cardíaca en la transposición congénitamente corregida de las grandes arterias

31

Alexander C. Egbe, MBBS, MPH; William R. Miranda, MD; Heidi M. Connolly, MD

Circulation: Intervenciones cardiovasculares

¿La posdilatación de rutina durante la implantación de endoprótesis guiada por angiografía es tan buena como la guía por ecografía intravascular?: un análisis con los datos de IVUS-XPL y ULTIMATE

32

Yong-Joon Lee, MD; Jun-Jie Zhang, MD; Gary S. Mintz, MD; Sung-Jin Hong, MD; Chul-Min Ahn, MD; Jung-Sun Kim, MD; Byeong-Keuk Kim, MD; Young-Guk Ko, MD; Donghoon Choi, MD; Yangsoo Jang, MD; Jing Kan, MD; Tao Pan, MBS; Xiaofei Gao, MD; Zhen Ge, MD; Shao-Liang Chen, MD; Myeong-Ki Hong, MD

Circulation: Resultados y calidad cardiovascular

Asociación del estado de ampliación de Medicaid a los trastornos hipertensivos del embarazo en un primer parto de un recién nacido con vida

33

Ian K. Everitt, MD, MPH; Priya M. Freaney, MD; Michael C. Wang, BA; William A. Grobman, MD, MBA; Matthew J. O'Brien, MD, MSc; Lindsay R. Pool, PhD; Sadiya S. Khan, MD, MSc

Circulation: Insuficiencia cardíaca

Determinantes sociales de la salud y reingresos a 30 días en adultos hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el estudio REGARDS

34

Madelaine R. Sterling, MD, MPH, MS; Joanna Bryan Ringel, MPH; Laura C. Pinheiro, PhD, MPH; Monika M. Safford, MD; Emily B. Levitan, ScD; Erica Phillips, MD, MS; Todd M. Brown, MD, MSPH; Oanh K. Nguyen, MD, MAS; Parag Goyal, MD, MS

CASOS Y TRAZADOS

Desafío de ECG

Morfología curiosa del ECG de un dispositivo cardíaco: ¿una nueva normalidad?

35

Caroline E. Murphy, MD; Kyle D. Bartol, DO; John G. Symons, MD

Circulation

Editorial Correspondence

(Additional information available at www.ahajournals.org/circ/about)

EDITORIAL CORRESPONDENCE should be sent to Joseph A. Hill, MD, PhD, Editor-in-Chief, *Circulation*, AHA National Center, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231-4596. Email circ@circulationjournal.org.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS are available online at <https://www.ahajournals.org/circ/author-instructions>. Authors should consult these instructions before submitting manuscripts to *Circulation*.

AUTHOR COSTS include page charges, cost of color figures, and cost of reprints, if ordered.

Statements, opinions, and results of studies published in *Circulation* are those of the authors and do not reflect the policy or position of the American Heart Association, and the American Heart Association provides no warranty as to their accuracy or reliability.

Business Correspondence

(Additional information available at www.ahajournals.org/circ/about)

BUSINESS CORRESPONDENCE should be sent to American Heart Association, Wolters Kluwer Subscription Fulfillment Dept, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436. Telephone 800-638-3030. Fax 800-787-8985. Email customerservice@wolterskluwer.com; outside the United States: Telephone 410-361-8080. Fax 410-361-8048.

ADDRESS FOR NONMEMBER SUBSCRIPTION INFORMATION, ORDERS, OR CHANGE OF ADDRESS: 1800 Dual Highway, Suite 201, Hagerstown, MD 21740-6636; Telephone 800-638-3030 or 301-223-2300. Fax 301-223-2400.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES: United States: *Personal* \$842; *Institutional* \$2805; *Single copy* \$77. **Outside the United States:** *Personal* \$1290; *Institutional* \$3802; *Single copy* \$77. Prices subject to change.

Medical professionals and scientists in training may subscribe for \$423 in the United States and \$693 outside the United States if payment is accompanied by a letter from the department chair verifying post held and completion date. Prices subject to change.

Prepayment is required. Make check, draft, or money order payable to the American Heart Association in US dollars drawn on a US bank, with *Circulation* on the face of the check. To charge with a credit card, include account number, expiration date, and name as it appears on card.

REPRINTS: Authors may purchase reprints of their article by contacting the Author Reprint Department via Email at AuthorReprints@wolterskluwer.com; or visit <https://www.lww.com/author-reprint>. Single copies of reprints are available from the corresponding authors. Reprints in large quantities, for commercial or academic use, may be purchased from the publisher. For information and prices Email CommercialReprints@wolterskluwer.com.

Advertising Correspondence

(Additional information available at www.ahajournals.org/circ/about)

US ADVERTISING SALES: Wolters Kluwer Health, Kelle Ramsay, National Account Manager. Telephone 410-528-4121. Email kelle.ramsay@wolterskluwer.com.

JAPAN ADVERTISING SALES: Biomedis International LTD, ASK Ginza Bldg, 10-6, 7-Chome Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan. Telephone 03-3575-1611. Fax 03-3569-0155. Contact Reiko Lemola. Email reiko-l@biomedis.co.jp.

REST OF WORLD SALES: Dick Bower, The Point of Difference Limited, 4 Hase Side Avenue, London SW20 8LU, United Kingdom. Telephone 44-208-542-3200. Fax 44-208-543-3810. Email dick.bower@pointofdiff.eu or info@pointofdiff.eu.

ADVERTISING PRODUCTION: Wolters Kluwer Health, Randy Ezell, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436. Telephone 410-528-8533. Fax 410-528-4452. Email randy.ezell@wolterskluwer.com.

CAREER, EDUCATION, & EVENTS ADVERTISING: Wolters Kluwer Health, Monique McLaughlin, 2 Commerce Square, 2001 Market St., Philadelphia, PA 19103. Telephone 215-521-8468. Fax 215-689-2907. Email monique.mclaughlin@wolterskluwer.com.

Advertisements in this issue have been reviewed to comply with the principles governing advertising in American Heart Association publications. A copy of these principles is available on request. **The appearance of an advertisement in an AHA publication is neither an AHA guarantee nor endorsement of the product or service or the claims for the product or service made by the advertiser.**

Secondary Services

INDEXED OR ABSTRACTED in *Biological Abstracts*, *CABS*, *CINAHL*, *Chemical Abstracts*, *Current Contents®/Clinical Medicine*, *EMBASE/Excerpta Medica*, and *MEDLINE*.

AVAILABLE ONLINE from Ovid Online, 333 Seventh Avenue, 4th Floor, New York, NY 10001. Telephone 800-950-2035.

MICROFORM EDITION available from University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, MI 48106-1346. Telephone 313-761-4700. Also available from Princeton Microfilm Corporation, Alexander Road, Box 2073, Princeton, NJ 08540. Telephone 609-452-2066.

Copyright © 2022 by the American Heart Association, Inc. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without either the prior written permission of the publisher or a license permitting restricted photocopying issued in the UK by the Copyright Licensing Authority and in the USA by the Copyright Clearance Center.

Applications for Permission: Please visit the full-text article page on the journal's website and click "Request Permissions" under "Article Tools" on the right side of the web page. Alternatively, send an email to customercare@copyright.com. For translation rights requests, contact TranslationRights@wolterskluwer.com. For license to republish and distribute requests, contact HealthLicensing@wolterskluwer.com. For special projects and reprints (U.S./Canada), contact Alan Moore at Alan.Moore@wolterskluwer.com or reprintsolutions@wolterskluwer.com. For special projects and reprints (non-U.S./Canada), contact Avia Potashnik at Avia.Potashnik@wolterskluwer.com or InternationalReprints@wolterskluwer.com.

Circulation (ISSN 0009-7322) is published weekly by Wolters Kluwer Health, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436.

GST Customer Number 6842666.

CPM Agreement Number 40052291.

Printed in Argentina

El edema miocárdico proporciona un vínculo entre la hipertensión arterial pulmonar y el derrame pericárdico

Randolph H. Stewart , DVM, PhD; Charles S. Cox Jr, MD; Steven J. Allen, MD; Glen A. Laine, PhD

El derrame pericárdico es un hallazgo común en los adultos con hipertensión pulmonar, que se asocia a una presión auricular derecha media más elevada y las presiones venosas sistémicas, pero no a la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar.^{1,2} Aunque la mayoría de los derrames pericárdicos en la hipertensión pulmonar no son hemodinámicamente significativos, tanto la presencia como la magnitud del derrame son factores pronósticos de un aumento de la mortalidad.¹ Los estudios experimentales que elucidan los mecanismos del equilibrio de líquidos miocárdicos proporcionan un vínculo mecanicista convincente entre la hipertensión pulmonar y el derrame pericárdico. En resumen, un aumento de la presión arterial pulmonar provoca la formación de edema intersticial miocárdico, lo que lleva a un aumento de la trasudación del líquido intersticial miocárdico a través del epicardio hacia el espacio pericárdico circundante.

FLUJO DE LÍQUIDO INTERSTICIAL MIOCÁRDICO

Es difícil documentar clínicamente un cambio en el volumen de líquido intersticial miocárdico.³ Por lo tanto, el edema intersticial miocárdico no es un trastorno clínico que se reconozca habitualmente. Sin embargo, varias afecciones e intervenciones clínicamente relevantes dan lugar a la formación de edema miocárdico, incluida la hipertensión pulmonar, la hipertensión sistémica y la circulación extracorpórea con paro cardiopléjico.^{3,4} El líquido intersticial miocárdico surge de la ultrafiltración del plasma de los microvasos coronarios al espacio intersticial.³ Este líquido intersticial drena en los capilares linfáticos y

regresa a las venas sistémicas mediante el sistema linfático. En órganos como el corazón ubicado dentro de espacios potenciales, el líquido intersticial también puede salir por trasudación serosa (es decir, el líquido intersticial miocárdico puede fluir a través del epicardio directamente al espacio pericárdico circundante).⁵ El líquido pericárdico se drena en los vasos linfáticos y retornan a la circulación sanguínea.

LA HIPERTENSIÓN VENOSA CORONARIA CAUSA EDEMA MIOCÁRDICO

La hipertensión venosa en la mayoría de los tejidos aumenta de forma fiable la presión microvascular, lo que aumenta la tasa de filtración microvascular. En el corazón, la mayor parte del flujo venoso coronario se vacía en la aurícula derecha por el seno coronario, con algo de sangre venosa que también fluye hacia las cámaras auricular derecha y ventricular derecha por medio de las venas de Tebesio. Mediante el uso de este fenómeno, los investigadores han manipulado con éxito la tasa de filtración microvascular miocárdica al alterar la presión del seno coronario.^{3,4} La hipertensión del seno coronario causa la formación de edema intersticial miocárdico al elevar la presión hidrostática microvascular y, por lo tanto, al aumentar la filtración microvascular miocárdica en el espacio intersticial.^{3,4} Es importante que esta formación de edema se produzca tanto en el miocardio ventricular izquierdo como en el derecho.³ La formación de edema miocárdico da lugar a aumentos marcados en el flujo linfático miocárdico.^{3,4} Porque el sistema linfático se vacía en las venas mayores del cuello, la presión ve-

Palabras clave: presión auricular ■ edema ■ linfa ■ miocardio ■ derrame pericárdico ■ hipertensión arterial pulmonar ■ presión venosa

Las opiniones expresadas en el presente artículo no representan necesariamente aquellas de los editores ni de la *American Heart Association*.

Correspondencia a: Randolph H. Stewart, DVM, PhD, Texas A&M University, 4466 TAMU, College Station, TX 77843-4466. Email: rstewart@cvm.tamu.edu

Para conocer las Fuentes de financiación y la Declaración de conflicto de intereses, consulte la página 3.

© 2022 American Heart Association, Inc.

Circulation está disponible en www.ahajournals.org/journal/circ

nosa sistémica representa la presión eferente linfática.³ Laine y Allen⁴ demostraron que el aumento de la presión de la vena cava superior a 20 mmHg en perros anestesiados redujo el flujo linfático miocárdico a casi cero. Esta reducción del flujo linfático por sí sola no causó un aumento significativo en el contenido de agua miocárdica. Sin embargo, la reducción del flujo linfático que se emparejaba con la hipertensión del seno coronario dio como resultado una formación de edema miocárdico significativamente mayor que la de la hipertensión del seno coronario sola.⁴

LA HIPERTENSIÓN PULMONAR CAUSA EDEMA MIOCÁRDICO

La hipertensión arterial pulmonar inducida experimentalmente da lugar a la formación de edema intersticial miocárdico en preparaciones tanto agudas como crónicas.^{3,4} Cabe observar que estos estudios experimentales se centraron en el efecto de aumentar solo las presiones de las arterias pulmonares en el equilibrio de líquidos miocárdicos, en lugar de hacerlo en la patogenia más amplia de las enfermedades caracterizadas por la hipertensión pulmonar. Estos estudios indican lo siguiente. La hipertensión pulmonar aumenta las presiones auricular derecha y ventricular derecha que, a su vez, elevan

las presiones dentro del seno coronario y las venas de Tebesio. Esta hipertensión venosa aumenta las presiones microvasculares dentro de la circulación coronaria y, por lo tanto, aumenta la tasa de filtración en el espacio intersticial miocárdico que conduce a la formación de edema (Figura). Además, la elevación de las presiones cardíacas derechas también puede provocar un aumento de la presión de la vena cava superior y exacerbar aún más la formación de edema miocárdico al impedir el flujo de la linfa miocárdica²⁻⁴ (Figura).

EL EDEMA MIOCÁRDICO CONDUCE A UN AUMENTO DE LA TRASUDACIÓN EPICÁRDICA

La inducción de la hipertensión del seno coronario conduce no solo a la formación de edema miocárdico, sino también a un aumento de la trasudación epicárdica en el espacio pericárdico.⁵ Esto ocurre como resultado del aumento de la presión intersticial relacionada con el edema que impulsa el líquido intersticial a través del epicardio hacia el espacio pericárdico. El flujo a través del epicardio responde de manera lineal y predecible a los cambios tanto en la presión hidrostática como en la presión osmótica coloidal del líquido pericárdico, impulsada por factores modelados en la ecuación de Starling-Landis (es

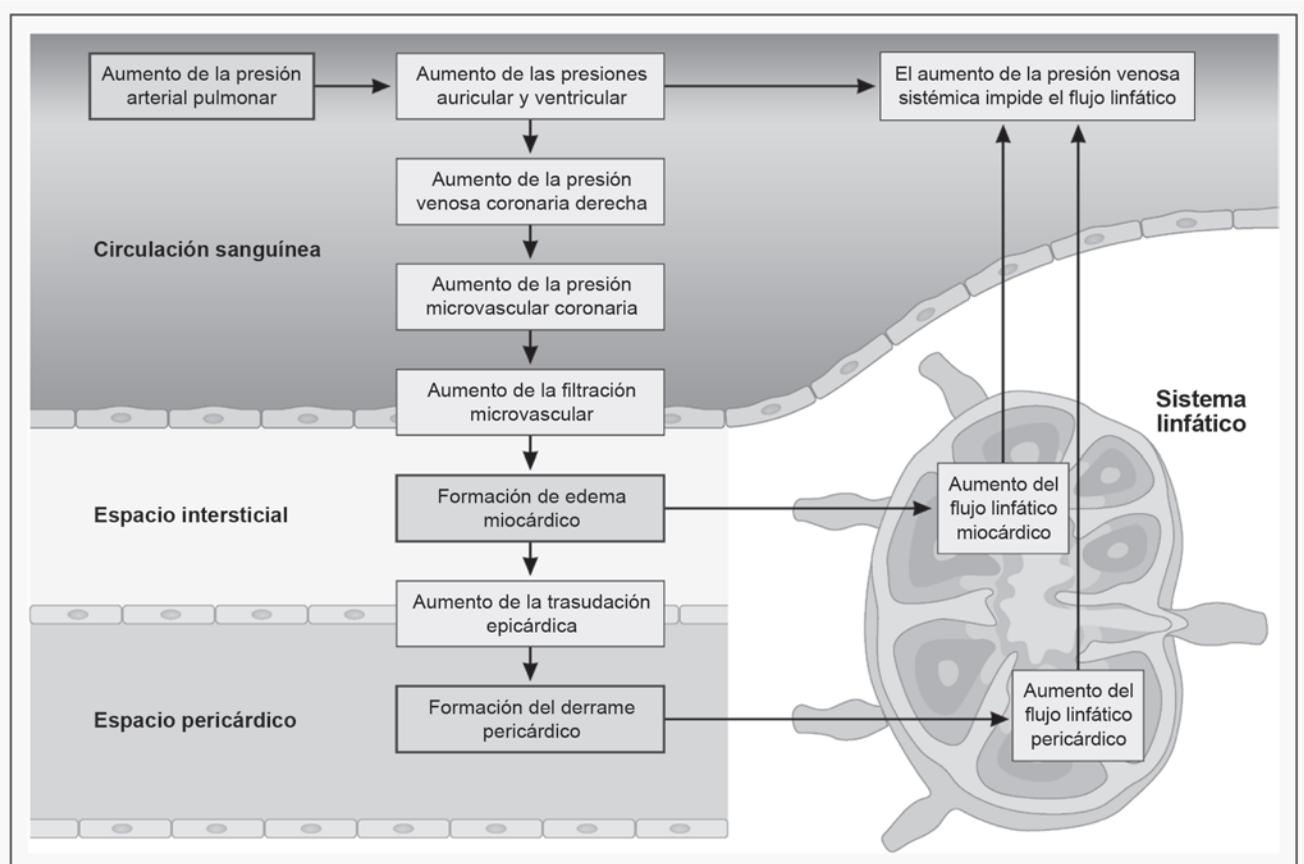


Figura. Esquema que demuestra los cambios en el equilibrio del líquido miocárdico y pericárdico después de un aumento de la presión arterial pulmonar.

decir, las presiones hidrostáticas y osmóticas coloidales en el espacio intersticial y en el espacio pericárdico, así como la permeabilidad de líquidos y proteínas del epicardio).⁵ Además, el drenaje linfático del líquido pericárdico es muy probable que disminuya por el aumento de la presión venosa sistémica. En apoyo de esa premisa, Chopra et al.² señalaron que la presencia de un derrame pericárdico era altamente predictiva de la presencia de hipertensión venosa sistémica.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La mayoría de los derrames pericárdicos en la hipertensión pulmonar no son hemodinámicamente significativos y se pueden tratar sin pericardiocentesis, pero también pueden ocurrir derrames grandes, que ocasionalmente conducen a un taponamiento cardíaco. También se pueden observar presentaciones atípicas de taponamiento, incluidas las presentaciones con colapso aislado de la aurícula izquierda o derecha y aumento de la variación respiratoria del flujo transmitral. En esta situación clínica se han informado tasas elevadas de mortalidad, probablemente causadas tanto por la afección subyacente como por posibles complicaciones periprocedimentales.¹ El edema miocárdico también puede tener consecuencias clínicas importantes para el ventrículo izquierdo, incluyendo un aumento de la rigidez de la cámara, una disminución de la contractilidad y un aumento de la deposición del colágeno a largo plazo, aunque la importancia clínica de estos hallazgos requiere estudio adicional.³

En resumen, las pruebas actuales indican fuertemente que los aumentos en la resistencia vascular pulmonar dan lugar al derrame pericárdico al inducir la formación del edema miocárdico. El aumento de la presión auricular derecha parece ser un cambio clave, lo que provo-

ca un aumento de las presiones coronarias venosas y microvasculares, así como un aumento de las presiones venosas sistémicas, lo que da lugar a un aumento de la filtración en el espacio intersticial miocárdico, un aumento de la trasudación epicárdica y una deficiencia del drenaje linfático tanto del intersticio miocárdico como del espacio pericárdico.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Afiliaciones

Michael E. DeBaakey Institute (R.H.S., C.S.C., S.J.A., G.A.L.) y Department of Veterinary Physiology and Pharmacology (R.H.S.), Texas A&M University, College Station. McGovern Medical School at UTHealth, University of Texas Health Science Center at Houston (C.S.C.).

Fuentes de financiación

Ninguna.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Stewart recibe honorarios de asesoría de WhiteSwell Limited, Parkmore, Galway, Irlanda. El resto de los autores no informa conflictos.

REFERENCIAS

1. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, Maradit-Kremers H, Ammash NM, Ayalew AM, Villarraga HR, Oh JK, Frantz RP, McCully RB, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest*. 2013;144:1530–1538. doi: 10.1378/chest.12-3033
2. Chopra A, Highland KB, Kilb E, Huggins JT. The relationship of pleural and pericardial effusion with pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med. Sci.* 2021;361:731–735. doi:10.1016/j.amjms.2021.01.003
3. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, Allen SJ. Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1220–1230. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01031-4
4. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema: lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res.* 1991;68:1713–1721. doi:10.1161/01.res.68.6.1713
5. Stewart RH, Rohn DA, Allen SJ, Laine GA. Basic determinants of epicardial transudation. *Am J Physiol.* 1997;273(3 pt 2):H1408–H1414. doi:10.1152/ajpheart.1997.273.3.H1408

Ablación de fibrilación auricular: con el objetivo de mejorar la cantidad y la calidad de vida

Jason G. Andrade, MD; Laurent Macle , MD

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común que se encuentra en la práctica clínica y afecta aproximadamente al 3% de la población general.¹ Además de las reducciones en la calidad de vida, la FA representa la mayoría de las visitas al servicio de urgencias relacionadas con arritmias y los ingresos hospitalarios, y se asocia a un riesgo significativo de accidente cerebrovascular y mortalidad prematura.¹ Como resultado, aunque el tratamiento contemporáneo de la FA se centra en la mejora sintomática, una reducción de los encuentros de atención sanitaria relacionados con la FA y una mejora en la morbimortalidad, en particular, mediante la prevención de la miocardiopatía y el accidente cerebrovascular/embolia sistémica, siguen siendo objetivos clave del tratamiento de la FA.

Artículo, ver página 7

Si la FA se asocia con un aumento de la mortalidad y el riesgo de accidente cerebrovascular, entonces ¿será beneficioso el restablecimiento del ritmo sinusal? Varios ensayos controlados aleatorizados de gran magnitud compararon el control de la frecuencia ventricular con el control farmacológico del ritmo a finales de la década de 1990 e inicios de la primera década del 2000, y se observaron colectivamente tasas comparables de mortalidad por toda causa y accidente cerebrovascular.² Sin embargo, incluso en estos ensayos se observó que el control farmacológico del ritmo es subóptimo, como se demostró en el análisis del tratamiento dependiente del tiempo de los ensayos AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*, Investigación de seguimiento de fibrilación auricular del tratamiento

del ritmo), que demostró que la presencia del ritmo sinusal se asoció a un menor riesgo de muerte (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*], 0,53 [IC del 95%, 0,42–0,70]; $P < 0,001$), un beneficio que se compensó por el daño asociado al uso del control farmacológico del ritmo (cociente de riesgos instantáneos, 1,50 [IC del 95%, 1,18–1,89]; $P < 0,001$).³ Un beneficio significativo, similar sobre la mortalidad asociado al mantenimiento del ritmo sinusal se observó en los ensayos DIAMOND (*Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide*, Investigadores daneses de arritmias y mortalidad con dofetilida), CHF-STAT (*Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy*, Ensayo de supervivencia del tratamiento antiarrítmico para la insuficiencia cardíaca congestiva del Departamento de Asuntos de los Veteranos) y ATHENA (*Effect of Dronedronone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation*, Efecto de la dronedronone en los episodios cardiovasculares en la fibrilación auricular).^{4–6} De manera similar, los datos observacionales a largo plazo demostraron, tras el ajuste multifactorial, que el control farmacológico del ritmo se asoció a un menor riesgo ajustado de muerte y a una reducción significativa del accidente cerebrovascular en el seguimiento a largo plazo.^{7,8} A partir de estos estudios retrospectivos y análisis *a posteriori*, el ensayo aleatorizado EAST-AFNET 4 (*Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial*, Tratamiento temprano de la fibrilación auricular para la prevención del accidente cerebrovascular) demostró que el control temprano del ritmo en pacientes con FA recientemente diagnosticada (es decir, FA diagnosticada ≤ 12 meses antes de la inscripción) redujo significativamente la muerte por causas cardiovasculares (1,0% frente al 1,3% anual; cociente de riesgos instantáneos, 0,72 [IC del 95%,

Palabras clave: Editoriales ■ antiarrítmicos ■ arritmia sinusal ■ fibrilación auricular ■ ablación por catéter ■ calidad de vida ■ accidente cerebrovascular

Las opiniones expresadas en el presente artículo no representan necesariamente aquellas de los editores ni de la *American Heart Association*.

Correspondencia a: Laurent Macle, MD, Cardiac Electrophysiologist, Professor of Medicine, Université de Montréal, Chief of the Electrophysiology Service, Montreal Heart Institute, 5000 est, rue Bélanger, Montreal, Quebec, Canadá, H1T 1C8. Email: lmacle@mac.com

Para conocer las Fuentes de financiación y la Declaración de conflicto de intereses, consulte la página 6.

© 2022 American Heart Association, Inc.

Circulation está disponible en www.ahajournals.org/journal/circ

0,52–0,98]) y el accidente cerebrovascular (0,6% frente al 0,9% anual; cociente de riesgos instantáneos, 0,65 [IC del 95%, 0,44–0,97]), durante una mediana de seguimiento de 5,1 años.⁹

Debido a las limitaciones de la terapia farmacológica antiarrítmica, se planteó la hipótesis de que la supervivencia podría mejorar aún más si el ritmo sinusal se puede mantener eficazmente. La ablación por catéter, que se centra en el aislamiento eléctrico de focos desencadenantes dentro de las venas pulmonares, ha demostrado en varios ensayos controlados aleatorizados que es superior a la terapia farmacológica antiarrítmica en el mantenimiento del ritmo sinusal cuando los antiarrítmicos han sido ineficaces, están contraindicados o causan efectos adversos intolerables,¹⁰ y también cuando se proporciona como terapia de primera línea.¹¹ Aunque la capacidad de la ablación por catéter para reducir la recurrencia de FA y la hospitalización es indiscutible, la ablación por catéter no ha demostrado aún que produzca una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por toda causa o el accidente cerebrovascular.^{10,11}

Aunque la falta de efecto observada puede ser más una función de las tasas bajas de accidente cerebrovascular y mortalidad observadas en estos estudios, ha habido interés en conocer si los riesgos y beneficios de la ablación pueden ser modulados por las características del paciente. En este número de *Circulation*, Bahnson y colegas^{12,13} examinaron la influencia de la edad en los resultados cardiovasculares en el ensayo multinacional y aleatorizado CABANA (*Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*, Ablación por catéter frente a terapia farmacológica antiarrítmica para la fibrilación auricular). El ensayo CABANA, que fue el mayor ensayo aleatorizado de ablación por catéter frente a la terapia médica, no observó ninguna diferencia significativa en el criterio principal de valoración compuesto de muerte, accidente cerebrovascular, hemorragia y paro cardíaco (cociente de riesgos instantáneos, 0,86 [IC del 95%, 0,65–1,15]; $P = 0,30$), ni en los criterios de valoración individuales de mortalidad (cociente de riesgos instantáneos, 0,85 [IC del 95%, 0,60–1,21]; $P = 0,38$) o accidente cerebrovascular (cociente de riesgos instantáneos, 0,42 [IC del 95%, 0,11–1,62]; $P = 0,19$).¹³ Sin embargo, los análisis de subgrupos preespecificados indicaron un posible efecto diferencial en el criterio de valoración principal en función de la categoría de edad, donde el beneficio relativo de la ablación fue mayor para aquellos < 65 años, atenuado para los participantes de 65 a 75 años de edad, y asociado al posible daño en aquellos > 75 años.

El presente estudio se amplía considerablemente en relación con estos resultados iniciales. Al examinar la edad como variable continua, los autores han aportado pruebas que indican firmemente que el beneficio relativo y absoluto de la ablación por catéter se modula según la edad del paciente.¹² Aunque la ablación por catéter demostró superioridad sobre la farmacoterapia

en la prevención de la FA en todos los grupos de edad estudiados, con un efecto relativamente sistemático, los autores observaron que el beneficio relativo de la ablación por catéter en los resultados cardiovasculares fue mayor en los pacientes más jóvenes y disminuyó con el avance de la edad del paciente. En cuanto a la mortalidad por toda causa, el beneficio de la ablación (cociente de riesgos instantáneos ajustado) disminuyó aproximadamente en un 46% con cada incremento de 10 años en la edad del paciente, y aumentó de un cociente de riesgos instantáneos ajustado de aproximadamente 0,4 a los 50 años, a 1,0 a los 75 años y aproximadamente a 1,2 a los 80 años. Se observaron resultados similares para el criterio principal de valoración compuesto del estudio (muerte, accidente cerebrovascular discapacitante, hemorragia grave o paro cardíaco), así como para el compuesto de muerte o de hospitalización cardiovascular. En otras palabras, el beneficio relativo y absoluto de un procedimiento de ablación por catéter varió en función de la edad, en donde los pacientes más jóvenes alcanzaban mayores beneficios y los pacientes de más edad lograban progresivamente menores beneficios pronósticos incrementales de la ablación por catéter.

Se debe destacar a Bahnson y a sus colegas por haber realizado un trabajo tan importante y extenso. Aunque debemos actuar con precaución al sobreinterpretar potencialmente los resultados de un análisis de subgrupos, especialmente en el contexto del ensayo general que demuestra un efecto indeterminado, los hallazgos del presente análisis son coherentes con el estudio CASTLE-AF (*Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure*, Ablación por catéter para la fibrilación auricular con insuficiencia cardíaca) que indica que el resultado observado probablemente sea verdadero.¹⁰

Si es así, ¿cómo trasladamos estos datos a la práctica clínica? En primer lugar, aunque es importante reconocer que la mayoría de las pruebas aleatorizadas que favorecen la ablación se generaron en pacientes más jóvenes (por ejemplo, aquellos < 65 años),^{10,11} los resultados del presente análisis no se deben interpretar como indicativos de que la ablación por catéter tiene menos valor en los pacientes de más edad. El objetivo principal de la ablación por catéter sigue siendo la mejora de la calidad de vida mediante una reducción de la carga de la FA, un resultado indudablemente mejorado con la ablación por catéter.^{10,14} Más allá de estos beneficios para el individuo, la ablación por catéter confiere importantes beneficios sociales mediante la consiguiente reducción del uso de la atención sanitaria (costo directo/carga económica), y también una reducción en los días de trabajo perdidos debido a la enfermedad que resulta en un aumento de la productividad (costo indirecto/beneficio económico). En este aspecto, los resultados del presente análisis son alentadores, sin atenuación relacionada con la edad en el efecto de la ablación por catéter para reducir la recurrencia de arritmias.

Sin embargo, además de prevenir la recurrencia de arritmias, la ablación por catéter en los pacientes más jóvenes puede conferir los beneficios adicionales de una mejor supervivencia, con un riesgo procedimental relativamente menor.¹⁵ Esta es una consideración importante, ya que cada vez más consideramos la función del control temprano del ritmo y la ablación por catéter de primera línea, un enfoque que ya ha demostrado mejorar significativamente las arritmias y los resultados informados por los pacientes, y que reduce significativamente el uso posterior de los recursos sanitarios.¹¹ En conjunto, los resultados del presente estudio se suman al cuerpo de la literatura que sostiene que los pacientes más jóvenes tienen potencialmente más beneficios con la ablación por catéter.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Afiliaciones

University of British Columbia, Vancouver, Canadá (J.G.A.). Center for Cardiovascular Innovation, Vancouver, Canadá (J.G.A.). Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Canadá (J.G.A., L.M.).

Fuentes de financiación

Ninguna.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Andrade informa subsidios y honorarios personales de Medtronic, subsidios de Baylis y honorarios personales de Biosense-Webster. El Dr. Macle informa subsidios y honorarios personales de Biosense-Webster y honorarios personales de Abbott y Medtronic.

REFERENCIAS

- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453–1468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
- de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:258–262. doi: 10.1001/archinte.165.3.258
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509–1513. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668–678. doi:10.1056/NEJMoa0803778
- Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*. 2001;104:292–296. doi: 10.1161/01.cir.104.3.292
- Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT investigators. *Circulation*. 1998;98:2574–2579. doi: 10.1161/01.cir.98.23.2574
- Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, Richard H, Pilote L. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172:997–1004. doi:10.1001/archinternmed.2012.2266
- Tsodik MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behlouli H, Pilote L. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:2680–2687. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092494
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305–1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422
- Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007414. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007414
- Andrade JG, Wazni OM, Kuniss M, Hawkins NM, Deyell MW, Chierchia GB, Nissen S, Verma A, Wells GA, Turgeon RD. Cryoballoon ablation as initial treatment for atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:914–930. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.038
- Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, Russo AM, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Poole JE, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Associations between age and outcomes of catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation: results from the CABANA trial. *Circulation*. 2022;145:796–804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, et al; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261–1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693
- Samuel M, Khairy P, Champagne J, Deyell MW, Macle L, Leong-Sit P, Novak P, Badra-Verdu M, Sapp J, Tardif JC, et al. Association of atrial fibrillation burden with health-related quality of life after atrial fibrillation ablation: substudy of the Cryoballoon vs Contact-Force Atrial Fibrillation Ablation (CIRCA-DOSE) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1324–1328. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3063
- Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Dixit S, Bala R, Riley MP, Hutchinson MD, Cooper J, et al. Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:452–457. doi:10.1161/CIRCEP.110.938860



Asociación entre la edad y los resultados de la ablación por catéter frente a la terapia médica para la fibrilación auricular: resultados del ensayo CABANA

Tristram D. Bahnson , MD; Anna Giczewska , MSc; Daniel B. Mark , MD, MPH; Andrea M. Russo , MD; Kristi H. Monahan , BS, RN; Hussein R. Al-Khalidi , PhD; Adam P. Silverstein , MS; Jeanne E. Poole , MD, CCDS; Kerry L. Lee, PhD; Douglas L. Packer , MD; para los investigadores de CABANA

ANTECEDENTES: Los datos observacionales indican que la ablación por catéter puede ser segura y eficaz para tratar a pacientes más jóvenes y a adultos mayores con fibrilación auricular. Ningún ensayo grande y aleatorizado ha examinado este problema. En este informe se describen los resultados según la edad de entrada en el ensayo CABANA (*Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*, Ablación por catéter frente a la farmacoterapia antiarrítmica para la fibrilación auricular).

MÉTODOS: Los pacientes con fibrilación auricular de ≥ 65 años, o < 65 con ≥ 1 factor de riesgo de accidente cerebrovascular, se asignaron aleatoriamente a la ablación por catéter frente a la farmacoterapia. El criterio principal de valoración fue un compuesto de muerte, accidente cerebrovascular discapacitante, hemorragia grave o paro cardíaco. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la mortalidad por toda causa, el compuesto de mortalidad u hospitalización por causas cardiovasculares y la recurrencia de la fibrilación auricular. Las estimaciones del efecto del tratamiento se ajustaron para las covariables basales mediante el uso de modelos de regresión de riesgos instantáneos proporcionales.

RESULTADOS: De los 2204 pacientes asignados aleatoriamente en CABANA, 766 (34,8%) tenían < 65 años, 1130 (51,3%) tenían 65 a 74 años y 308 (14,0%) tenían ≥ 75 años. La ablación por catéter se asoció a una reducción del 43% en el criterio principal de valoración para los pacientes < 65 años (cociente de riesgos instantáneos ajustado [aHR, *adjusted hazard ratio*], 0,57 [IC del 95%, 0,30–1,09]), una reducción del 21% para los pacientes de 65 a 74 años (aHR, 0,79 [IC del 95%, 0,54–1,16]) y un efecto indeterminado para aquellos de ≥ 75 años (aHR, 1,39 [IC 95%, 0,75–2,58]). Las tasas de episodios a cuatro años para la ablación frente a farmacoterapia en los grupos de edad, respectivamente, fueron 3,2% frente al 7,8%, 7,8% frente al 9,6% y 14,8% frente al 9,0%. Por cada aumento de 10 años en la edad, el aHR del criterio principal de valoración aumentó (es decir, fue menos favorable para la ablación) un promedio de 27% (valor *P* de la interacción = 0,215). Se observó un patrón similar con la mortalidad por toda causa: por cada aumento de 10 años en la edad, el aHR aumentó un promedio de 46% (valor *P* de la interacción = 0,111). Las tasas de recidiva de la fibrilación auricular fueron inferiores con la ablación que con la farmacoterapia en los subgrupos de edad (aHR 0,47, 0,58 y 0,49, respectivamente). Las complicaciones relacionadas con el tratamiento fueron poco frecuentes en ambos grupos ($< 3\%$), independientemente de la edad.

CONCLUSIONES: Se encontraron variaciones en función de la edad en los resultados clínicos para la ablación por catéter en comparación con la farmacoterapia, con los mayores beneficios relativos y absolutos de la ablación por catéter en los pacientes más jóvenes. No se observaron beneficios pronósticos para la ablación en los pacientes de más edad. No se encontraron diferencias por edad en las complicaciones relacionadas con el tratamiento ni en la eficacia relativa de la ablación por catéter para prevenir arritmias auriculares recurrentes.

REGISTRO: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Identificador único: NCT00911508.

Palabras clave: grupos etarios ■ antiarrítmicos ■ fibrilación auricular ■ ablación por catéter ■ venas pulmonares

Editorial, ver pág. 4

Correspondencia a: Tristram D. Bahnson, MD, Profesor de Medicina, Duke Hospital North Suite 7451, 2301 Erwin Road, Durham, NC 27710. Email: Tristram.Bahnson@duke.edu
El material complementario, el podcast y la transcripción están disponibles con este artículo en <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297>.
El crédito de la Formación médica continua (CME, *Continuing medical education*) está disponible para este artículo. Para realizar el cuestionario acceda a <http://cme.ahajournals.org>.
Para conocer las Fuentes de financiación y Declaración de conflicto de intereses, ver página 15-16.
© 2022 American Heart Association, Inc.
Circulation está disponible en www.ahajournals.org/journal/circ

Perspectiva clínica

¿Qué hay de nuevo?

- Este es el primer informe completo del análisis de subgrupos de edad del ensayo CABANA (*Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*, Ablación con catéter frente a farmacoterapia antiarrítmica para la fibrilación auricular).
- Las relaciones entre los resultados clave del estudio que incluyen la mortalidad y los resultados de la recurrencia de la fibrilación auricular y la edad de los pacientes se informan utilizando la edad como variable continua.
- Se identificó una clara relación entre la edad y los resultados seleccionados de CABANA, por lo que el beneficio relativo de la ablación por catéter en comparación con la farmacoterapia fue mayor en los pacientes más jóvenes y disminuyó con la edad avanzada; la ablación por catéter fue superior a la farmacoterapia para reducir la recurrencia de la fibrilación auricular en todos los grupos de edad.

¿Cuáles son las implicancias clínicas?

- Las pruebas de un beneficio pronóstico de la ablación por catéter en la fibrilación auricular fueron más fuertes en pacientes más jóvenes.
- Independientemente de la edad, en los pacientes con fibrilación auricular sintomática para los que se prefiere una estrategia de control del ritmo y que tienen intolerancia a los fármacos o en quienes no tienen eficacia, la ablación por catéter es una estrategia de tratamiento razonable.

Abreviaturas no convencionales y acrónimos

aHR (<i>adjusted hazard ratio</i>)	cociente de riesgos instantáneos ajustados
CABANA (<i>Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation</i>)	Ablación por catéter frente a la farmacoterapia antiarrítmica para el ensayo de fibrilación auricular
FA	fibrilación auricular
HR (<i>hazard ratio</i>)	cocientes de riesgos instantáneos

Los ensayos aleatorizados iniciales de ablación por catéter para la fibrilación auricular (FA) se centraron en pacientes relativamente jóvenes e informaron que la ablación era superior a la farmacoterapia para reducir o eliminar la FA y mejorar la calidad de vida.^{1,2} Los informes observacionales posteriores de la ablación por catéter indicaban que los beneficios relativos de la ablación por catéter previenen las recurrencias de FA ex-

tendidas a los grupos de edad avanzada, en asociación a las tasas de complicaciones razonablemente bajas.³⁻⁵ Sin embargo, los datos de ningún ensayo controlado aleatorizado grande han examinado si (y de qué manera) los resultados clínicos a largo plazo de la ablación por catéter varían en función de la edad del paciente, en comparación con la terapia médica.

El ensayo CABANA (*Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*, Ablación con catéter frente a la farmacoterapia antiarrítmica para fibrilación auricular) fue el primer ensayo clínico aleatorizado prospectivo de gran magnitud con seguimiento ampliado para comparar la ablación por catéter y la farmacoterapia en relación con los resultados de inclusión de la mortalidad en una población de pacientes diversa que comprendía un amplio espectro de edades y todos los tipos de FA.⁶ Como se informó anteriormente, el ensayo mostró que la ablación por catéter tuvo un efecto no concluyente en el criterio principal de valoración compuesto del estudio (un compuesto de muerte, accidente cerebrovascular discapacitante, hemorragia grave o paro cardíaco) y en la mortalidad por toda causa.⁷ Los criterios de valoración secundarios de la recurrencia de la FA, la calidad de vida y el compuesto de mortalidad y hospitalización por causas cardiovasculares mostraron beneficios clínicamente consecuentes de la ablación por catéter en comparación con la farmacoterapia.^{8,9}

Los análisis de subgrupos preespecificados revelaron una reducción de ≈50% en el resultado primario con ablación por catéter en relación con la farmacoterapia en los pacientes < 65 años en el momento de la inscripción, pero mostraron un beneficio reducido en los pacientes adultos mayores.⁷ Este informe proporciona una descripción más completa de la relación de la edad del paciente con los beneficios y los riesgos de la ablación por catéter en CABANA.

MÉTODOS

Resumen

CABANA es un ensayo patrocinado por los *National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute* y los conjuntos de datos del ensayo se harán públicos por medio del sitio web BioLINCC.⁷

CABANA incorporó a 2204 pacientes con FA no tratada o infratratada (los pacientes fueron excluidos si no habían tenido resultados con > 1 antiarrítmico de membrana activa prescrito). Los pacientes ≥ 18 años fueron admisibles independientemente del tipo de FA (paroxística, persistente, persistente de larga duración) siempre que el tratamiento de la FA estuviera clínicamente indicado según el criterio del médico responsable.^{6,7} La admisibilidad requería además que aquellos < 65 tuvieran enfermedades concomitantes adicionales que atribuyeran un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (hipertensión, insuficiencia cardíaca, antecedentes de accidente cerebrovascular, diabetes u otros problemas cardíacos).⁶

Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción de 1:1 a la estrategia de tratamiento de ablación por catéter

frente a la farmacoterapia. La ablación por catéter incluyó el aislamiento de la vena pulmonar confirmado con un catéter de identificación circular, y se permitió la ablación adicional auxiliar a discreción de los operadores.⁶ Los pacientes asignados aleatoriamente a la farmacoterapia podrían someterse a una terapia con antiarrítmicos secuenciales o a terapias de control de la frecuencia, dirigidas por el criterio de los médicos responsables; la mayoría de los pacientes recibieron terapia de control del ritmo con antiarrítmicos.⁷ Se han descrito previamente detalles adicionales sobre las estrategias de tratamiento aleatorizado.⁶ La mediana de seguimiento en CABANA fue de 48,5 meses. La junta de revisión institucional o comité ético de cada centro aprobó el estudio, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Resultados del ensayo CABANA

El criterio principal de valoración de CABANA fue un compuesto de muerte, accidente cerebrovascular discapacitante, hemorragia grave o paro cardíaco.⁶ Los criterios de valoración secundarios incluyeron mortalidad por toda causa, el compuesto de muerte u hospitalización por causas cardiovasculares y FA recurrente. La FA recurrente se registró mediante un sistema de monitorización exclusivo (CABANA Box) disponible en el 86% de los centros de inscripción.⁹ La FA recurrente se definió como un episodio de arritmia auricular fuera del período de supresión de 90 días que duró ≥ 30 segundos y las recurrencias de la FA fueron adjudicadas por el laboratorio central de ECG de CABANA.

Análisis estadístico

Este análisis de subgrupos de edad de la población de CABANA fue preespecificado.⁶ Los pacientes se agregaron en grupos de edad para propósitos descriptivos mediante el uso de los valores de corte de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de < 65 , 65 a 74 y ≥ 75 años.⁷ Los análisis primarios utilizaron la edad como variable continua en los modelos pronósticos.

Para las estadísticas descriptivas se utilizaron las medianas (percentiles 25 y 75) para las variables continuas y los recuentos (porcentajes) para las variables categóricas. Las comparaciones de tratamiento se realizaron con la intención de tratar para definir la asignación de tratamiento. Se utilizó la estimación de Kaplan-Meier para elaborar curvas de supervivencia de acuerdo con el análisis del tiempo transcurrido hasta el episodio.¹⁰

Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox no ajustados y ajustados para estimar los cocientes (HR, *hazard ratio*) de riesgos instantáneos promedio relativos de los efectos del tratamiento con los IC del 95% asociados.¹¹ El efecto de la edad sobre el HR de la ablación:farmacoterapia se estimó mediante la inclusión de la edad y un término de interacción de edad \times tratamiento en los modelos, con la edad como variable continua. Los modelos ajustados de Cox incluyeron las siguientes variables: tratamiento, edad, interacción de edad \times tratamiento, sexo, raza y etnia, tipo de FA, años desde el inicio de la FA, antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía estructural (insuficiencia mitral, hipertrofia ventricular izquierda y aumento del diámetro auricular izquierdo), puntuación de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, antecedentes de arteriopatía coronaria e hipertensión. Estos modelos se utilizaron para producir representaciones gráficas descriptivas de la relación entre la edad y el efecto estimado del tratamiento y para calcular el aumento relativo en el HR asociado a un aumento de 10 años en la edad.

Para evitar la caída de los pocos pacientes que tenían ≥ 1 covariable basal faltante de los análisis del modelo Cox, los

análisis principales utilizaron un método de imputación simple con la mediana (variables continuas) o el modo (variables categóricas). Las estimaciones generadas sin datos imputados eran casi idénticas (no se muestran los datos).

Las tasas de incidencia acumuladas de la FA recurrente (FA/aleteo auricular/taquicardia auricular) se calcularon mediante el uso de un modelo proporcional de riesgos instantáneos (Fine-Gray) asumiendo la muerte como riesgo concurrente y con ajustes para las covariables enumeradas anteriormente.¹² Solo se incluyeron en esta parte del análisis los 1240 pacientes que utilizaron el registrador CABANA-Box exclusivo y proporcionaron registros de período posterior a la supresión.⁹

Los valores de P , cuando se proporcionan, se consideran como ayudas de interpretación complementarias que reflejan lo imprevisto de los efectos o las diferencias que se observan bajo la suposición de que la hipótesis nula es verdadera.¹³ Los valores de P de la interacción de tratamiento \times covariable se utilizan comúnmente para determinar la presencia de interacciones de tratamiento consecuentes. Sin embargo, debido al poder estadístico escaso que estas pruebas suelen tener en este contexto, también se examinaron los efectos relativos y absolutos de las variaciones de la edad en los resultados del tratamiento y se utilizaron representaciones gráficas para complementar las estimaciones numéricas al proporcionar un examen exhaustivo de las relaciones relevantes.¹⁴ No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc).

RESULTADOS

Características basales

La edad se distribuyó igualmente de acuerdo con el grupo de tratamiento en CABANA. Dentro de cada subgrupo de edad, las características principales demográficas y clínicas se equipararon razonablemente bien mediante la asignación aleatoria del tratamiento (Tabla). Sin embargo, muchos factores basales variaron en función de la edad. El grupo de pacientes de ≥ 75 tenían una mayor proporción de mujeres, una menor proporción de minorías raciales o étnicas y diabetes, y una mayor proporción tenían $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 2$ o revascularización previa en comparación con grupos de menor edad (Tabla S1). La proporción de pacientes con FA paroxística o persistente/persistente de larga duración no difirió significativamente entre los grupos de edad (Tabla S1). La mediana de duración de la FA antes de la inscripción en el estudio fue de 1,2 años, 1,1 años y 0,8 años para el grupo de edad < 65 años, 65 a 74 años y ≥ 75 años, respectivamente.

Datos del tratamiento

De los 766 pacientes que tenían < 65 años al inicio del estudio, 375 (49,0%) se asignaron aleatoriamente al grupo de ablación y 391 (51,0%) al grupo de farmacoterapia (Tabla). En los 1130 pacientes de 65 a 74 años, 577 (51,1%) se asignaron aleatoriamente a la ablación y 553 (48,9%) a la farmacoterapia. De los 308 pacientes ≥ 75 años, 156 (50,6%) fueron asignados aleatoriamente a la ablación y 152 (49,4%) a la farmacoterapia.

Tabla. Características basales según el grupo de edad y tratamiento

Características	Edad: <65 años (N = 766)		Edad: 65–74 años (N = 1130)		Edad: ≥75 años (N = 308)	
	Ablación (N = 375)	Fármaco (N = 391)	Ablación (N = 577)	Fármaco (N = 553)	Ablación (N = 156)	Fármaco (N = 152)
Edad						
N	375	391	577	553	156	152
Mediana (Q1, Q3)	59,2 (54,3, 62,1)	59,4 (55,7, 62,6)	69,3 (67,3, 71,8)	69,3 (67,2, 71,9)	77,6 (76,5, 80,0)	77,3 (76,0, 79,4)
Sexo femenino	94/375 (25,1)	104/391 (26,6)	234/577 (40,6)	234/553 (42,3)	85/156 (54,5)	68/152 (44,7)
Minorías [*]	54/375 (14,4)	51/389 (13,1)	47/574 (8,2)	49/553 (8,9)	12/155 (7,7)	12/152 (7,9)
Antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	48/375 (12,8)	32/390 (8,2)	50/577 (8,7)	52/553 (9,4)	19/156 (12,2)	19/152 (12,5)
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	64/375 (17,1)	68/389 (17,5)	80/577 (13,9)	74/553 (13,4)	30/156 (19,2)	21/152 (13,8)
Clase II o superior de la <i>New York Heart Association</i>	130/373 (34,9)	154/388 (39,7)	184/569 (32,3)	179/551 (32,5)	64/155 (41,3)	67/150 (44,7)
CHA ₂ DS ₂ -VASc > 2	117/375 (31,2)	113/391 (28,9)	359/577 (62,2)	364/553 (65,8)	151/156 (96,8)	141/152 (92,8)
Tipo de fibrilación auricular en el momento de la inscripción						
Paroxística	159/375 (42,4)	155/390 (39,7)	247/577 (42,8)	263/553 (47,6)	64/156 (41,0)	58/152 (38,2)
Persistente y persistente de larga duración	216/375 (57,6)	235/390 (60,3)	330/577 (57,2)	290/553 (52,4)	92/156 (59,0)	94/152 (61,8)
Insuficiencia de la válvula mitral	129/304 (42,4)	127/296 (42,9)	210/426 (49,3)	191/362 (52,8)	66/109 (60,6)	53/99 (53,5)
Disfunción diastólica	30/243 (12,3)	41/255 (16,1)	43/308 (14,0)	39/308 (12,7)	15/84 (17,9)	21/80 (26,3)
Hipertrofia ventricular izquierda	145/314 (46,2)	166/304 (54,6)	143/436 (32,8)	121/374 (32,4)	46/114 (40,4)	41/102 (40,2)
Uso previo de fármacos antiarrítmicos	174/355 (49,0)	183/368 (49,7)	249/547 (45,5)	289/534 (54,1)	68/145 (46,9)	79/146 (54,1)
Revascularización previa (intervención coronaria percutánea o intervención quirúrgica de injerto de revascularización coronaria)	29/375 (7,7)	41/390 (10,5)	65/577 (11,3)	69/553 (12,5)	37/156 (23,7)	23/152 (15,1)
Diabetes	111/375 (29,6)	117/390 (30,0)	139/577 (24,1)	131/553 (23,7)	30/156 (19,2)	33/152 (21,7)
ACV previo	26/375 (6,9)	17/390 (4,4)	33/577 (5,7)	33/553 (6,0)	9/156 (5,8)	8/152 (5,3)
Uso previo de anticoagulantes orales directos	231/375 (61,6)	259/391 (66,2)	364/577 (63,1)	325/553 (58,8)	94/156 (60,3)	104/152 (68,4)
Hipertensión	305/375 (81,3)	344/390 (88,2)	440/577 (76,3)	434/553 (78,5)	131/156 (84,0)	122/152 (80,3)
Índice de masa corporal						
N	374	384	560	548	152	152
Mediana (Q1, Q3)	31,9 (27,6, 36,4)	31,7 (28,2, 36,6)	29,7 (26,7, 33,7)	30,0 (26,4, 34,6)	27,6 (24,7, 31,3)	27,6 (25,2, 31,1)
Diámetro auricular izquierdo						
N	210	228	270	258	72	70
Mediana (Q1, Q3)	4,6 (4,1, 5,1)	4,6 (4,2, 5,2)	4,4 (4,0, 4,9)	4,3 (3,9, 4,8)	4,4 (3,8, 4,6)	4,5 (4,0, 4,9)
Índice de volumen auricular izquierdo						
N	75	66	104	105	23	17
Mediana (Q1, Q3)	41,0 (32,0, 50,0)	40,4 (35,3, 48,0)	39,0 (29,9, 48,7)	36,0 (27,7, 44,2)	42,0 (30,7, 56,0)	34,0 (33,0, 47,0)
Años desde el inicio de la fibrilación auricular						
N	373	383	576	551	151	151
Mediana (Q1, Q3)	1,3 (0,4, 4,3)	1,1 (0,3, 3,7)	1,0 (0,3, 3,9)	1,1 (0,3, 3,8)	0,8 (0,2, 4,1)	0,8 (0,2, 3,5)

Los valores mostrados son n/N (%) a menos que se indique lo contrario. Q1 indica 1^{er} cuartil; y Q3, 3^{er} cuartil.

*Raza hispana o latina o no blanca. El investigador del centro determinó el estado de minoría junto con el paciente en función de categorías predefinidas según lo requerido por los *National Institutes of Health* (NIH) que utilizan categorías especificadas por los NIH.

De los 375 pacientes en el grupo de ablación que tenían < 65 años, 345 (92,0%) tenían el procedimiento de ablación asignado a una mediana de 32 días (percentil 25, 75, 10, 60). Los valores correspondientes para los 577 pacientes de 65 a 74 años fueron de 522 (90,5%) a una mediana de 28 días (percentil 25, 75, 14, 51), y

para los 156 pacientes de ≥ 75 años los valores correspondientes fueron 139 (89,1%) a una mediana de 30 días (percentil 25, 75, 17, 58). En el grupo de ablación había 145 (43,2%), 232 (45,8%) y 59 (43,7%) pacientes que recibían un fármaco de control del ritmo en algún momento durante el período posterior a la supresión y

78 (23,2%), 143 (28,3%) y 40 (29,6%) pacientes que recibían un fármaco de control del ritmo en el último contacto de seguimiento disponible.

De los 391 pacientes en el grupo de farmacoterapia de < 65 años, 113 (28,9%) pacientes pasaron a la ablación a una mediana de 381 días. Los valores correspondientes para los 553 pacientes de 65 a 74 años fueron de 157 (28,4%) a una mediana de 369 días, y para los 152 pacientes \geq 75 años, los valores correspondientes fueron de 31 (20,4%) a una mediana de 282 días. Se utilizó un fármaco de control del ritmo en 310 (80,7%), 468 (87,0%) y 118 (83,7%) pacientes en algún momento durante el período posterior a la supresión, y en 201 (52,3%), 285 (53,0%) y 73 (51,8%) pacientes en el último seguimiento disponible.

Complicaciones relacionadas con el tratamiento

Los episodios adversos relacionados con el tratamiento fueron poco frecuentes en ambos grupos y no mostraron una asociación evidente a la edad (Tabla S2). Para los pacientes del grupo de ablación que recibieron una ablación, el hematoma y el derrame pericárdico sin necesidad de intervención fueron los episodios adversos más comunes relacionados con el procedimiento y ocurrieron en < 3%. Entre los pacientes que recibieron farmacoterapia, la disfunción tiroidea fue el episodio adverso más común y se produjo en < 2%.

Criterios de valoración clínicos por intención de tratar

Criterio de valoración principal de CABANA

Para el criterio de valoración principal compuesto de CABANA, el HR de la ablación:farmacoterapia varió con-

tinuamente con la edad, y los mayores beneficios relativos estimados para la ablación se produjeron en la porción más joven de la cohorte y un HR de 1 (coherente con la ausencia de diferencias en los efectos del tratamiento) o superior se produjo a \approx 78 años (Figura 1). Por cada aumento de 10 años en la edad, el cociente de riesgos instantáneos ajustado (aHR) aumentó (se volvió menos favorable para la ablación) en un promedio de 27% (valor de P de la interacción = 0,215). Cuando los pacientes se agruparon en 3 subgrupos de edad preespecificados, el aHR de la ablación:fármaco para el criterio principal de valoración fue de 0,57 (IC del 95%, 0,30–1,09) para los < 65 años, 0,79 (IC del 95%, 0,54–1,16) para los de 65 a 74 años y 1,39 (IC del 95%, 0,75–2,58) para los de \geq 75 años (valor de P de la interacción = 0,134; Figura 2). Las tasas de episodios correspondientes del compuesto principal de Kaplan-Meier a 4 años fueron las siguientes (Figura 2): para el grupo de < 65 años, 3,2% de ablación, 7,8% de farmacoterapia; para el grupo de 65 a 74 años, 7,8% de ablación, 9,6% de farmacoterapia; y para el grupo de \geq 75 años, 14,8% de ablación, 9,0% de farmacoterapia. En la Figura S1 se muestran los gráficos de subgrupos de edad de la tasa de episodios del compuesto principal de Kaplan-Meier.

Mortalidad total

Se obtuvo un patrón similar de resultados para el efecto de tratamiento estimado sobre la mortalidad total solamente como una función de la edad al momento de la inscripción (valor de P de la interacción = 0,111; Figura 3). Por cada incremento de 10 años en la edad, el aHR de la ablación:farmacoterapia aumentó un promedio de 46%. El aHR de la ablación:farmacoterapia fue de 0,46 (IC del 95%, 0,21–1,00) para el grupo de < 65 años, 0,72 (IC del 95%, 0,44–1,18) para el grupo de 65 a 74

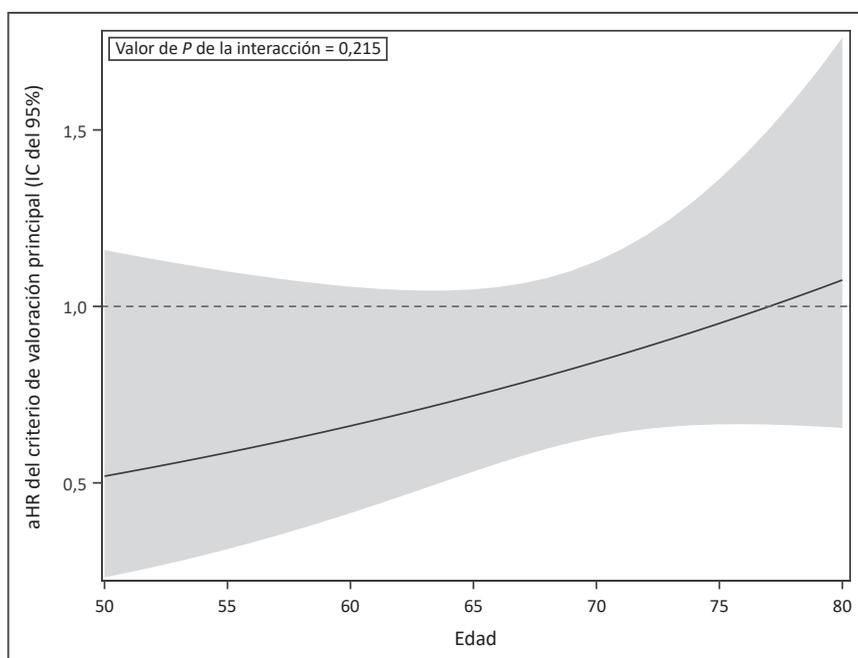


Figura 1. Efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración principal en función de la edad como variable continua.

La reducción del riesgo relativo con la ablación por catéter frente a la farmacoterapia en función de la edad como variable continua para el criterio de valoración principal compuesto de muerte, accidente cerebrovascular discapacitante, hemorragia grave o paro cardíaco. La figura muestra el cociente de riesgos instantáneos ajustado como una línea negra sólida con los IC del 95% representados como el área sombreada. El grupo que recibió fármacos se utiliza como grupo de referencia. El aHR indica un cociente de riesgos instantáneos ajustado.

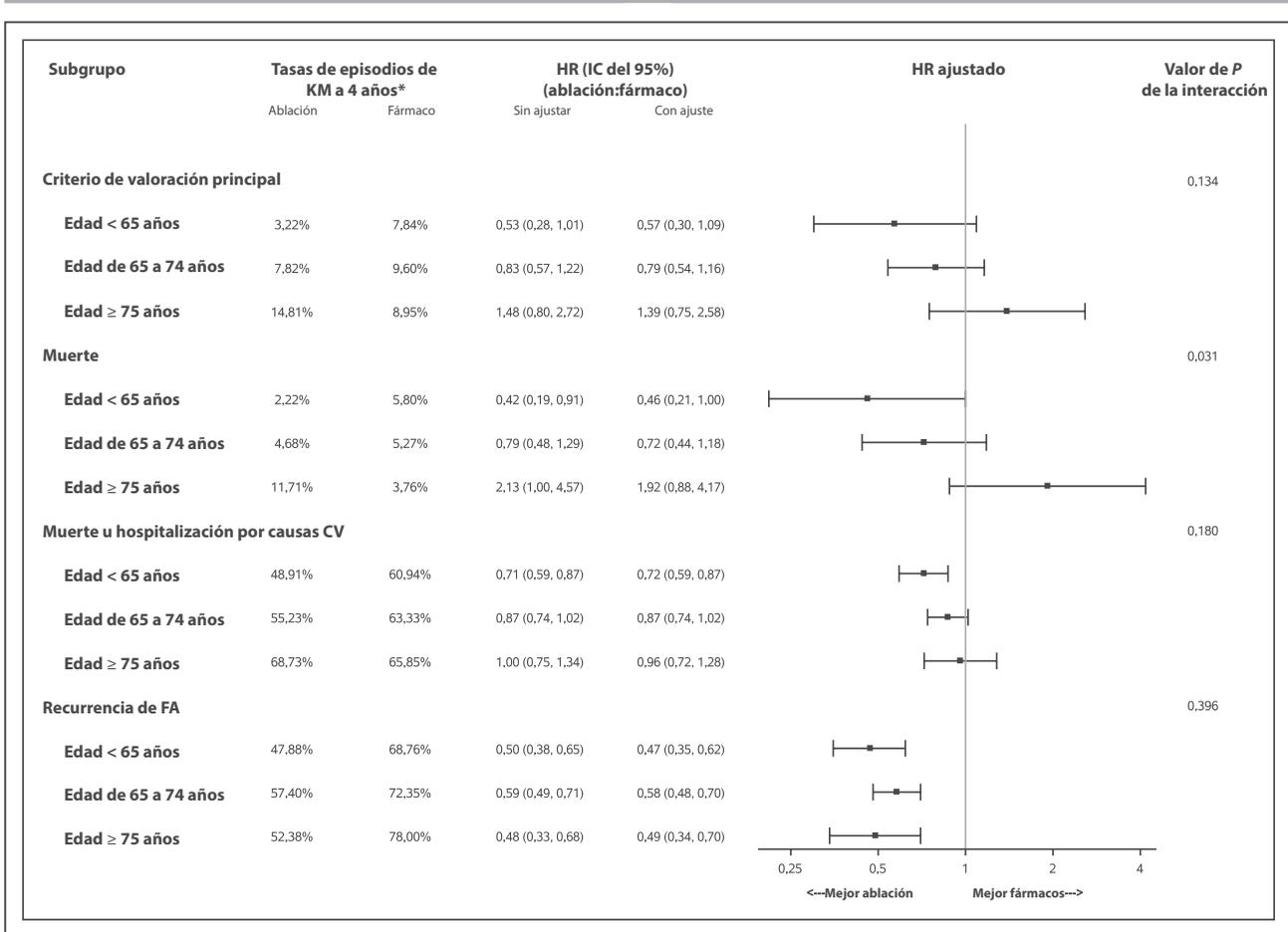


Figura 2. Tasas de episodios de Kaplan-Meier a cuatro años y cocientes de riesgo no ajustados y ajustados por subgrupos de edad con intención de tratar.

CV indica cardiovascular; FA, fibrilación auricular; HR (*hazard ratio*), cociente de riesgos instantáneos y KM, Kaplan-Meier.

años y 1,92 (IC del 95%, 0,88–4,17) para el grupo de ≥ 75 años (valor de P de la interacción = 0,031; Figura 2). En la Figura S2 se muestran los gráficos de subgrupo de edad para la mortalidad total de Kaplan-Meier.

Los pacientes del grupo de ablación mostraron el aumento monotónico esperado en la mortalidad en función del aumento de la edad (Figura 2). La mortalidad a cuatro años fue de 2,2% en los pacientes < 65 años, 4,7% en el grupo de 65 a 74 y 11,7% en el grupo de ≥ 75. En el grupo de ablación, no se produjeron muertes durante los primeros 6 meses de seguimiento, independientemente de la edad. En el grupo de farmacoterapia, las estimaciones correspondientes de la mortalidad a 4 años fueron del 5,8%, 5,3% y 3,8%, respectivamente.

Este patrón de relación divergente entre la edad y la mortalidad total por grupo de tratamiento también se observó para el criterio de valoración compuesto (Figura 2) y para la mortalidad cardiovascular (no se muestran los datos).

Mortalidad u hospitalización por causas cardiovasculares

Para el criterio de valoración compuesto de muerte u hospitalización por causas cardiovasculares, se encontró

un gradiente de edad similar inverso del beneficio de la ablación, pero la magnitud del efecto del tratamiento fue sustancialmente mayor y tuvo mejor precisión (IC más estrechos; valor de P de la interacción = 0,031; Figura 2, Figura S3).

Recurrencia de la FA

En el subgrupo de pacientes que utilizaron el sistema de registro de CABANA, la ausencia de FA recurrente (FA/aleteo auricular/taquicardia auricular) mejoró de forma sistemática mediante la ablación por catéter en relación con la farmacoterapia en el espectro etario: aHR, 0,47 (IC del 95%, 0,35–0,62) para < 65 años; aHR, 0,58 (IC del 95%, 0,48–0,70) para 65 a 74 años; y aHR, 0,49 (IC del 95%, 0,34–0,70) para ≥ 75 años (Figura 2, Figura S4).

En el grupo de ablación, los pacientes < 65 años presentaron una tasa de recurrencia de la FA a 4 años de 48% frente a 57% y 52% para los pacientes de 65 a 74 y ≥ 75 años, respectivamente (Figura 2). En el grupo de farmacoterapia, las tasas de recurrencia de la FA a 4 años correspondientes fueron del 69%, 72% y 78%, respectivamente (Figura 2).

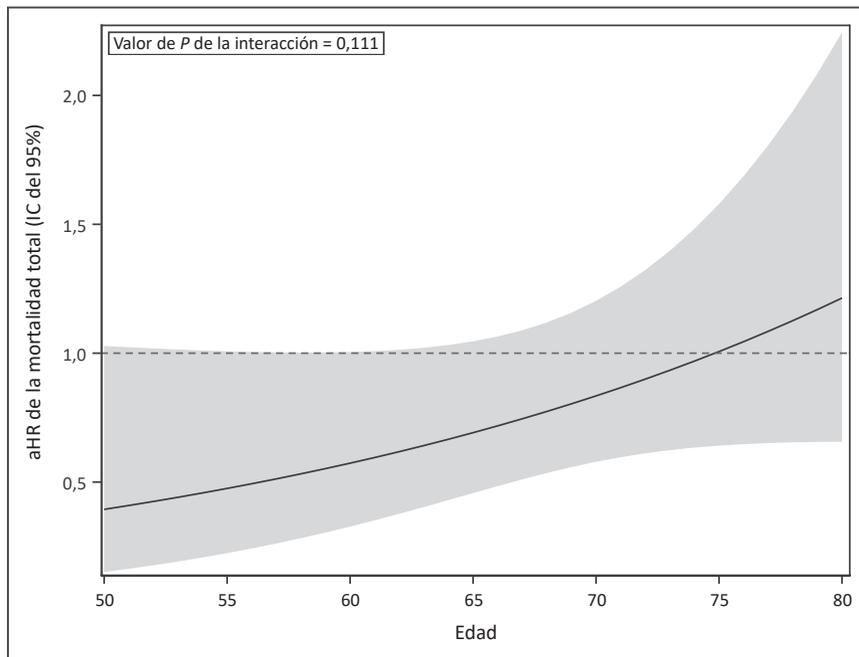


Figura 3. Efecto del tratamiento sobre la mortalidad total en función de la edad como variable continua.

La reducción del riesgo relativo con la ablación por catéter frente a la farmacoterapia en función de la edad como variable continua de la mortalidad total. La figura muestra el cociente de riesgo ajustado como una línea negra sólida con los IC del 95% representados como el área sombreada. El grupo que recibió fármacos se utiliza como grupo de referencia. aHR (*adjusted hazard ratio*) indica cociente de riesgos instantáneos ajustado.

DISCUSIÓN

Resultados principales

Como parte de los análisis de subgrupos preespecificados en el ensayo CABANA, se informó previamente que el efecto de la ablación en el criterio de valoración principal variaba según la edad. Específicamente, los pacientes que recibieron ablación y tenían < 65 años mostraron beneficios en comparación con los pacientes que recibieron farmacoterapia (HR, 0,52 [IC del 95%, 0,27–1,00]), pero esto no sucedió en los grupos de más edad.⁷ El objetivo del presente informe es examinar este resultado con mayor profundidad. Los resultados principales de esta investigación confirman que el beneficio del tratamiento evaluado en escalas relativa y absoluta varió en función de la edad, con pacientes mayores que presentaban beneficios pronósticos incrementales progresivamente menores de la ablación por catéter. Entre los pacientes de más edad (≥ 75 años), nuestros análisis incluyen la posibilidad de peores resultados con la ablación, aunque ese tipo de inferencias deben atenuarse por una apreciación de la mayor incertidumbre en este intervalo etario que puede atribuirse al menor número de pacientes (308/2204, 14%) inscritos en el ensayo. Se observaron variaciones similares según la edad para el criterio de valoración principal y para la mortalidad por toda causa. Aunque la edad era un subgrupo preespecificado en CABANA, no se esperaba la variación observada de la edad en la eficacia relativa del tratamiento.

Variación relacionada con la edad en los resultados con la ablación frente a la farmacoterapia: posibles explicaciones

Se pueden proponer varias explicaciones para explicar por qué los resultados de la ablación por catéter en re-

lación con la farmacoterapia en la FA pueden variar en función de la edad. En primer lugar, es razonable esperar que los sujetos de más edad enfrenten mayores riesgos de procedimiento a corto plazo, lo que podría cancelar algunos beneficios a más largo plazo de una supresión más eficaz de la FA. Sin embargo, en CABANA no se produjo mortalidad debido al procedimiento en ningún paciente asignado aleatoriamente a la estrategia de ablación y las complicaciones significativas no mortales fueron poco frecuentes en ambos grupos. En segundo lugar, los pacientes de más edad con FA podrían tener una enfermedad más avanzada y establecida, con más miopatía auricular y remodelación. Las implicaciones de esta posibilidad son que la FA en pacientes mayores sería más difícil de tratar eficazmente para lograr la supresión sostenida de la FA y, por lo tanto, la magnitud de cualquier beneficio asociado a la supresión de la FA sería menor. Sin embargo, hay pocas pruebas de que los sujetos de más edad en CABANA realmente tenían FA en estadio más grave o avanzada. No se observaron diferencias entre los subgrupos de edad en la proporción de sujetos con FA persistente al inicio del estudio (Tabla S1). La mediana de tiempo desde el inicio de la FA hasta la inscripción no fue más prolongada para los sujetos de más edad. En el subconjunto de sujetos con datos de imágenes de referencia, el diámetro y el volumen auricular izquierdo no aumentaron de forma sistemática en función de la edad (no se muestran los datos). Por lo tanto, la edad avanzada en CABANA no era claramente un marcador para la miopatía auricular más avanzada, al menos por estas medidas.

Una tercera posible explicación para la variación relacionada con la edad en el efecto del tratamiento de ablación de CABANA es la posibilidad de que la tasa de cruce de la farmacoterapia a la ablación variaba según la

edad. Si la ablación reduce realmente el riesgo del criterio de valoración principal (sobre todo la mortalidad), entonces más cruces del grupo de fármaco deben reducir la diferencia en las tasas de episodios entre los 2 grupos y reducir la magnitud del efecto del tratamiento. Los cruces en el subgrupo de farmacoterapia de ≥ 75 años fueron inferiores (tasa de cruce del 20%) que en los pacientes más jóvenes (tasa de cruce del 28% al 29%), por lo que las diferencias de cruce no parecen ser una explicación suficiente de las diferencias observadas en el tratamiento a largo plazo.

Una cuarta posibilidad es que la variación observada del efecto del tratamiento relacionado con la edad sea un marcador de alguna variación importante, pero aún no reconocida, en la relación causal entre la FA y los resultados clínicos adversos. Está comprobado que la FA se asocia a un aumento de la mortalidad tanto en las cohortes clínicas como en la población.^{15,16} Si la FA es una causa completamente modificable de ese aumento del riesgo, un indicador de riesgo no modificable (como la propia edad) o una combinación de ambas sigue sin determinarse. En otras palabras, es posible que el riesgo modificable asociado a la FA sea más prevalente en los pacientes más jóvenes con FA, mientras que la FA en pacientes mayores puede asociarse a una mayor frecuencia con un riesgo no modificable. Un ejemplo de esto en un contexto muy diferente se puede encontrar en el caso de las arritmias ventriculares que conducen a la muerte súbita. En el ensayo SCD-HeFT (*Sudden Death in Heart Failure*, Muerte súbita en la insuficiencia cardíaca), observamos que la prevención primaria con la terapia con desfibrilador cardioversor implantable fue beneficiosa para reducir la mortalidad en los pacientes de clase II de la *New York Heart Association*, pero no en la clase III.¹⁷ La explicación parece ser que, en el contexto de una insuficiencia cardíaca más avanzada, la proporción de muertes por arritmias que potencialmente se pueden prevenir con un desfibrilador cardioversor implantable adecuado es sustancialmente menor que en la clase II de la *New York Heart Association* (un problema de riesgos concurrentes) y que, incluso cuando el mecanismo de la muerte es una taquiarritmia ventricular, el desfibrilador cardioversor implantable, con frecuencia, no logra restablecer un ritmo cardíaco estable (posiblemente un problema de eficacia de la terapia).^{18,19} La posibilidad de riesgos concurrentes parece improbable en CABANA, dado que la tasa de mortalidad que se observó en los pacientes de ≥ 75 años asignados aleatoriamente a la farmacoterapia fue bastante baja, de hecho, mucho más baja que las tasas de mortalidad general de los estudios observacionales, de gran magnitud recientes de la FA que incluyeron a muchos sujetos > 75 años.^{20,21} La disociación en los pacientes de más edad en el grupo de farmacoterapia entre el mantenimiento deficiente del ritmo sinusal/la recurrencia de la FA (peor que en los pacientes más jóvenes que reciben farmacoterapia y en los pacientes del grupo de ablación en todas las edades) y su muy baja mortalidad favorece una explicación que no se relaciona con la FA.

Por lo tanto, una posibilidad final por considerar es que la ausencia de un gradiente de mortalidad relacionado con la edad en el grupo de farmacoterapia y la variación resultante en los beneficios relativos del tratamiento de la ablación reflejan “el juego del azar”. La aleatorización solo garantiza el equilibrio del grupo de tratamiento, o la intercambiabilidad, en previsión, pero no garantiza que todas las características potencialmente relevantes estén completamente equilibradas en ambos grupos en una cohorte de ensayo específica. Cuando se examinan los subgrupos, las posibilidades de desequilibrios aumentan y si afectan a factores no medidos con importancia causal/pronóstica, se pueden crear patrones inesperados en los resultados relacionados con el tratamiento.

Resultados de ablación de la FA y la mortalidad

El ensayo CABANA se diseñó originalmente para probar la conexión de la mortalidad debido a la FA al suponer que la ablación por catéter reduciría la FA y, por lo tanto, reduciría la mortalidad por toda causa en relación con la farmacoterapia.⁶ Los mecanismos primarios que se supone que conectan la FA con la mortalidad son los accidentes cerebrovasculares grandes y la insuficiencia cardíaca progresiva. El riesgo de accidente cerebrovascular se mitiga principalmente con la anticoagulación oral eficaz. Si el control del ritmo añade protección contra el accidente cerebrovascular a la anticoagulación sigue sin determinarse. La insuficiencia cardíaca progresiva parece ser ahora la mayor amenaza pronóstica de la FA, especialmente entre los pacientes de más edad.²⁰ En una gran cohorte de sujetos de edad avanzada con dispositivos cardíacos implantados y FA no permanente, se asoció una mayor carga de FA a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca de nueva aparición y de mortalidad por toda causa.²² Esto es coherente con el pensamiento en evolución sobre la importancia de la miocardiopatía auricular y la inflamación en el avance de la FA.

Las primeras pruebas de ensayos de que la supresión más efectiva de la FA con la ablación por catéter en relación con la farmacoterapia produjo un beneficio en la mortalidad provinieron del ensayo CASTLE-AF (*Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with LV Dysfunction and AF*, Ablación por catéter frente al tratamiento convencional estándar en los pacientes con disfunción VI y FA) que incorporó a pacientes con FA e insuficiencia cardíaca sistólica (clase \geq II de la *New York Heart Association*) con una fracción de eyección $\leq 35\%$.²³ En CASTLE-AF, los beneficios relativos de la ablación frente a la terapia médica en la mortalidad fueron algo mayores en los pacientes < 65 años (HR, 0,48 [IC del 95%, 0,27–0,85]) que en los pacientes ≥ 65 años (HR, 0,79 [IC del 95%, 0,50–1,23]).²³

Noseworthy et al.²¹ informaron sobre 135 688 pacientes admisibles de CABANA que se trataron con la ablación por catéter o farmacoterapia en una base de datos administrativa de sujetos con cobertura de seguro

médico y encontró que los pacientes < 65 años tenían el mayor beneficio relativo de la ablación por catéter en el criterio de valoración principal de CABANA (HR, 0,57 [IC del 95%, 0,47–0,69]), con un beneficio algo menor en pacientes de más edad (HR 0,77 para edades de 65 a 74 años [IC del 95%, 0,66–0,90]; HR, 0,73 para ≥ 75 [IC del 95%, 0,62–0,87]). Las discrepancias para el subgrupo de más edad (edad ≥ 75) entre los datos del ensayo aleatorizado (CABANA) y los datos del registro observacional, junto con la ausencia de una buena explicación causal de la falta de beneficio en el tratamiento para los pacientes de más edad en CABANA, indican que a los pacientes mayores con FA que, por lo demás son candidatos apropiados para la ablación, no se les debe negar la posibilidad de la ablación a partir de estos resultados.

Limitaciones

Varias advertencias importantes deben considerarse en la interpretación de nuestros resultados. En primer lugar, los análisis de subgrupos de una sola variable de los ensayos clínicos, incluso cuando se preespecifican, deben interpretarse con considerable precaución. Los resultados del ensayo CABANA mostraron que, para la comparación de la intención de tratar de la población general, la ablación por catéter tuvo un efecto indeterminado en el criterio de valoración principal y en la mortalidad por toda causa, lo que refuerza aún más la necesidad de cautela en la interpretación de las variaciones de los resultados en los datos de subgrupos. En CABANA, no tuvimos ninguna razón en función de la experiencia y la literatura publicada disponible en el momento en que se finalizaron nuestros planes de análisis para esperar una variación importante en los efectos de la asignación de tratamiento sobre el criterio de valoración principal de CABANA según la edad. En segundo lugar, los grandes ensayos de eficacia casi nunca se potencian para los análisis de subgrupos y eso fue claramente cierto en el caso de CABANA. Por último, la división de la cohorte del ensayo en subgrupos, incluso cuando el análisis se realiza por intención de tratar, crea la posibilidad de sesgos complejos y difíciles de detectar que influyan en los resultados observados. Ese tipo de preocupaciones puede ser particularmente relevante en los ensayos de procedimientos cuando el enmascaramiento de la asignación de tratamiento es inviable. Sin embargo, los análisis de subgrupos, cuando se realizan cuidadosamente y se presentan con advertencias adecuadas, pueden proporcionar datos complementarios útiles para ayudar a comprender la compleja interacción entre los pacientes y el tratamiento que se está estudiando. Si se encuentran patrones inusuales, la replicación independiente es un paso importante en la evaluación de su credibilidad.

Conclusiones

En los pacientes con FA incluidos en el ensayo CABANA, los análisis de subgrupos preespecificados mostraron una variación en función de la edad en los resultados clí-

nicos de la ablación por catéter en relación con la farmacoterapia, de manera que los pacientes más jóvenes presentaban los mayores beneficios relativos y absolutos de los resultados clínicos con la ablación. Para los pacientes de más edad incorporados en CABANA, las estimaciones de tratamiento relativas y absolutas no mostraron ninguna ventaja pronóstica de la ablación. No se encontraron diferencias según la edad en la seguridad del tratamiento ni en la ventaja de la ablación por catéter para preservar la ausencia de arritmias auriculares recurrentes.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 16 de abril de 2021; aceptado el 1 de diciembre de 2021.

Afiliaciones

Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, NC (T.D.B., A.G., D.B.M., H.R.A.-K., A.P.S., K.L.L.). Duke Center for Atrial Fibrillation, Duke Health System, Durham, NC (T.D.B.). Cooper University Health System, Camden, NJ (A.M.R.). Mayo Clinic, Rochester, MN (K.H.M., D.L.P.). University of Washington Medical Center, Seattle (J.E.P.).

Agradecimientos

Estamos particularmente agradecidos con los coordinadores del estudio en los centros de CABANA y con los pacientes que aceptaron participar en el ensayo.

Fuentes de financiación

Este trabajo fue financiado por las subvenciones de los National Institutes of Health U01HL89709, U01HL089786, U01HL089907 y U01HL089645. El contenido de este artículo no representa necesariamente las opiniones del National Heart, Lung, and Blood Institute o del Department of Health and Human Services. St Jude Drug Foundation and Corporation, Biosense Webster Inc, Medtronic Inc y Boston Scientific Corporation.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Bahnon informa subvenciones de los National Institutes of Health (NIH)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y Mayo Clinic durante la realización del estudio; subvenciones de St. Jude Medical, Abbott Medical, Medtronic, Biosense Webster, Johnson & Johnson y Boston Scientific; honorarios de consultoría de Cardiofocus y Ventrix fuera del trabajo presentado; patentes pendientes para un catéter para imágenes intracardiacas y análisis de señales de electrograma intracardiaco. El Dr. Mark informa subvenciones de NIH/NHLBI, HeartFlow, Merck y Mayo Clinic. La Dra. Russo informa financiación de fondos de investigación de Boston Scientific, Kestra, Medilyn; consultoría con compensación de Biosense Webster, Boston Scientific y Medtronic; comité directivo de investigación con compensación de Boston Scientific y Medtronic; y regalos de Up-To-Date. K.H. Monahan informa subvenciones de NIH/NHLBI, St. Jude Foundation and Corporation, Biosense Webster, Medtronic y Boston Scientific durante la realización del estudio; consultoría sin compensación de Biosense Webster; honorarios personales de ThermoMedical fuera del trabajo presentado. El Dr. Al-Khalidi informa subvenciones de NIH/NHLBI y Mayo Clinic. La Dra. Poole informa subvenciones de KestraMedical, AtriCure y Biotronik; pago de la University of Rochester NY por su participación en un comité de eventos clínicos. El Dr. Lee informa el servicio de DSMB para estudios financiados por Medtronic y la Cardiovascular Research Foundation. En los últimos 12 meses, el Dr. Packer ha proporcionado servicios de consultoría para Abbott, AtriFix, Biosense Webster, Cardio Syntax, EBAméd, Johnson & Johnson, MediaSphere Medical, MedLumics, Medtronic, NeuCures, St. Jude Medical, Siemens, Spectrum Dynamics, Centrix y ThermoMedical. El Dr. Packer no recibió ninguna compensación personal por estas actividades de consultoría, a menos que se indique lo contrario. El Dr. Packer recibe fondos para la investigación de Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific/EPT, Cardiolsight, EBAméd, Medtronic, Siemens, St. Jude Medical, ThermoMedical, NIH, Robertson Foundation, Vital Project Funds, Mr. and Mrs. J. Michael Cook/Fund. La Mayo Clinic y el Dr. Packer tienen un interés financiero en la tecnología Analyze-AVW que puede haber sido utilizada para analizar algunas de las imágenes del corazón en esta investigación. De acuerdo con la Bayh-Dole Act, esta tecnología ha sido licenciada a entidades comerciales, y tanto la Mayo Clinic como el Dr. Packer han recibido regalías mayores de \$ 10 000, el umbral federal para un interés financiero significativo. Además, Mayo Clinic tiene una posición de capital en la compañía a la que se ha licenciado

la tecnología AVW. El Dr. Packer y la Mayo Clinic tienen participación conjunta en una empresa privada, EBAméd. Regalías de Wiley & Sons, Oxford, y St. Jude Medical. El resto de los autores no informa conflictos.

Material complementario

Tablas S1 y S2
Figuras S1–S4

REFERENCIAS

1. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498–2505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
2. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, et al; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333–340. doi: 10.1001/jama.2009.2029
3. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:146–152. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02604.x
4. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutis L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:687–693. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02293.x
5. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:621–626. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01183.x
6. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnon TD, Moretz K, Poole JE, Mascette A, Rosenberg Y, Jeffries N, et al; CABANA Investigators. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. *Am Heart J*. 2018;199:192–199. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.015
7. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnon TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, et al; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261–1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693
8. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnon TD, Poole JE, Rosenberg Y, et al; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1275–1285. doi: 10.1001/jama.2019.0692
9. Poole JE, Bahnon TD, Monahan KH, Johnson G, Rostami H, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Rosenberg Y, Mark DB, Lee KL, et al; CABANA Investigators and ECG Rhythm Core Lab. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3105–3118. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.065
10. Kaplan EL and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Assoc*. 1958;457–481.
11. Cox D. Regression models and life-tables (with discussion). *J Royal Statist Soc B*. 1972;34:187–220.
12. Fine JP and Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Statistical Assoc*. 1999;94:496–509.
13. Mark DB, Lee KL, Harrell FE Jr. Understanding the role of P values and hypothesis tests in clinical research. *JAMA Cardiol*. 2016;1:1048–1054. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3312
14. Gelman A. You need 16 times the sample size to estimate an interaction than to estimate a main effect. *Statistical Modeling, Causal Inference, and Social Science*. 2018. Accessed August 26, 2021. <https://statmodeling.stat.columbia.edu/2018/03/15/need-16-times-sample-size-estimate-interaction-estimate-main-effect/>
15. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946–952. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
16. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986–992. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.062
17. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399
18. Levy WC, Hellkamp AS, Mark DB, Poole JE, Shadman R, Dardas TF, Anderson J, Johnson G, Fishbein DP, Lee KL, et al. Improving the use of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators therapy with validated patient-centric risk estimates. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:1089–1102. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.015
19. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F, Boehmer JP, Carlson MD, Frantz RP, McNulty SE, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009;120:2170–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689
20. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, Curtis LH, Heckbert SR. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014;35:250–256. doi: 10.1093/eurheartj/ehz483
21. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, Piccini JP, Packer DL, Shah ND, Yao X. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J*. 2019;40:1257–1264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz085
22. Steinberg BA, Li Z, O'Brien EC, Pritchard J, Chew DS, Bunch TJ, Mark DB, Nabutovsky Y, Greiner MA, Piccini JP. Atrial fibrillation burden and heart failure: data from 39,710 individuals with cardiac implanted electronic devices. *Heart Rhythm*. 2021;18:709–716. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.021
23. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, et al; CASTLEAF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855



Guía *Life's Simple 7* de la *American Heart Association*: recomendaciones de estilo de vida, riesgo poligénico y riesgo de cardiopatía coronaria durante toda la vida

Natalie R. Hasbani , MPH; Symen Ligthart, MD, PhD; Michael R. Brown , MS; Adam S. Heath , MS; Allison Bebo, MPH; Kellan E. Ashley, MD; Eric Boerwinkle, PhD; Alanna C. Morrison , PhD; Aaron R. Folsom , MD; David Aguilar , MD; Paul S. de Vries , PhD

ANTECEDENTES: Comprender el efecto del estilo de vida y el riesgo genético sobre el riesgo de cardiopatía coronaria (CC) a lo largo de toda la vida es importante para mejorar las iniciativas de salud pública. Nuestro objetivo fue cuantificar el riesgo restante a lo largo de la vida y los años sin CC de acuerdo con el riesgo poligénico y la guía *Life's Simple 7* (LS7) de la *American Heart Association* en un estudio poblacional de cohortes.

MÉTODOS: Nuestro análisis incluyó datos de participantes del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*, Riesgo de aterosclerosis en comunidades): 8372 participantes blancos y 2314 negros; 45 años y mayores; y sin cardiopatía coronaria en el examen basal. Una puntuación de riesgo poligénico (PRS, *polygenic risk score*) compuesta por más de 6 millones de variantes genéticas se clasificó en baja (< percentil 20), intermedia y alta (> percentil 80). Se calculó una puntuación total de LS7 al inicio del estudio y se clasificó en salud cardiovascular "deficiente", "intermedia" e "ideal". El riesgo a lo largo de la vida y los años sin cardiopatía coronaria se calcularon de acuerdo con el riesgo poligénico y las categorías de la LS7.

RESULTADOS: El riesgo total restante de por vida fue del 27%, osciló entre el 16,6% en los individuos con una puntuación ideal de LS7 y el 43,1% en los individuos con una puntuación deficiente de LS7. La asociación de la PRS al riesgo a lo largo de la vida difería según la ascendencia. En los participantes blancos, el riesgo restante de por vida osciló entre el 19,8% y el 39,3% según las categorías de la PRS en aumento. Los individuos con una PRS alta y LS7 deficiente tenían un riesgo de vida restante de 67,1% y 15,9 años con CC menos que aquellos con puntuaciones intermedias del riesgo poligénico y de la LS7. En el grupo de PRS alta, LS7 ideal se asoció a 20,2 años más sin CC en comparación con los que tenían una LS7 deficiente. En los participantes negros, el riesgo restante de por vida osciló entre el 19,1% y el 28,6% según la categoría de PRS en aumento. Se observaron estimaciones de riesgo de por vida similares para los individuos con LS7 deficiente, independientemente de la categoría de PRS. En el grupo de PRS alta, una puntuación ideal de LS7 se asoció a solo 4,5 años más sin CC en comparación con una puntuación deficiente de LS7.

CONCLUSIONES: La adhesión ideal a las recomendaciones de la LS7 se asoció a un menor riesgo de CC de por vida para todos los individuos, en particular en aquellos con susceptibilidad genética elevada. En los participantes negros, el cumplimiento de la guía LS7 contribuyó al riesgo de CC de por vida más que las PRS actuales. Se necesitan mejores PRS para evaluar adecuadamente la susceptibilidad genética a la CC en diversas poblaciones.

Palabras clave: Aterosclerosis ■ estudios de cohortes ■ coronariopatía ■ predisposición genética a la enfermedad ■ estilo de vida ■ salud pública ■ factores de riesgo

Correspondencia a: Paul S. de Vries, PhD, Human Genetics Center, Department of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences, School of Public Health, The University of Texas Health Science Center at Houston, 7000 Fannin Street #1200, Houston, TX 77030. Email: paul.s.devries@uth.tmc.edu; o Natalie R. Hasbani, MPH, Human Genetics Center, Department of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences, School of Public Health, The University of Texas Health Science Center at Houston, 7000 Fannin Street #1200, Houston, TX 77030, Email:natalie.hasbani@uth.tmc.edu
El material complementario está disponible en <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/circulationaha.121.053730>.

Para conocer las Fuentes de financiación y Declaración de conflicto de intereses, ver página 27.

© 2021 Los autores. *Circulation* es publicada en nombre de la American Heart Association, Inc. por Wolters Kluwer Health, Inc. Este artículo es de acceso público de acuerdo con las condiciones de la *Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License*, que permite la utilización, la distribución y reproducción en cualquier medio, a condición de que se cite el trabajo original de manera adecuada, el uso no sea comercial y no se hagan modificaciones ni adaptaciones.

Circulation está disponible en www.ahajournals.org/journal/circ

Perspectiva clínica

¿Qué hay de nuevo?

- Hasta la fecha, ningún estudio ha informado el riesgo de por vida de cardiopatía coronaria (CC), o los años sin CC, según el riesgo poligénico y la adhesión a las recomendaciones de *Life's Simple 7* (LS7) de la *American Heart Association* tanto en los participantes blancos como en los negros.
- Los participantes con alto riesgo poligénico pueden compensar el riesgo de por vida de CC hasta en un 50% mediante el control de su salud de acuerdo con las recomendaciones de LS7, según la ascendencia.
- Los individuos con puntuaciones altas de riesgo poligénico y puntuaciones de LS7 ideales tuvieron de 4,5 a 20 años más sin CC que los individuos con puntuaciones altas de riesgo poligénico, pero puntuaciones de LS7 bajas, según la ascendencia.

¿Cuáles son las implicancias clínicas?

- El manejo apropiado del estilo de vida y los factores de riesgo clínico de la CC desempeñan una función más importante en el riesgo general de por vida de CC que la información genética disponible actualmente.
- Se necesitan mejores puntuaciones de riesgo poligénico para ampliar su utilidad a ascendencias más allá de las europeas.
- Comunicar los efectos de LS7 y el riesgo poligénico sobre la CC en términos de riesgo absoluto puede tener implicaciones importantes para la educación, las políticas y los cambios ambientales, que pueden beneficiar no solo a las personas de alto riesgo, sino a toda la población.

Abreviaturas no convencionales y acrónimos

ARIC (<i>atherosclerosis risk in communities</i>)	riesgo de aterosclerosis en las comunidades
CC	cardiopatía coronaria
GWAS (<i>genome-wide association study</i>)	estudio de asociación del genoma completo
LS7	guía <i>Life's simple 7</i>
PRS (<i>polygenic risk score</i>)	puntuación de riesgo poligénico

La reducción de la carga global de la cardiopatía coronaria (CC) sigue siendo un enfoque crucial para la salud pública. Mejorar las estrategias de prevención e intervención para la CC requiere integrar

los efectos de las causas ambientales y genéticas. Con la aparición de grandes estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), se han descrito los efectos de millones de variantes genéticas sobre la CC y se han traducido en términos clínicamente relevantes mediante puntuaciones de riesgo poligénico (PRS, *polygenic risk scores*).¹⁻⁵ Hasta la fecha, los GWAS para la CC han incluido principalmente a individuos de ascendencia europea. Por lo tanto, las PRS son menos efectivas en la predicción de enfermedades en los individuos de otros grupos de ascendencia, con una predicción particularmente deficiente en aquellos de ascendencia africana.^{6,7} En los casos de ascendencia europea, una PRS alta puede conferir un riesgo de CC comparable a mutaciones monogénicas en la hipercolesterolemia familiar.^{8,9} Además, las PRS son independientes de los factores de riesgo comunes como la edad, lo que proporciona la oportunidad para la determinación del riesgo temprano en la vida^{10,11} que es vital para la reducción de la CC y ha demostrado ser eficaz en los individuos con hipercolesterolemia familiar.¹²⁻¹⁵

La adhesión a un estilo de vida saludable es un enfoque preventivo clave para la CC y la optimización de las opciones de estilo de vida mediante la educación, las políticas y el cambio ambiental siguen siendo importantes iniciativas de salud pública. El efecto de un estilo de vida saludable en los factores de riesgo clínicos de la CC ha sido bien descrito, pero la interacción entre el riesgo poligénico y las actuales guías de estilo de vida sigue siendo un tema de interés. Si bien a menudo se considera que una PRS es un rasgo inmutable, hay pruebas de que un estilo de vida saludable puede compensar un riesgo poligénico alto.¹⁶⁻¹⁹ En 2010, la *American Heart Association* creó la guía *Life's Simple 7* (LS7) para definir la salud cardiovascular ideal de acuerdo con 7 factores de riesgo que son modificables mediante cambios en el estilo de vida.²⁰ A nuestro entender, ningún estudio ha examinado si el cumplimiento de la guía LS7 puede compensar el riesgo poligénico.

La mayoría de los estudios que han examinado la interacción entre el estilo de vida y el riesgo poligénico han comunicado sus resultados en términos de riesgo relativo durante un período de seguimiento limitado.¹⁶⁻¹⁸ El riesgo de por vida es el método preferido de comunicación del riesgo para muchos pacientes.²¹ Mientras que las estimaciones tradicionales a 10 años se utilizan con mayor frecuencia, un riesgo bajo o intermedio a 10 años a menudo puede disfrazar un riesgo alto de por vida, particularmente en edades más jóvenes.²²⁻²⁵ Esto limita su utilidad al describir la carga potencial de CC y puede retrasar un estilo de vida importante y la interacción clínica. Hindy et al. notificaron un fuerte gradiente en el riesgo de CC a lo largo de la vida según el ries-

go poligénico en individuos de ascendencia europea.¹⁰ Este gradiente seguía presente en el estrato de riesgo clínico definido por las ecuaciones de cohorte agrupadas, lo que indica que el riesgo poligénico tiene una función importante en el riesgo de la CC de por vida y complementa las estrategias actuales de la evaluación del riesgo clínico.

Nuestro objetivo principal fue cuantificar las diferencias en el riesgo de CC de por vida en los individuos blancos y negros según el riesgo poligénico y la adhesión a la guía LS7. También se examinaron estas diferencias en términos de años sin CC, una medida intuitiva del riesgo absoluto de por vida.

MÉTODOS

Los datos de genotipo y fenotipo que respaldan los resultados de este estudio están disponibles en la base de datos de genotipos y fenotipos (*Database of Genotypes and Phenotypes*) (referencia phs000090.v7.p1).

Población del estudio

El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*, Riesgo de aterosclerosis en las comunidades) es un estudio poblacional de cohortes, prospectivo sobre enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados patrocinado por el *National Institute of Health's National Heart, Lung, and Blood Institute*. El ARIC incluyó a 15 792 individuos, predominantemente participantes blancos y negros, de 45 a 64 años al inicio del estudio (1987–1989), que se eligieron mediante muestreo de probabilidad de 4 comunidades estadounidenses. Los miembros de la cohorte completaron 3 exámenes trienales de seguimiento más recientes: un quinto examen entre 2011 y 2013, un sexto examen entre 2016 y 2017 y un séptimo examen entre 2018 y 2019. Mientras tanto, la observación comunitaria y las entrevistas telefónicas anuales identifican los resultados del estudio. El estudio ARIC se ha descrito en detalle previamente.²⁶ El estudio ARIC ha sido aprobado por la junta de revisión institucional de todas las instituciones participantes. Todos los participantes proporcionaron el consentimiento escrito informado.

De los 15 792 participantes del ARIC, 11 478 participantes informaron que eran blancos (definido por los NIH como ascendencia europea, de Oriente Medio o de África del Norte) y 4266 participantes informaron que eran negros (o de ascendencia africana) y se incluyeron en estos análisis. Los participantes que informaron otros grupos de ascendencia, se negaron a contestar o informaron que tenían otra ascendencia no se incluyeron en estos análisis ($n = 48$). De estos, 12 219 participantes proporcionaron datos genéticos: 9345 participantes blancos y 2874 negros. El análisis primario se limitó a 8372 participantes blancos y 2314 negros del ARIC con valores apropiados para los componentes principales de la ascendencia genética sin CC en el examen basal y con datos disponibles de LS7.

Resultados

Los episodios de CC se determinaron mediante entrevistas de seguimiento de las cohortes, así como mediante la observación rutinaria de toda la comunidad, desde 1987 hasta 2017. Las historias clínicas y los certificados de defunción se utilizaron, cuando estaban disponibles, como fuente de documentación de los episodios de CC. El caso nuevo de CC incluyó infarto de miocardio (IM) con hospitalización, CC mortal o un procedimiento de revascularización cardíaca.²⁷ Los infartos de miocardio con hospitalización fueron clasificados por el personal capacitado del ARIC en función de las combinaciones de dolor cardíaco, biomarcadores cardíacos o patrones de ECG. La CC mortal se definió como la ausencia de un proceso mortal de causas no ateroscleróticas o ateroscleróticas no cardíacas comprobadas, la presencia de dolor torácico en las 72 horas previas a la muerte o alguna vez haber tenido cardiopatía isquémica crónica, como insuficiencia coronaria o angina de pecho. La clasificación final de la CC fue adjudicada por el personal capacitado.

Puntuación de riesgo poligénico

Los participantes fueron genotipados con la matriz Affymetrix 6.0 (Affymetrix Inc, Santa Clara, CA). Se utilizaron variantes genotípicas para imputar al panel de referencia TOPMed (versión R2). La fase del haplotipo y la imputación se realizaron con la imputación de Michigan Server²⁸ (disponible en <https://imputation-server.sph.umich.edu>).

Se desarrolló una PRS para la CC de acuerdo con más de 6 millones de variantes genéticas mediante el uso del algoritmo LDPred en individuos de ascendencia europea en UK Biobank de Khera et al.⁸ De acuerdo con las ponderaciones disponibles públicamente de esta puntuación publicada, se creó una PRS al multiplicar la dosis de alelo de riesgo con las ponderaciones. Después de limitar a polimorfismos mononucleotídicos con una calidad de imputación $r^2 > 0,3$ en ARIC, se incluyeron 6 483 355 polimorfismos mononucleotídicos en una puntuación de riesgo genético ponderada aditiva que se calculó al sumar las dosis ponderadas para cada individuo. Luego se creó una PRS residual después de ajustar los primeros 11 componentes principales de la ascendencia. Los individuos se clasificaron en categorías de riesgo genético bajo ($<$ percentil 20), intermedio (percentil 20–80) y alto ($>$ percentil 80) según su raza autoinformada. Para maximizar la precisión estadística y analizar los efectos de riesgo poligénico bajo y alto, se utilizó como referencia la categoría de riesgo genético intermedio.

LS7 y covariables de referencia

Al inicio del estudio, se administraron cuestionarios que evaluaban la información sobre las características demográficas, los comportamientos de salud, los antecedentes médicos y el uso de medicamentos. Se consideraron los antecedentes familiares de CC si un individuo informaba un antecedente de un infarto de miocardio materno o paterno. Si el episodio ocurrió antes de los 60 años para las mujeres y de 55 años para los hombres, entonces se consideró

una CC prematura. Las evaluaciones físicas, como el peso, la altura y la presión arterial, fueron realizadas por personal capacitado. También se obtuvieron muestras de sangre en ayunas y se midieron la glucemia y el colesterol mediante técnicas de laboratorio estándar.

La LS7 se calculó previamente en el ARIC.^{29,30} En resumen, los 7 factores de salud cardiovascular incluyen el estado de tabaquismo, el peso corporal, el colesterol total, la glucemia, la actividad física y la dieta. Cada factor de salud cardiovascular se clasificó en 3 grupos (ideal, intermedio, deficiente). El tabaquismo se consideraba "ideal" si los individuos nunca habían fumado o habían dejado de fumar hacía > 1 año, se consideraba intermedio si habían dejado de fumar en el último año y "deficiente" si actualmente fumaban. El peso corporal se clasificó según el índice de masa corporal de un individuo. El índice de masa corporal se calculó como peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados y se clasificó en 3 categorías: < 25 kg/m² (ideal), ≥ 25 a < 30 kg/m² (intermedio) y ≥ 30 kg/m² (deficiente). El colesterol total sérico se clasificó en 3 categorías: < 200 mg/dL y sin tratar (ideal), 200 a 239 mg/dL o tratado (intermedio), y ≥ 240 mg/dL (deficiente). Se consideró que la glucemia ideal en ayunas era < 100 mg/dL y no se trataba, de 100 a 125 mg/dL o tratada hasta lograr el intervalo objetivo se consideró intermedio, y ≥ 126 mg/dL se consideró deficiente. La presión arterial ideal fue la presión arterial sistólica < 120 mm Hg y la presión arterial diastólica < 80 mm Hg sin medicación; la categoría intermedia fue la presión arterial sistólica de 120 a 139 mm Hg o la presión arterial diastólica de 80 a 89 mm Hg o con medicación para bajar la presión arterial y tratada hasta alcanzar un intervalo apropiado bajo/intermedio adecuado; y se consideró en la categoría deficiente la presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o la presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg. La actividad física se consideró ideal en individuos que participaron en ≥ 150 min/semana de actividad física moderada o vigorosa, intermedia en aquellos que participaron en 1 a 149 min/semana de intensidad moderada o vigorosa, y deficiente en los individuos que no participaron en ninguna actividad física moderada o vigorosa. Por último, se evaluó una dieta saludable sobre la base de 5 componentes: si una persona consumía ≥ 4,5 tazas/día de frutas y verduras, ≥ 2 3,5 onzas/semana de pescado, 3 1 onzas equivalentes/día de granos integrales ricos en fibra, y limitaba su dieta a < 1500 mg/día de sodio y ≤ 450 kcal/semana de bebidas azucaradas, se consideraba que cumplía los 5 criterios para una dieta saludable ideal. También se consideró que los individuos que cumplían los criterios para una dieta saludable para, al menos, 4 de las 5 áreas tenían una dieta ideal. Se consideró que aquellos que cumplían los criterios para 2 a 3 componentes tenían una dieta intermedia, y aquellos que cumplían los criterios para uno o ninguno de los componentes tenían una dieta deficiente.

Como se hizo anteriormente,^{29,31} a cada uno de los 7 factores de salud cardiovascular se le asignó un valor de 0 si era deficiente, 1 si era intermedio y 2 si era ideal. Los valores de los factores se sumaron para crear una puntuación total que refleje el estilo de vida general y el tratamiento clínico de los factores de riesgo que mantiene un individuo. Un puntaje

general de LS7 de 0 a 4 fue considerado deficiente, 5 a 9 fue intermedio y 10 a 14 fue ideal. Se utilizó como referencia la puntuación intermedia LS7.

Análisis estadístico

Las características basales de la población estudiada se describieron según la PRS y las categorías de LS7. Se informaron la mediana y el intervalo intercuartílico para las variables continuas. Se calcularon la frecuencia y los porcentajes para las variables categóricas. Las diferencias entre los grupos de PRS y LS7 se evaluaron mediante las pruebas de Kruskal–Wallis para variables continuas y la χ^2 de Pearson para las variables categóricas. Para determinar si cada característica aumentó ordinalmente con el aumento de la categoría de puntuación de PRS y LS7, se utilizó la prueba Jonckheere–Terpstra para variables ordinales categóricas o continuas y las pruebas Cochran–Armitage para variables binarias.

El riesgo restante de CC de por vida para el riesgo poligénico y la puntuación de LS7 se calcularon con un modelo de supervivencia no paramétrico que representaba el riesgo concurrente de muerte.³² Se calcularon las funciones de incidencia acumulada (CIF, *Cumulative incidence functions*) desde la edad de entrada en el estudio en 1987 a 1989 hasta la edad de caso de nuevo de CC, muerte, o hasta la fecha de censura debido a la retirada del participante o al final del seguimiento (2017). Bajo el marco de riesgo concurrente y mediante el uso de definiciones de los resultados relacionados con la edad, estos CIF se traducen directamente en estimaciones de riesgo absolutas o de por vida.³³ El riesgo restante de CC de por vida se calculó para el riesgo poligénico y la LS7 para la población total a partir de la edad de entrada más temprana.

Se calculó el riesgo de CC de por vida para la asociación conjunta de la PRS y la categoría de puntuación de LS7 para la población total, teniendo en cuenta las diferentes edades iniciales. El tiempo de supervivencia medio limitado de Irwin se utilizó para calcular los años sin CC y el tiempo de supervivencia general. El tiempo de supervivencia medio limitado utilizó el área bajo la curva de supervivencia hasta 95 años dado que pocos participantes lograron esta edad durante el período de seguimiento. Las CIF ajustadas para la CC también se calcularon mediante el uso de los modelos de regresión de subdistribución Fine y Gray. Todos los modelos se ajustaron según los antecedentes familiares de CC, el sexo y el centro de estudio.

También se utilizaron análisis de regresión de riesgos instantáneos del riesgo restante de por vida y de la subdistribución de Fine y Gray para evaluar el efecto de los componentes individuales de LS7, antecedentes familiares de CC y sexo. Todos los análisis se realizaron en la población total y se estratificaron según la raza autoinformada. Todos los valores de *P* son bilaterales y significativos en *P* < 0,05. Los análisis se realizaron utilizando R (versión 3,6; paquete *etm*) y SAS (versión 9.4).

RESULTADOS

Características basales

Los participantes tenían una mediana de edad de 54 años al ingresar a la cohorte y fueron seguidos duran-

Tabla 1. Características basales de todos los participantes según la puntuación de riesgo poligénico

Características de referencia	Puntuación de la categoría de riesgo poligénico			Valor de P*	Valor de tendencia P†
	Baja (N=2139)	Intermedia (N=6418)	Alta (N=2129)		
Edad, años	54,0 (44,0, 65,0) [‡]	54,0 (44,0, 66,0) [‡]	53,0 (44,0, 66,0) [‡]	0,06	0,20
Mujer, n (%)	1205 (56,3)	3649 (56,9)	1230 (57,8)	0,37	0,16
Ubicación central, n (%)				0,13	—
Carolina del Norte	564 (26,4)	1697 (26,4)	554 (26,0)		
Mississippi	420 (19,6)	1226 (19,1)	416 (19,5)		
Minnesota	628 (29,4)	1890 (29,4)	597 (28,0)		
Maryland	527 (24,6)	1605 (25,0)	562 (26,4)		
Antecedentes familiares de CC, n (%) [§]				< 0,001	< 0,001
No	1342 (62,7)	3770 (58,7)	1166 (54,8)		
Sí	626 (29,3)	1966 (30,6)	688 (32,3)		
Sí, CC prematura	139 (6,5)	537 (8,4)	232 (10,9)		
Índice de masa corporal kg/m ²	26,7 (15,7, 54,1) [‡]	26,7 (14,2, 59,3) [‡]	26,6 (14,4, 57,5)	0,95	0,81
Hipertensión, n (%)	606 (28,3)	2093 (32,6)	726 (34,1)	< 0,001	< 0,001
Diabetes tipo 2, n (%)	174 (8,1)	590 (9,2)	216 (10,1)	0,07	0,02
Colesterol total, mg/dL, medio (mín., máx.)	208 (48,0, 594)	212 (86,0, 532)	217 (62,0, 423)	< 0,001	< 0,001
Lipoproteínas de alta densidad, mg/dL	50,1 (14,4, 136)	49,1 (9,63, 153)	48,2 (11,6, 129)	< 0,001	< 0,001
Life's Simple 7, n (%)				< 0,001	< 0,001
Ideal	687 (32,1)	1855 (28,9)	558 (26,2)		
Intermedia	1343 (62,8)	4099 (63,9)	1411 (66,3)		
Deficiente	109 (5,1)	464 (7,2)	160 (7,5)		

CC indica cardiopatía coronaria.

*Los valores de P se determinaron mediante el uso de pruebas de χ^2 de Pearson y pruebas de Kruskal-Wallis para variables categóricas y continuas, respectivamente.

†Los valores de P para la tendencia se determinaron mediante el uso de la prueba de Jonckheere–Terpstra para variables ordinales categóricas o continuas y las pruebas de Cochran–Mantel–Haenszel para las variables binarias.

‡Los valores se expresan como mediana (mínimo, máximo).

§Faltan datos para 220 participantes (bajo: 32; intermedio: 145; alto: 43).

te una mediana de 26,4 años (intervalo intercuartílico, 16,5–29,1). Al inicio del estudio, los participantes con una PRS alta presentaban una prevalencia más alta de hipertensión, diabetes tipo 2, colesterol total más alto y colesterol de lipoproteínas de alta densidad más bajo en comparación con los participantes con una PRS intermedia o baja ($P < 0,001$; Tabla 1). A los participantes se les asignaron con mayor frecuencia puntuaciones de LS7 deficientes debido a una actividad física deficiente (82,9%), una presión arterial deficiente (70,3%), un índice de masa corporal alto (68,2%) y un colesterol total deficiente (61,3%; Tabla S1).

Incidencia y riesgo de CC de por vida

Durante un total de 239 942 años-persona de seguimiento, 1725 participantes blancos y 427 negros presentaron un episodio de CC (tasa de incidencia, 9,2 [IC del 95%, 8,7–9,6]) por 1000 años-persona y 8,3 [IC del 95%, 7,5–9,1] por 1000 años-persona, respectivamen-

te). Los episodios de CC ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de PRS alta tanto para los participantes blancos como negros. El riesgo total restante de por vida fue de 27,8% en la población total, 28,8% para los participantes blancos y 24,4% para los participantes negros. Los hombres tenían estimaciones de riesgo de por vida más altas que las mujeres en ambos grupos raciales. En la población total, los hombres tenían un riesgo restante de por vida del 38,2% y las mujeres tenían un riesgo de vida del 19,8%.

Estimación del riesgo de por vida y años sin CC según puntuación de LS7

El riesgo de por vida de CC osciló entre el 16,6% en individuos con una puntuación ideal de LS7 y el 43,1% en individuos con una puntuación deficiente de LS7. Ambas razas presentaron un riesgo similar de CC de por vida según la categoría LS7 (Figura 1). Sin ajuste por otros factores de riesgo o riesgo poligénico, la glucemia deficiente,

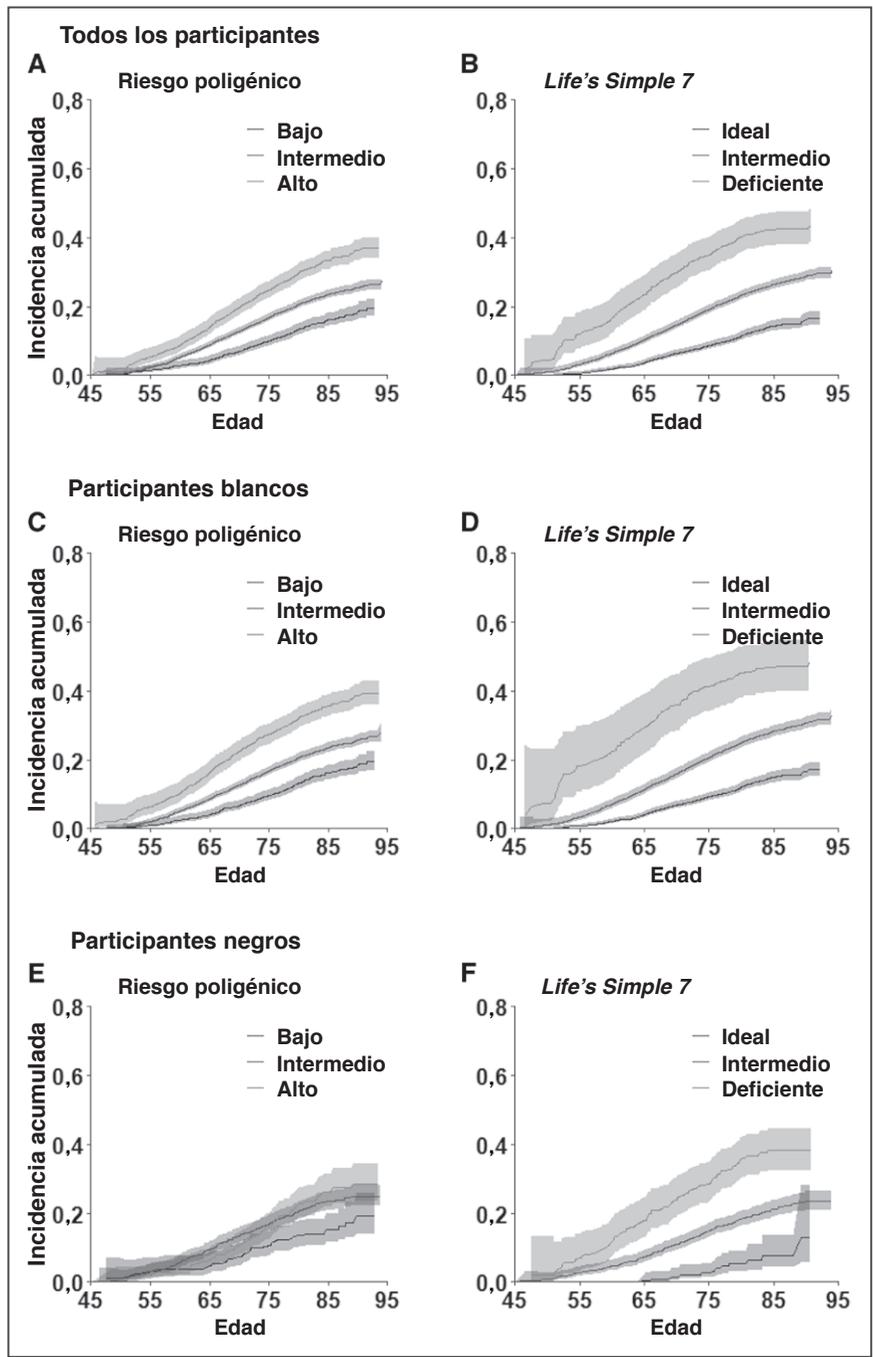


Figura 1. Incidencia acumulada de cardiopatía coronaria según el riesgo poligénico y la puntuación de Life's Simple 7.

A, C y E, bandas de función de incidencia acumulada (CIF, *cumulative incidence function*) y de IC del 95% estratificadas por categoría de PRS y raza autoinformada. En todos los participantes, una PRS baja, intermedia o alta se asoció a una CIF general del 19,5% (17,1%–22,1%), 27,3% (25,1%–29,6%) y 36,9 (34,0%–40,0%), respectivamente. En los participantes blancos, una PRS baja, intermedia o alta se asoció a una CIF general del 19,6% (16,9–22,6%), 28,0% (25,2–31,1%) y 39,5% (36,0–43,1%), respectivamente. En los participantes negros, una PRS baja, intermedia o alta se asoció a una CIF general del 19,1% (14,0%–25,8%), 24,9% (22,1%–28,0%) y 28,6% (23,5%–34,4%), respectivamente. **B, D y F,** bandas estratificadas de CIF e IC del 95% por categoría de LS7 y raza autoinformada. En todos los participantes, una puntuación deficiente, intermedia o ideal de LS7 se asoció a una CIF general de 16,6% (14,7–18,7%), 30,4 (28,5–32,5) y 43,1% (38,5–48,0%), respectivamente. En los participantes blancos, una puntuación deficiente, intermedia o ideal de LS7 se asoció a una CIF general de 17,1% (15,1%–19,2%), 32,6% (30,3%–35,0%) y 48,0% (40,9%–55,8%), respectivamente. En los participantes negros, una puntuación deficiente, intermedia o ideal de LS7 se asoció a una CIF general de 12,8% (5,6%–28,0%), 23,5% (20,9%–26,4%) y 38,2% (32,5%–44,6%), respectivamente

la presión arterial elevada y el colesterol total fueron los componentes de LS7 con el mayor riesgo de CC de por vida observado. Después de controlar el riesgo poligénico y todos los factores de salud cardiovascular, el riesgo más alto de CC se observó con una glucemia deficiente. El índice de masa corporal ideal, el colesterol y la actividad física presentaron las asociaciones inversas significativas más fuertes con el riesgo de CC (Tablas S2 y S3).

Después de la estratificación, el riesgo restante de por vida para los participantes blancos osciló entre el 17,1% y el 48,0% según el aumento de la puntuación de LS7. Una puntuación deficiente de LS7 se asoció

a una diferencia absoluta en el riesgo de por vida del 15,5% comparado con una puntuación intermedia de LS7 y del 30,9% comparado con una puntuación ideal de LS7 (Figura 1). Para los individuos blancos con puntuaciones de LS7 deficientes, esto se tradujo en 5,9 años menos sin CC que los individuos con puntuaciones intermedias de LS7, y 15,6 años menos sin CC que los individuos con puntuaciones ideales de LS7 (Tabla S4). Del mismo modo, el riesgo restante de por vida para los participantes negros osciló entre el 12,8% y el 38,2% según la puntuación de LS7, con una diferencia absoluta del 14,7% entre las puntua-

Tabla 2. Riesgo restante de por vida de cardiopatía coronaria de acuerdo con el riesgo poligénico y la puntuación de Life's Simple 7

Puntuación de Life's Simple 7	Puntuación de riesgo poligénico					
	Baja		Intermedia		Alta	
	Episodios/total (n/N)	Función de incidencia acumulada, % (IC del 95%)	Episodios/total (n/N)	Función de incidencia acumulada, % (IC del 95%)	Episodios/total (n/N)	Función de incidencia acumulada, % (IC del 95%)
Participantes blancos						
Ideal	53/623	13,6 (9,9-18,5)	197/1699	16,1 (13,7-19,0)	93/507	23,7 (19,4-28,8)
Intermedia	167/991	22,6 (19,1-26,6)	718/3102	31,8 (28,8-35,0)	354/1067	43,1 (38,9-47,6)
Deficiente	13/58	29,2 (16,9-47,4)	90/237	44,4 (36,7-53,0)	40/88	67,1 (52,4-81,1)
Participantes negros						
Ideal	1/64	1,6 (0,2-10,6)	8/156	7,1 (3,4-14,5)	6/51	27,0 (11,3-56,1)
Intermedia	45/352	19,9 (13,9-28,0)	182/997	23,9 (20,6-27,7)	73/344	27,1 (21,6-33,7)
Deficiente	12/51	32,2 (17,7-54,1)	75/227	39,2 (32,4-46,7)	25/72	36,7 (26,2-49,7)

ciones deficientes e intermedias de LS7 y del 25,4% entre una puntuación deficiente e ideal de LS7. En individuos negros con una puntuación deficiente de LS7, esto se tradujo en 5,2 años menos sin CC que en individuos con una puntuación intermedia de LS7 y 11,6 años menos sin CC que en individuos con una puntuación ideal de LS7.

Riesgo de por vida y años sin CC por PRS

El riesgo poligénico predijo significativamente el nuevo caso de CC para todos los participantes, pero la magnitud de la asociación difería en función de la raza. Para los individuos blancos, el riesgo de vida restante osciló entre el 19,6% y el 39,5% según el aumento de la PRS, con una diferencia absoluta del 11,4% entre una PRS alta e intermedia y del 19,9% entre una PRS alta y baja (Figura 1). Mientras que los participantes negros tenían un riesgo de por vida que oscilaba entre el 19,1% y el 28,6% según el aumento de la PRS, la diferencia absoluta entre las categorías de PRS era menor en los participantes negros que en los blancos, ya que los individuos negros tenían una diferencia absoluta del 3,7% entre la PRS alta e intermedia y del 9,5% entre la PRS alta y la baja. Esto se tradujo en 5,4 años menos sin CC para los participantes blancos y solo 2,1 años menos sin CC para los participantes negros con una PRS alta en comparación con una PRS baja (Tabla S4).

Riesgo de por vida y años sin CC por LS7 y PRS

En general, los individuos con una PRS alta y una puntuación de LS7 deficiente presentaban un riesgo de por vida mayor que solo la PRS alta o LS7 deficiente (54,3% [42,0%–67,5%]). Sin embargo, la asociación conjunta de LS7 y PRS difería según la raza autoinformada. En los participantes blancos, se observó un claro aumento del riesgo de CC de por vida con cada aumento de la PRS

y de la categoría de puntuación de LS7 (Figura S1). Los participantes con una puntuación de PRS alta y de LS7 deficiente presentaron un mayor riesgo del 35,3% que los participantes con una puntuación intermedia de PRS y LS7 y un riesgo mayor del 53,5% que los participantes con una puntuación de PRS baja y una puntuación ideal LS7 (Tabla 2). Además, para aquellos en el grupo de PRS alta, el riesgo de CC restante de por vida osciló entre el 23,7% y el 67,1% de acuerdo con un aumento de la puntuación de LS7. Los individuos con una puntuación alta de PRS y deficiente de LS7 tuvieron 15,9 años menos sin CC que los que tenían una puntuación intermedia de PRS e intermedia de LS7 (Figura 2; Tabla 3). Dentro del grupo de participantes negros, se observaron estimaciones de riesgo de por vida similares para individuos con una puntuación deficiente de LS7, independientemente de la categoría de la PRS. Los participantes con una puntuación alta de PRS y deficiente de LS7 tenían un mayor riesgo de por vida que los participantes con una puntuación intermedia de PRS y LS7 (diferencia absoluta, 12,7%; Tabla 2). En el grupo de PRS alta, una puntuación ideal de LS7 se asoció a 1,0 años más sin CC y una puntuación deficiente de LS7 se asoció a 6,6 años menos sin CC en comparación con una puntuación intermedia de LS7 (Figura 2; Tabla 3). No hubo pruebas de interacciones multiplicativas significativas entre la PRS y LS7 para ninguno de los grupos raciales.

Riesgo de por vida según PRS y LS7 según el sexo

En todos los participantes, los hombres tenían un mayor riesgo en todas las categorías de puntuaciones de PRS y LS7 (Tabla S5). Dentro de la categoría de PRS alta, los hombres en el grupo de puntuaciones deficientes de LS7 tuvieron casi el doble de riesgo de por vida que los del grupo ideal, mientras que las mujeres en el grupo deficiente tuvieron casi 3 veces el riesgo que aquellos en el

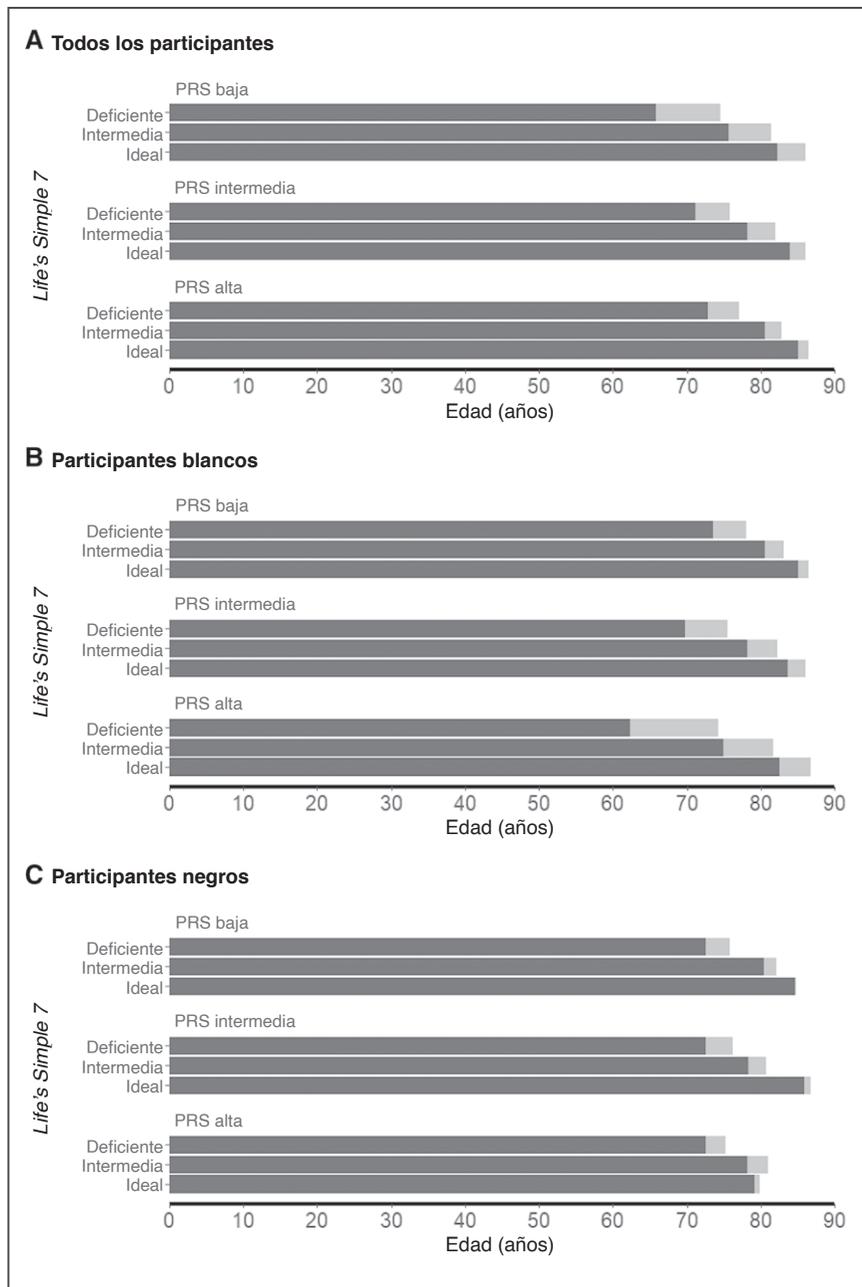


Figura 2. Años sin cardiopatía coronaria y supervivencia general según el riesgo poligénico y el estilo de vida. Cada barra representa el tiempo medio de supervivencia limitado de Irwin para la cardiopatía coronaria incidente o años sin cardiopatía coronaria y la supervivencia general de los participantes según las categorías de puntuación de PRS y *Life's Simple 7*. **A**, Datos para todos los participantes. **B**, Datos para los participantes blancos. **C**, Datos para participantes negros. Las barras de color gris oscuro indican años sin CC; las barras de color gris claro indican la supervivencia general. PRS (*polygenic risk score*) indica una puntuación de riesgo poligénico.

grupo ideal (Tabla 4). En el grupo de PRS alta, las mujeres con LS7 deficiente tenían 7,7 años menos sin CC en comparación con el grupo intermedio y 14,4 años menos sin CC que el grupo ideal. Los hombres tenían 12,2 años menos sin CC en comparación con el grupo intermedio y 17,9 años menos sin CC en comparación con el grupo ideal (Figura S2).

Estimaciones de riesgo de por vida para la CC según PRS, LS7 y antecedentes familiares de CC

El riesgo restante de por vida de las personas con antecedentes familiares de CC prematura (N = 908) fue del 32,0% (IC del 95%, 27,9–36,4%; Tabla S6). En los

participantes blancos, el riesgo de CC de por vida no difirió significativamente por la presencia o ausencia de antecedentes familiares de CC prematura dentro de las categorías de PRS (Tabla S7). Las personas que tenían una PRS alta y no tenían antecedentes familiares de CC presentaban un riesgo de CC más alto durante la vida que las personas con PRS baja o intermedia, independientemente de sus antecedentes familiares. En los participantes negros, el mayor riesgo de CC de por vida se observó en individuos con una PRS alta y antecedentes familiares de CC prematura. (Tabla S7). Las personas con antecedentes familiares de CC prematura presentaron un claro aumento del riesgo de CC de por vida, según el aumento de la PRS. Sin embargo, las claras diferen-

Tabla 3. Años sin CC según el riesgo poligénico y LS7

Variable	Todos los participantes		Participantes blancos		Participantes negros	
	Años sin CC	Supervivencia total, años	Años sin CC	Supervivencia total, años	Años sin CC	Supervivencia total, años
PRS baja						
LS7 ideal	85,1 ± 0,53	86,4 ± 0,51	85,0 ± 0,58	86,4 ± 0,55	84,6 ± 1,15	84,8 ± 1,14
LS7 intermedia	80,5 ± 0,38	82,8 ± 0,33	80,6 ± 0,43	83,1 ± 0,36	80,4 ± 0,75	82,1 ± 0,69
LS7 deficiente	72,9 ± 2,26	77,0 ± 1,42	73,6 ± 2,74	78,0 ± 2,21	72,6 ± 3,14	75,8 ± 1,81
PRS intermedia						
LS7 ideal	83,9 ± 0,32	86,0 ± 0,29	83,7 ± 0,34	86,0 ± 0,30	85,9 ± 1,05	86,8 ± 1,03
LS7 intermedia	78,2 ± 0,26	81,9 ± 0,20	78,2 ± 0,29	82,3 ± 0,22	78,3 ± 0,54	80,7 ± 0,43
LS7 deficiente	71,2 ± 0,78	75,8 ± 0,61	69,7 ± 1,28	75,5 ± 0,79	72,6 ± 1,01	76,2 ± 0,93
PRS alta						
LS7 ideal	82,2 ± 0,63	86,0 ± 0,55	82,5 ± 0,67	86,7 ± 0,56	79,2 ± 1,95	79,8 ± 1,87
LS7 intermedia	75,7 ± 0,68	81,4 ± 0,55	74,9 ± 0,76	81,7 ± 0,36	78,2 ± 1,36	81,0 ± 1,39
LS7 deficiente	65,8 ± 2,41	74,5 ± 1,14	62,3 ± 2,99	74,3 ± 1,74	72,6 ± 1,20	75,3 ± 1,32

Los datos son tiempos de supervivencia media limitados de Irwin y errores estándar. CC indica cardiopatía coronaria; LS7, *Life's Simple 7* y PRS (*polygenic risk score*), puntuación de riesgo poligénico.

cias en el riesgo de por vida no fueron observadas en los grupos de PRS para individuos según los antecedentes familiares de CC.

DISCUSIÓN

Aproximadamente 1 de cada 3 individuos con riesgo poligénico elevado y 1 de cada 2 individuos con una puntuación deficiente de LS7, lo cual es reflectivo de un estilo de vida deficiente y factores de riesgo clínico, tendrán un episodio de CC en su vida. Los participantes con riesgo poligénico elevado pueden compensar su riesgo de CC de por vida hasta en un 50% mediante la adhesión a las recomendaciones de la LS7. Se observaron diferencias notables en la asociación conjunta de la PRS y LS7 según la raza autoinformada. Los participantes blancos con una PRS alta y una puntuación deficiente de LS7 tuvieron un riesgo restante de por vida del 67,1% y casi 16 años menos sin CC que los que tenían puntuaciones intermedias de PRS y LS7. Si bien

el riesgo poligénico se relacionó con el riesgo elevado de CC de por vida en los participantes negros, la asociación se atenuó. Por lo tanto, se observaron estimaciones de riesgo de por vida para los individuos de LS7 deficiente, independientemente de la categoría de PRS, lo que sugiere que los beneficios de un estilo de vida saludable desempeñan una función mucho más importante en esta población que las puntuaciones de riesgo poligénicas actuales, que se establecieron, en gran medida, en función de los estudios previos en personas de ascendencia europea.

Las estimaciones generales de riesgo de CC de por vida (hasta los 95 años) se informó anteriormente como 48% para los hombres y 32% para las mujeres.³⁴ Las estimaciones similares para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica con un índice de edad de 50 años fueron aproximadamente 50% para los hombres y 39% para las mujeres.³⁵ Nuestras estimaciones de 38,2% para los hombres y 19,8% para las mujeres son más bajas, lo más probable es que se deba a nuestra definición más limi-

Tabla 4. Riesgo de por vida de cardiopatía coronaria según el riesgo poligénico, LS7 y sexo de los participantes

Variable	Episodios/total (n/N)	PRS baja (%)	Episodios/total (n/N)	PRS intermedia (%)	Episodios/total (n/N)	PRS alta (%)
Hombres						
LS7 ideal	37/253	23,1 (16,1-32,4)	145/685	26,1 (22,4-30,2)	64/220	38,3 (30,7-47,1)
LS7 intermedia	135/638	29,3 (24,4-35,0)	546/1911	38,7 (34,9-42,7)	250/618	49,3 (44,3-54,7)
LS7 deficiente	11/43	33,4 (19,7-53,1)	74/173	49,6 (41,5-58,4)	30/61	67,2 (47,7-85,3)
Mujeres						
LS7 ideal	17/434	5,5 (3,3-9,2)	60/1170	9,1% (6,3-13,1)	35/338	15,4 (9,5-24,5)
LS7 intermedia	77/705	14,7 (11,5-18,6)	354/2288	21,9% (19,6-24,5)	177/793	30,3 (26,0-35,1)
LS7 deficiente	14/66	28,3 (14,1-51,8)	91/291	36,5% (30,2-43,6)	35/99	44,2 (33,3-56,9)

Los datos son funciones de incidencia acumuladas e IC del 95%. LS7 indica *Life's Simple 7* y PRS (*polygenic risk score*), puntuación de riesgo poligénico.

tada de resultados. En estudios anteriores se utilizaron definiciones más amplias de CC, incluida la angina de pecho, o se utilizó una definición compuesta de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que incluye criterios de valoración adicionales como el accidente cerebrovascular. Limitamos nuestro resultado clínico al infarto de miocardio con hospitalización, a los procedimientos de revascularización cardíaca y a la CC mortal de acuerdo con los resultados analizados en el GWAS que se utilizó en la creación de la PRS. Las estimaciones recientes de riesgo de por vida para la CC se notificaron de acuerdo con los deciles de riesgo poligénico y oscilaron entre el 16,3% y el 47,7%.¹⁰

Nuestro hallazgo de que el riesgo alto de por vida conferido por una PRS alta puede ser compensado por un estilo de vida saludable hace eco de los hallazgos de estudios previos que utilizaron puntuaciones de riesgo genético más limitadas y no tuvieron en cuenta el riesgo concurrente de la muerte.^{16,17} Se utilizó una PRS compuesta por más de 6 millones de variantes genéticas que explicaban los efectos del desequilibrio de unión, que ha demostrado mejorar la precisión de las puntuaciones de riesgo genético.^{8,36} En consecuencia, los estratos de riesgo resultantes en función de la PRS pueden estratificar con más precisión a los individuos de acuerdo con su riesgo genético subyacente de CC. Asimismo, nuestro estudio evalúa el riesgo a lo largo de toda la vida, con consideración del riesgo concurrente de muerte no relacionada con la CC, lo que mejora la precisión de nuestras estimaciones. Sin un ajuste de ese tipo el riesgo de CC puede sobreestimarse.³⁴

Además, el uso del riesgo de por vida y los años sin enfermedad resaltan aún más la importancia particular de establecer hábitos saludables en una población de riesgo alto. El riesgo de por vida de las personas con una PRS alta y un estilo de vida deficiente fue > 50% (> 67% en los hombres; 44% en las mujeres). En promedio, los individuos con un riesgo poligénico elevado que mantuvieron un estilo de vida deficiente tuvieron un episodio de CC 20 años antes que aquellos con un mismo perfil de riesgo genético, pero se adhirieron a un estilo de vida ideal. Mientras que el impacto relativo del estilo de vida en el riesgo de CC de por vida fue mayor para las mujeres que para los hombres; los hombres con una PRS alta y un estilo de vida saludable tuvieron casi 2 décadas más sin CC. La guía del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* para el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica subrayan la importancia de las estimaciones de riesgo de por vida para guiar a las personas menores de 40 años.³⁷ Más allá de los 40 años, la guía del *American College of Cardiology*/de la *American Heart Association* se basa en gran medida en estimaciones de riesgo a 10 años

derivadas de las ecuaciones de cohortes agrupadas. Sin embargo, en una cohorte de mediana edad, observamos grandes efectos absolutos de un estilo de vida saludable. Mientras que el riesgo poligénico proporciona información importante para la intervención temprana, comunicar los riesgos de por vida también puede fomentar cambios en el estilo de vida más adelante, particularmente en aquellos que tienen un riesgo bajo a 10 años, pero un riesgo alto de por vida. El asesoramiento sobre el estilo de vida, junto con las políticas y los cambios ambientales, han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo cardiovascular.^{38,39} El abandono del tabaquismo o la mejora de la actividad aeróbica también pueden reducir eficazmente el envejecimiento vascular.⁴⁰

Por último, los antecedentes familiares de la CC prematura son una variable sustituta bien definida para el riesgo genético, y se considera un factor de aumento del riesgo, que se considera en la toma de decisiones compartida sobre el inicio de la terapia con estatinas entre individuos con riesgo bajo e intermedio en las guías del *American College of Cardiology*/de la *American Heart Association* de 2019.³⁷ En la última década, el GWAS de la CC cada vez mejor potenciado y los avances en el desarrollo de métodos han impulsado la creación de PRS más eficaces.^{4,36} El trabajo previo en el ARIC indicó que una PRS alta no pronosticaba el nuevo caso de CC, así como los antecedentes familiares.⁴¹ Sin embargo, este estudio truncó significativamente el tiempo de seguimiento, a partir de la visita 4 del ARIC, lo que puede tener subestimado la precisión predictiva de esta PRS, como lo describen Hindy et al.¹⁰ Mediante el uso del tiempo completo de seguimiento de ARIC, encontramos que el riesgo de CC de por vida pronosticado por el riesgo poligénico frente a los antecedentes familiares de CC era similar. A medida que las PRS continúen mejorando, es probable que las PRS se vuelvan marcadamente más eficaces para captar el riesgo genético que los antecedentes familiares. Los resultados del presente estudio y otros estudios recientes indican que es posible que ya hayamos alcanzado este punto de inflexión para individuos de ascendencia europea.¹⁰

Deben reconocerse algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, la PRS⁸ actual se desarrolló, principalmente, con una población europea. Mientras que nuestro análisis enfatiza la importancia de un estilo de vida saludable en todas las poblaciones, el efecto de la PRS sobre el riesgo de por vida en los participantes negros fue atenuado. Esto resuena con la literatura actual, que documenta a fondo la asociación atenuada de la PRS derivada de individuos europeos entre las personas de ascendencia africana.^{6,42} Por lo tanto, nuestro estudio destaca la necesidad de que el GWAS diverso cree puntuaciones de riesgo poligénico para individuos de todas

las ascendencias para mejorar las asignaciones de riesgo apropiadas en función de la PRS. Si no se aborda la brecha en la eficacia de las PRS en diferentes grupos de ascendencias, las PRS pueden exacerbar las disparidades de salud.⁴³

Además, aunque el estilo de vida es una variable mutable, solo se disponía de la puntuación de LS7 al inicio del estudio. Las personas que cumplieron con los criterios para una puntuación deficiente de LS7 pueden haber cambiado de curso con el tiempo. De manera similar, la edad inicial varió en nuestra muestra de estudio. Por lo tanto, el número de años que un individuo puede haber cumplido las directrices de LS7 no se refleja en sus estimaciones de riesgo de por vida. Es necesario realizar más investigaciones para determinar cómo la mejora del estilo de vida compensa el riesgo de CC conferido por la PRS. Asimismo, reconocemos que las directrices de LS7 consisten en factores de riesgo clínicos y de estilo de vida y algunos de los factores de riesgo clínicos tienen un componente genético hereditario y no son estrictamente modificables. Sin embargo, después de controlar la información genética, resumida mediante las PRS, todavía observamos grandes diferencias entre las categorías deficiente e ideal de LS7, lo que indica que las porciones modificables de estos factores de riesgo todavía tienen una función importante en el riesgo de CC de por vida.

Por último, el tamaño de nuestra muestra proporcionó la potencia adecuada para nuestros análisis principales, pero resultó en un número bajo de casos para algunas combinaciones de estratos de PRS y LS7. Del mismo modo, con nuestro tamaño de muestra actual, no pudimos examinar umbrales extremos para las PRS altas. Se necesitan poblaciones de estudio grandes y diversas para evaluar los efectos de definir un riesgo poligénico elevado en diferentes umbrales a fin de determinar el mejor umbral de riesgo para la estratificación futura del riesgo.

Tanto el riesgo poligénico elevado como el estilo de vida deficiente confieren un riesgo de por vida alto de desarrollar una CC. El estilo de vida tuvo un mayor impacto en el riesgo de CC de por vida que la información genética. El tratamiento de la salud cardiovascular según las directrices de LS7 se asocia a un menor riesgo de CC de por vida para todos los individuos, lo que indica que los individuos con susceptibilidad genética elevada a la CC pueden tener un riesgo de CC de por vida comparable a los que tienen un riesgo poligénico intermedio y un estilo de vida intermedio. La comunicación de los efectos del riesgo poligénico sobre la CC en términos de riesgo absoluto puede tener implicaciones importantes para la educación, las políticas y los cambios ambientales, que no solo benefician a los individuos de riesgo alto, sino a toda la población. Se necesita más investigación para

determinar cuánto compensan las mejoras en el estilo de vida el riesgo de CC conferido por la PRS. Se debe prestar atención adicional al uso del riesgo poligénico como factor de aumento del riesgo en las directrices de tratamiento actuales y en las estimaciones actuales de riesgo de por vida para la CC.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de enero de 2021; aceptado el 22 de noviembre de 2021.

Afiliaciones

Human Genetics Center, Department of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences, School of Public Health, The University of Texas Health Science Center at Houston (N.R.H., M.R.B., A.S.H., A.B., E.B., A.C.M., P.S.d.V.). Department of Epidemiology and Adult Intensive Care, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos (S.L.). Departments of Interventional Cardiovascular Disease and Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson (K.E.A.). Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX (E.B.). Division of Epidemiology and Community Health, University of Minnesota, Minneapolis (A.R.F.). Division of Cardiovascular Medicine, University of Kentucky, Lexington (D.A.).

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal y a los participantes del estudio ARIC por sus importantes contribuciones.

Fuentes de financiación

Este estudio fue apoyado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (subvención R01 HL146860). Paul S. de Vries y Allison Bebo recibieron financiamiento de la American Heart Association (subvención 18CDA34110116). El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*, riesgo de aterosclerosis en comunidades) ha sido financiado completa o parcialmente con fondos federales de la National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services (contrato HHSN2682017000011, HHSN2682017000021, HHSN2682017000031, HHSN2682017000041, HHSN2682017000051, HHSN268200625226C, R01HL087641, R01HL059367 y R01HL086694); y National Human Genome Research Institute (contrato U01HG004402). La infraestructura fue financiada en parte por la subvención UL1RR025005, un componente de los National Institutes of Health y National Institutes of Health Roadmap for Medical Research.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

Material complementario

Figuras S1–S2
Tablas S1–S7

REFERENCIAS

- Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2016;8:1–23. doi: 10.4330/wjcv.8.i1.1
- de Vries PS, Kavousi M, Ligthart S, Uitterlinden AG, Hofman A, Franco OH, Dehghan A. Incremental predictive value of 152 single nucleotide polymorphisms in the 10-year risk prediction of incident coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Int J Epidemiol.* 2015;44:682–688. doi: 10.1093/ije/dyv070
- Howe LJ, Dudbridge F, Schmidt AF, Finan C, Denaxas S, Asselbergs FW, Hingorani AD, Patel RS. Polygenic risk scores for coronary artery disease and subsequent event risk amongst established cases. *Hum Mol Genet.* 2020;29:1388–1395. doi: 10.1093/hmg/ddaa052
- Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, et al; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1883–1893. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.079

- ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL
- Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, Pankow JS, Devlin JJ, Willerson JT, Boerwinkle E. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2007;166:28–35. doi: 10.1093/aje/kwm060
 - Dikilitas O, Schaid DJ, Kosel ML, Carroll RJ, Chute CG, Denny JA, Fedotov A, Feng Q, Hakonarson H, Jarvik GP, et al. Predictive utility of polygenic risk scores for coronary heart disease in three major racial and ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2020;106:707–716. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.04.002
 - Fahed AC, Aragam KG, Hindy G, Chen YI, Chaudhary K, Dobbyn A, Krumholz HM, Sheu WHH, Rich SS, Rotter JI, et al. Transethnic transferability of a genome-wide polygenic score for coronary artery disease. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14:e003092. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003092
 - Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellorin PT, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50:1219–1224. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z
 - Khera AV, Chaffin M, Zekavat SM, Collins RL, Roselli C, Natarajan P, Lichtman JH, D'Onofrio G, Mathera J, Dreyer R, et al. Whole-genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139:1593–1602. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035658
 - Hindy G, Aragam KG, Ng K, Chaffin M, Lotta LA, Baras A, Drake I, Orho-Melander M, Melander O, Kathiresan S, et al; Regeneron Genetics Center. Genome-wide polygenic score, clinical risk factors, and long-term trajectories of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:2738–2746. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314856
 - Mars N, Koskela JT, Ripatti P, Kiiskinen TTJ, Havulinna AS, Lindbohm JV, Ahola-Olli A, Kurki M, Karjalainen J, Palta P, et al; FinnGen. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med.* 2020;26:549–557. doi: 10.1038/s41591-020-0800-0
 - Chung RJ, Touloumtzis C, Gooding H. Staying young at heart: cardiovascular disease prevention in adolescents and young adults. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015;17:61. doi: 10.1007/s11936-015-0414-x
 - Steinberg D. The rationale for initiating treatment of hypercholesterolemia in young adulthood. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15:296. doi: 10.1007/s11883-012-0296-2
 - Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Avera M, Boileau C, Borén J, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425–2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157
 - Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331–337. doi: 10.1001/jama.292.3.331
 - Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mehran R, Rader DJ, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2349–2358. doi: 10.1056/NEJMoa1605086
 - Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank study. *JAMA Cardiol.* 2018;3:693–702. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1717
 - Ye Y, Chen X, Han J, Jiang W, Natarajan P, Zhao H. Interactions between enhanced polygenic risk scores and lifestyle for cardiovascular disease, diabetes, and lipid levels. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14:e003128. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003128
 - Ligthart S, Hasbani N, Ahmadizar F, Herpt T, Leening M, Uitterlinden A, Sijbrands E, Morrison A, Boerwinkle E, Pankow J, et al. Genetic susceptibility, obesity, and lifetime risk of type 2 diabetes: the ARIC study and Rotterdam Study. *Diabetic Medicine.* 2021;38:e14639. doi: 10.1111/dme.14639
 - Sacco RL. The new American Heart Association 2020 goal: achieving ideal cardiovascular health. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12:255–257. doi: 10.2459/JCM.0b013e328343e986
 - Fortin JM, Hirota LK, Bond BE, O'Connor AM, Col NF. Identifying patient preferences for communicating risk estimates: a descriptive pilot study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2001;1:2. doi: 10.1186/1472-6947-1-2
 - Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
 - Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, Shea S, Sidney S, O'Leary DH, Chan C, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009;119:382–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800235
 - Lloyd-Jones DM. Short-term versus long-term risk for coronary artery disease: implications for lipid guidelines. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:619–625. doi: 10.1097/MOL.0b013e3280108740
 - Persell SD, Zei C, Cameron KA, Zielinski M, Lloyd-Jones DM. Potential use of 10-year and lifetime coronary risk information for preventive cardiology prescribing decisions: a primary care physician survey. *Arch Intern Med.* 2010;170:470–477. Doi: 10.1001/archinternmed.2009.525
 - The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol.* 1989;129:687–702.
 - Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH. Coronary heart disease trends in four United States communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study 1987–1996. *Int J Epidemiol.* 2001;30:S17–22. doi: 10.1093/ije/30.suppl_1.s17
 - Das S, Forer L, Schönherr S, Sidore C, Locke AE, Kwong A, Vrieze SI, Chew EY, Levy S, McGue M, et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet.* 2016;48:1284–1287. doi: 10.1038/ng.3656
 - Folsom AR, Olson NC, Lutsey PL, Roetker NS, Cushman M. American Heart Association's Life's Simple 7 and incidence of venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2015;90:E92. doi: 10.1002/ajh.23950
 - Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD; ARIC Study Investigators. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1690–1696. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.041
 - Olson NC, Cushman M, Judd SE, McClure LA, Lakoski SG, Folsom AR, Saford MM, Zakai NA. American Heart Association's Life's Simple 7 and risk of venous thromboembolism: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001494. doi: 10.1161/JAHA.114.001494
 - Putter H, Spitoni C. Non-parametric estimation of transition probabilities in non-Markov multi-state models: the landmark Aalen-Johansen estimator. *Stat Methods Med Res.* 2018;27:2081–2092. doi: 10.1177/0962280216674497
 - Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA.* 2012;308:1795–1801. doi: 10.1001/jama.2012.14312
 - Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 1999;353:89–92. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10279-9
 - Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113:791–798. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206
 - Vilhjálmsón BJ, Yang J, Finucane HK, Gusev A, Lindström S, Ripke S, Genovese G, Loh PR, Bhatia G, Do R, et al; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer (DRIVE) study. Modeling linkage disequilibrium increases accuracy of polygenic risk scores. *Am J Hum Genet.* 2015;97:576–592. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.09.001
 - Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, 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. *Circulation.* 2019;140:e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678
 - Stonerock GL, Blumenthal JA. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical activity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:455–462. doi: 10.1016/j.pcad.2016.09.003
 - Siren R, Eriksson JG, Vanhanen H. Observed changes in cardiovascular risk factors among high-risk middle-aged men who received lifestyle counsel-

-
- ling: a 5-year follow-up. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34:336–342. doi: 10.1080/02813432.2016.1248649
40. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102:1351–1357. doi: 10.1161/01.cir.102.12.1351
41. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson-Cohen C, Psaty BM, Rich SS, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA*. 2020;323:627–635. doi: 10.1001/jama.2019.21782
42. Fernández-Rhodes L, Young KL, Lilly AG, Raffield LM, Highland HM, Wojcik GL, Agler C, Love SM, Okello S, Petty LE, et al. Importance of genetic studies of cardiometabolic disease in diverse populations. *Circ Res*. 2020;126:1816–1840. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315893
43. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*. 2019;51:584–591. doi: 10.1038/s41588-019-0379-x

DESTACADOS DEL GRUPO DE ARTÍCULOS DE CIRCULATION

Los aspectos más destacados de las revistas de subespecialidades durante el último mes abarcan varios temas importantes en medicina cardiovascular. La experiencia con un primer enfoque de ablación de campo pulsado en humanos de la vena pulmonar aislada se describe en *Circulation: Arritmia y electrofisiología*. Se presentan asociaciones de características ecocardiográficas de remodelación cardíaca con resultados en los pacientes con transposición congénitamente corregida en *Circulación: Imagenología cardiovascular*. El uso rutinario de la dilatación después de la colocación de la endoprótesis se compara con la posdilatación guiada por ecografía intravascular en *Circulación: Intervenciones cardiovasculares*. Los resultados relacionados con la hipertensión en el embarazo en estados con ampliación de Medicaid frente a aquellos sin la ampliación se evalúan en *Circulación: Resultados y calidad cardiovascular*. Por último, el impacto de los determinantes sociales de la salud en los reingresos por insuficiencia cardíaca a los 30 días se informa en *Circulación: Insuficiencia cardíaca*.

Circulation: Arritmia y electrofisiología

Primera experiencia en humanos y resultados de procedimientos agudos mediante el uso de un sistema nuevo de ablación de campo pulsado: El ensayo preliminar PULSED AF

Atul Verma, MD; Lucas Boersma, MD; David E. Haines, MD; Andrea Natale, MD; Francis E. Marchlinski, MD; Prashanthan Sanders, MBBS; Hugh Calkins, MD; Douglas L. Packer, MD; John Hummel, MD; Birce Onal, PhD; Sofi Rosen, PhD; Karl-Heinz Kuck, MD; Gerhard Hindricks, MD; Bradley Wilshire, MBBS

ANTECEDENTES: La ablación de campo pulsado (ACP) es una forma novedosa de ablación que utiliza campos eléctricos para resecar el tejido cardíaco. Solo hay datos limitados que evalúan la viabilidad y la seguridad de este tipo de ablación en humanos.

MÉTODOS: El ensayo PULSED AF (*Pulsed Field Ablation to Irreversibly Electroporate Tissue and Treat AF*, Ablación de campo pulsado para la electroporación de tejido irreversible y el tratamiento de la FA; <https://www.clinicaltrials.gov>; identificador único: NCT04198701) es un estudio clínico no aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, global y premercado. La primera fase preliminar en humanos evaluó la viabilidad y la eficacia del aislamiento de la vena pulmonar mediante el uso de un novedoso sistema de ACP que administra campos eléctricos bifásicos, bipolares mediante un catéter circular multielectrodo (PulseSelect; Medtronic, Inc). Treinta y ocho pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente fueron tratados en 6 centros de Australia, Canadá, Estados Unidos y Países Bajos. Los resultados primarios fueron la capacidad de lograr el aislamiento agudo de las venas pulmonares de manera intraprocedimental y la seguridad a los 30 días.

RESULTADOS: Se logró el aislamiento eléctrico agudo en el 100% de las venas pulmonares ($n = 152$) en los 38 pacientes. El tiempo de procedimiento piel con piel fue de 160 ± 91 minutos, el tiempo de permanencia auricular izquierdo fue de 82 ± 35 minutos y el tiempo de fluoroscopia de 28 ± 9 minutos. No se produjeron episodios adversos graves relacionados con el sistema de ACP en el seguimiento de 30 días, incluida la lesión del nervio frénico, la lesión esofágica, el accidente cerebrovascular o la muerte.

CONCLUSIONES: En este primer estudio clínico en humanos, se logró el aislamiento de la vena pulmonar al 100% mediante el uso únicamente de la ACP sin efectos adversos graves relacionados con el sistema de ACP.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022;15: e010168. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010168.

Correspondencia a: Atul Verma, MD, University of Toronto, Southlake Regional Health Centre, 602-581 Davis Dr, Newmarket, Ontario L3Y 2P6, Canadá. Email: atul.verma@utoronto.ca

© 2022 American Heart Association, Inc.

Circulation está disponible en www.ahajournals.org/journal/circ

Circulation: Imagenología cardiovascular

Función de la ecocardiografía para la evaluación de la remodelación cardíaca en la transposición congénitamente corregida de las grandes arterias

Alexander C. Egbe, MBBS, MPH; William R. Miranda, MD; Heidi M. Connolly, MD

ANTECEDENTES: El objetivo de este estudio fue evaluar la función de la ecocardiografía en una evaluación exhaustiva de la remodelación cardíaca y la relación entre los índices de remodelación cardíaca y los episodios cardiovasculares (definidos como el criterio de valoración compuesto de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco o muerte por causas cardiovasculares) en adultos con transposición congénitamente corregida de las grandes arterias (TGA-CC).

MÉTODOS: Se trata de un estudio retrospectivo de adultos con TGA-CC que se sometieron a un ecocardiograma (2003–2020). Se realizó un análisis de imágenes fuera de línea en todos los pacientes. La función y el tamaño de la cámara (auricular y ventricular) se evaluaron mediante evaluación ecocardiográfica de la deformación y ecocardiografía de 2 dimensiones.

RESULTADOS: De los 233 pacientes con TGA-CC (40 ± 15 años), 123 (55%) presentaron, al menos, un procedimiento cardíaco antes del ecocardiograma basal. De los 233 pacientes, el 76% y el 61% presentaron disfunción auricular izquierda y disfunción ventricular derecha sistémica, respectivamente; mientras que el 43% y el 11% presentaron disfunción auricular derecha y disfunción ventricular izquierda, respectivamente. Durante una mediana de seguimiento de 8,9 años, 114 (49%) se sometieron a procedimientos cardíacos adicionales y 66 (28%) presentaron episodios cardiovasculares. La deformación del reservorio auricular izquierdo, la deformación longitudinal global del ventrículo derecho, la deformación del reservorio auricular derecho, la presión sistólica del ventrículo izquierdo y la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo se asociaron de forma independiente a episodios cardiovasculares.

CONCLUSIONES: Además de la importancia clínica de la disfunción sistólica ventricular derecha en la TGA-CC que ya está bien descrita, el estudio actual demostró, por primera vez, que la disfunción biauricular era común y estaba asociada a los resultados clínicos. Debido a que actualmente no existen terapias eficaces para la disfunción auricular y ventricular en los pacientes con TGA-CC, es necesario realizar investigaciones para identificar estrategias nuevas para prevenir la disfunción auricular y ventricular en esta población.

Circ Cardiovasc Imaging. 2022;15: e013477. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013477.

Circulation: Intervenciones cardiovasculares

¿La posdilatación de rutina durante la implantación de endoprótesis guiada por angiografía es tan buena como la guía por ecografía intravascular?: un análisis con los datos de IVUS-XPL y ULTIMATE

Yong-Joon Lee, MD; Jun-Jie Zhang, MD; Gary S. Mintz, MD; Sung-Jin Hong, MD; Chul-Min Ahn, MD; Jung-Sun Kim, MD; Byeong-Keuk Kim, MD; Young-Guk Ko, MD; Donghoon Choi, MD; Yangsoo Jang, MD; Jing Kan, MD; Tao Pan, MBS; Xiaofei Gao, MD; Zhen Ge, MD; Shao-Liang Chen, MD; Myeong-Ki Hong, MD

ANTECEDENTES: Existen 2 enfoques concurrentes para optimizar la implantación de la endoprótesis farmacoactiva: posdilatación de rutina guiada por angiografía o guía por ecografía intravascular (IVUS, *intravascular ultrasound*).

MÉTODOS: A partir de los datos agrupados de 2 ensayos aleatorizados, IVUS-XPL (*Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on the Outcomes of Xience Prime Stents in Long Lesions*, Impacto de la guía por ecografía intravascular en los resultados de las endoprótesis de Xience Prime en lesiones largas) y ULTIMATE (*Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in All-Comers Coronary Lesions*, Implantación de endoprótesis farmacoactivas guiada por ecografía intravascular en lesiones coronarias de todos los participantes), que compararon la implantación de la endoprótesis farmacoactiva guiada por IVUS frente a guiada por angiografía, comparamos 1037 pacientes (1265 lesiones) con posdilatación guiada por IVUS, 905 pacientes (1170 lesiones) con posdilatación guiada por angiografía y 383 pacientes (397 lesiones) con implantación de endoprótesis farmacoactiva guiada por angiografía sin posdilatación como grupo de referencia; todos los pacientes requirieron endoprótesis de ≥ 28 mm de largo. El criterio de valoración principal fue compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio relacionado con la lesión tratada o isquemia desencadenada por la revascularización de la lesión tratada a los 3 años.

RESULTADOS: El diámetro mínimo de la luz basado en la angiografía coronaria cuantitativa posterior a la intervención no fue diferente entre la guía por angiografía con posdilatación y la guía por angiografía sin el grupo de posdilatación ($2,5 \pm 0,4$ mm frente a $2,5 \pm 0,4$ mm; $P = 0,367$). Sin embargo, fue mayor en el grupo de guía por IVUS con posdilatación frente a la guía por angiografía sin posdilatación ($2,6 \pm 0,5$ mm frente a $2,5 \pm 0,4$ mm; $P = 0,046$), y también en el grupo de guía por IVUS con posdilatación frente a la guía por angiografía con posdilatación ($2,6 \pm 0,5$ mm frente a $2,5 \pm 0,4$ mm; $P < 0,001$). La tasa del criterio principal de valoración no fue diferente entre el grupo de guía por angiografía con posdilatación frente al grupo de guía por angiografía sin posdilatación (8,6% frente al 9,8%; cociente de riesgos instantáneos, 0,86 [IC del 95%, 0,58–1,29]; $P = 0,473$). Sin embargo, fue menor después de la guía por IVUS con posdilatación frente a la guía por angiografía sin posdilatación (4,5% frente al 9,8%; cociente de riesgos instantáneos: 0,44 [IC del 95%, 0,28–0,68]; $P < 0,001$) y también después de la guía por IVUS con posdilatación frente a la guía por angiografía con posdilatación (4,5% frente al 8,6%; cociente de riesgos instantáneos: 0,51 [IC del 95%, 0,35–0,74]; $P < 0,001$).

CONCLUSIONES: En los pacientes sometidos a un implante prolongado de endoprótesis farmacoactivas, la posdilatación guiada por IVUS se asoció a mejores resultados clínicos a largo plazo, a diferencia de la posdilatación guiada por angiografía.

Circ Cardiovasc Interv. 2022;15: e011366. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011366.

Circulation: Resultados y calidad cardiovascular

Asociación del estado de ampliación de Medicaid a los trastornos hipertensivos del embarazo en un primer parto de un recién nacido con vida

Ian K. Everitt, MD, MPH; Priya M. Freaney, MD; Michael C. Wang, BA; William A. Grobman, MD, MBA; Matthew J. O'Brien, MD, MSc; Lindsay R. Pool, PhD; Sadiya S. Khan, MD, MSc

ANTECEDENTES: La incidencia de los trastornos hipertensivos del embarazo está en aumento en los Estados Unidos. La detección temprana es importante para prevenir los resultados adversos de la madre y los hijos. Este estudio ecológico evaluó los cambios en las tasas de trastornos hipertensivos del embarazo entre los estados que ampliaron Medicaid en comparación con los estados que no ampliaron Medicaid.

MÉTODOS: En un análisis cuasiexperimental mediante el uso de modelos de diferencia en diferencias comparó los cambios en las tasas de trastornos hipertensivos del embarazo en los estados con ampliación de Medicaid en relación con los estados sin ampliación de Medicaid de 2012 a 2019. Los datos maternos de los primeros partos de recién nacidos con vida de personas de 20 a 39 años se obtuvieron del *National Center for Health Statistics*. Los resultados de interés incluyeron tasas ajustadas por edad de hipertensión *de novo* en el embarazo (hipertensión gestacional o preeclampsia) e hipertensión preembarazo.

RESULTADOS: Se analizaron los datos de 7 764 965 personas con un primer parto de un recién nacido con vida de 17 estados y Washington, DC que ampliaron Medicaid y 15 estados que no lo hicieron. Las tasas de hipertensión *de novo* en el embarazo aumentaron durante el período de estudio tanto en los estados con ampliación (54,34 [IC del 95%, 48,25–60,43] a 74,87 [IC del 95%, 71,20–78,55] por 1000 nacimientos) como en los estados sin ampliación (68,32 [IC del 95%, 61,02–75,62] a 84,79 [IC del 95%, 80,67–88,91] por 1000 nacimientos). En los análisis ajustados de diferencias en diferencias, el estado de ampliación se asoció a un mayor aumento de las tasas de hipertensión *de novo* en el embarazo (coeficiente de diferencia en diferencias, +8,18 [IC del 95%, 4,00–12,36] por 1000 nacidos vivos), pero a una disminución de las tasas de hipertensión *de novo* en el embarazo complicado por un bajo peso al nacer (–7,20 [IC del 95%, –13,71 a –0,70] por cada 1000 nacimientos con trastornos hipertensivos del embarazo). En los análisis ajustados de diferencia en diferencias, no se observaron cambios significativos en las tasas de hipertensión preembarazo en la ampliación en relación con los estados sin ampliación (+1,13 [IC 95%, –0,09 a +2,35] por 1000 nacidos vivos).

CONCLUSIONES: Entre 2012 y 2019, los estados que ampliaron Medicaid tuvieron un aumento significativamente mayor en las tasas de hipertensión *de novo*, con algún indicio de mejores resultados entre aquellos con hipertensión *de novo* diagnosticada durante el embarazo.

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15:e008249. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008249.

Circulation: Insuficiencia cardíaca

Determinantes sociales de la salud y reingresos a 30 días en adultos hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el estudio REGARDS

Madeline R. Sterling, MD, MPH, MS; Joanna Bryan Ringel, MPH; Laura C. Pinheiro, PhD, MPH; Monika M. Safford, MD; Emily B. Levitan, ScD; Erica Phillips, MD, MS; Todd M. Brown, MD, MSPH; Oanh K. Nguyen, MD, MAS; Parag Goyal, MD, MS

ANTECEDENTES: No se sabe qué determinantes sociales de la salud (DSS) afectan al reingreso a los 30 días después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en adultos mayores. Se examinó la asociación de 9 DSS individuales al reingreso a 30 días después de una hospitalización por IC.

MÉTODOS Y RESULTADOS: Mediante el uso del estudio REGARDS (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*, Razones de las diferencias geográficas y raciales en el accidente cerebrovascular), se incluyeron beneficiarios de Medicare que fueron dados de alta vivos después de una hospitalización por IC entre 2003 y 2014. Evaluamos 9 DSS en función del *Healthy People 2030 Framework*: raza, educación, ingresos, aislamiento social, red social, pobreza residencial, área de escasez de profesionales de la salud, residencia rural e infraestructura estatal de salud pública. El resultado primario fue el reingreso por toda causa a los 30 días. Para cada DSS, se calculó la incidencia por 1000 personas-años y los cocientes de riesgos instantáneos ajustados multifactoriales del reingreso. Entre los 690 participantes, la mediana de edad fue de 76 años de hospitalización (intervalo intercuartílico, 71–82), 44,3% eran mujeres, 35,5% eran negros, 23,5% tenían bajo nivel educativo, 63,0% tenían bajos ingresos, 21,0% tenían pobreza relacionada con el código postal, 43,5% residían en áreas de escasez de profesionales de la salud, 39,3% vivían en estados con mala infraestructura de salud pública, el 13,1% estaban aislados socialmente, el 13,3% tenían redes sociales pobres y el 10,2% vivía en zonas rurales. La tasa de readmisión a 30 días fue del 22,4%. En un análisis no ajustado, solo el área de escasez de profesionales de la salud se asoció significativamente al reingreso a 30 días; en un análisis totalmente ajustado, ninguno de los 9 DSS se asoció individualmente al reingreso a 30 días.

CONCLUSIONES: En esta cohorte nacional de tamaño moderado, aunque prevalente, ninguno de los DSS se asoció a un reingreso a 30 días después de una hospitalización por IC. Es posible que las políticas o intervenciones que solo se dirigen a los DSS individuales para reducir los reingresos después de las hospitalizaciones por IC no sean suficientes para prevenir el reingreso en los adultos mayores.

Circ Heart Fail. 2022;15:e008409. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008409.

DESAFÍO DE ECG

Morfología curiosa del ECG de un dispositivo cardíaco: ¿una nueva normalidad?

Caroline E. Murphy ^{ID}, MD; Kyle D. Bartol ^{ID}, DO; John G. Symons ^{ID}, MD

DESAFÍO DE ECG

Un varón de 56 años con esclerosis sistémica, hipertensión pulmonar, nefropatía crónica y miocardiopatía no isquémica de clase C de *la New York Heart Association*, en fase III con fracción de eyección gravemente reducida (35% en ecocardiograma transtorácico) se presentó a la consulta de cardiología con síntomas que empeoraban a pesar de

una terapia médica optimizada orientada por las guías. El paciente fue remitido a electrofisiología para que se considere la implantación del dispositivo debido a su función sistólica reducida y síntomas persistentes. Se sometió a la implantación del dispositivo recomendada, el ECG posterior al procedimiento se muestra en la Figura 1. ¿Qué demuestra el ECG y qué dispositivo de intervalo se ha colocado?

Cambie de página para leer el diagnóstico.

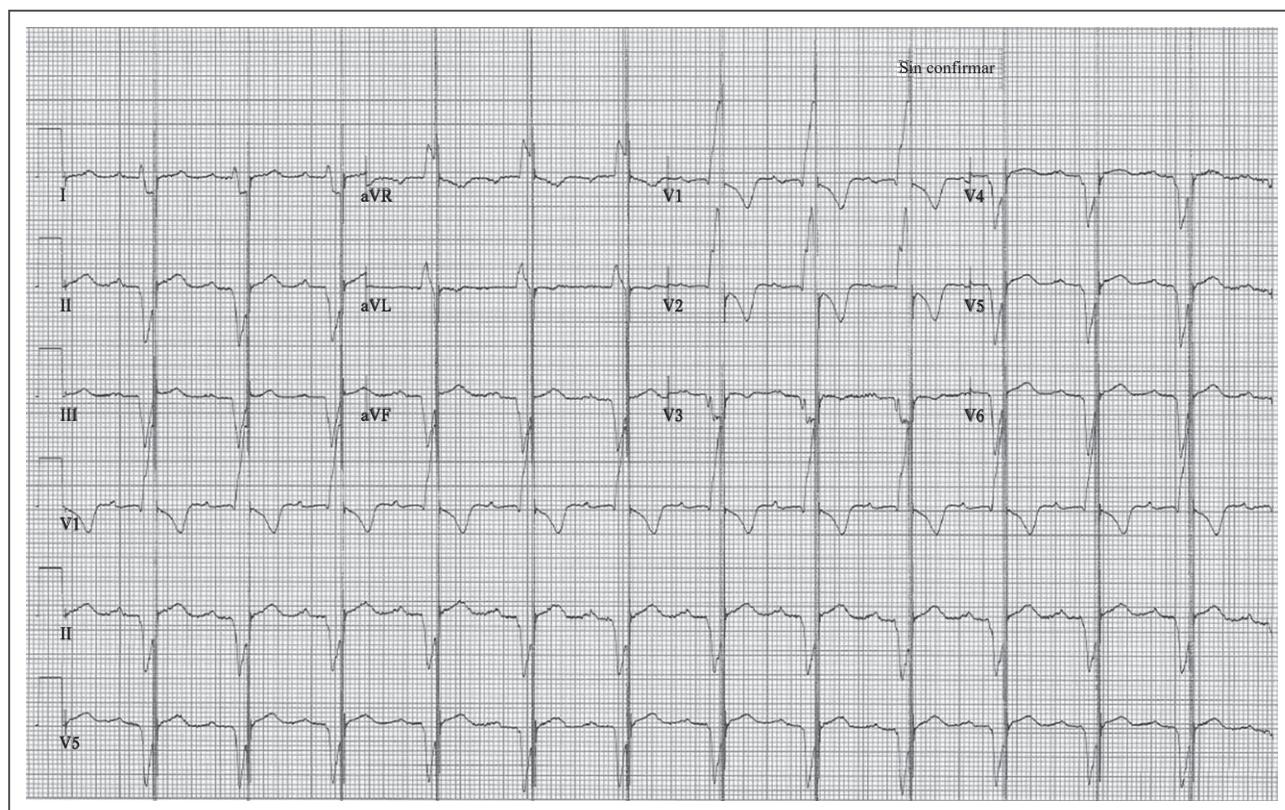


Figura 1. ECG de doce derivaciones obtenido en el servicio de consultas externas.

Correspondencia a: CPT Caroline E. Murphy, MD, Department of Cardiology, Walter Reed National Military Medical Center, 4494 Palmer Rd, Bethesda, MD 20814.

Email: caroline.e.murphy

Para conocer las Fuentes de financiación y la Declaración de conflicto de intereses, consulte la página 38.

© 2022 American Heart Association, Inc.

Circulation está disponible en www.ahajournals.org/journal/circ

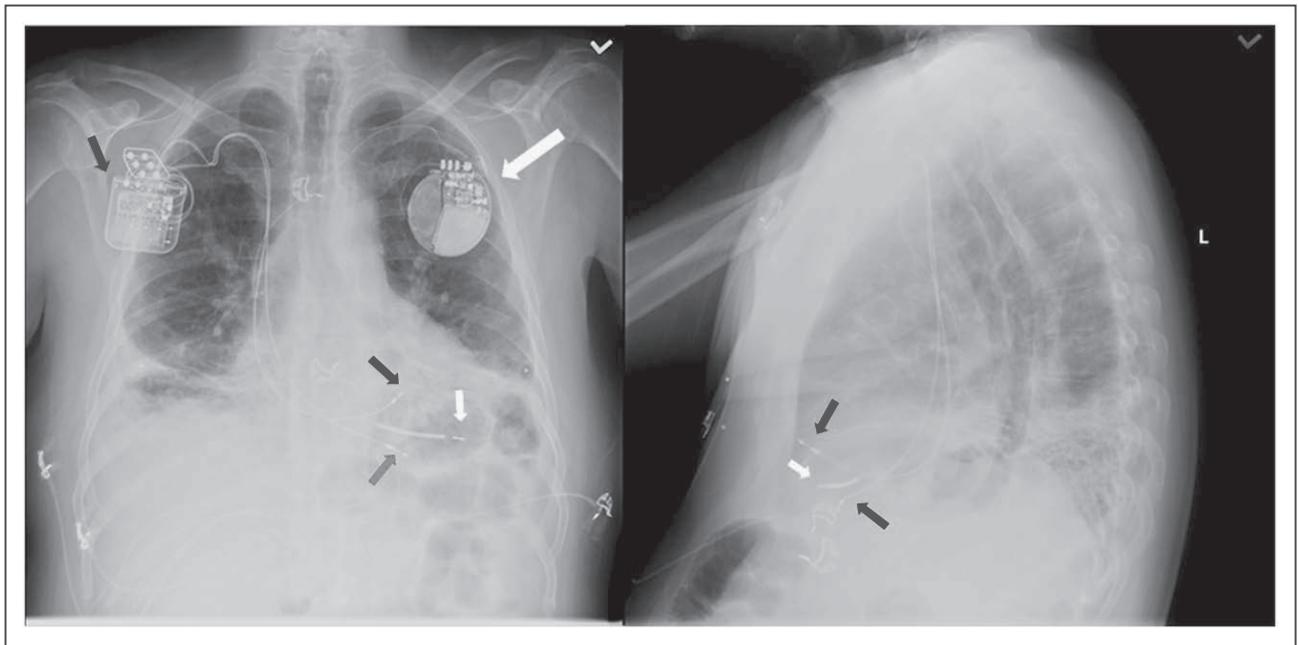


Figura 2. Radiografía de tórax en vistas posterior-anterior y lateral.

Se visualiza un desfibrilador cardioversor implantable de una sola derivación con la derivación del ventrículo derecho colocada en el ápice y el dispositivo se puede visualizar en la fosa subclavicular izquierda (flechas blancas). También se observan 2 derivaciones del ventrículo derecho que pertenecen al dispositivo de modulación de la contractilidad cardíaca situado a lo largo del tabique ventricular derecho con el dispositivo en la fosa subclavicular derecha (flechas grises).

RESPUESTA AL DESAFÍO DEL ECG

El paciente tuvo una colocación a intervalos de un desfibrilador cardioversor implantable de una sola derivación y un dispositivo de modulación de la contractilidad cardíaca (MCC). En la radiografía de tórax se demuestra el desfibrilador cardioversor implantable de una sola derivación en el ventrículo derecho colocado en el ápice, así como las 2 derivaciones del ventrículo derecho pertenecientes al dispositivo de MCC situado a lo largo del tabique (Figura 2). Se consideró al paciente para la terapia de resincronización cardíaca debido a su morfología de QRS ancho y su perfil de síntomas; sin embargo, tras un cuidadoso análisis de todas las opciones de tratamiento y una toma de decisiones compartida, el paciente optó por someterse a un tratamiento con MCC/implante de desfibrilador cardioversor implantable.

Mientras que los hallazgos electrocardiográficos clásicos de pacientes con dispositivos estándar de marcapasos auricular o ventricular se han consolidado, los de la MCC aún no se han caracterizado completamente. Con el uso creciente de este nuevo dispositivo, los profesionales deben familiarizarse con la morfología. En la Figura 1 se muestran las características únicas de la MCC, con puntas agudas dobles consecutivas (que representan los voltajes bifásicos no excitatorios) que aparecen generalmente como una punta gruesa única. Estas se producen justo después del inicio del QRS, ocultan la morfología subyacente, y son coherentes con el mecanismo de este dispositivo que aplica señales durante el período refractario absoluto, que comienza justo después de la sístole

(Figura 3). En comparación, en la Figura 4 se representa el ECG mientras el dispositivo está inactivo, que tiene un aspecto similar al ECG previo al procedimiento. La MCC es un enfoque novedoso que se realiza a partir de un dispositivo eléctrico desarrollado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida en los pacientes que no son aptos para la terapia de resincronización cardíaca. La *Food and Drug Administration* aprobó el uso de la terapia con MCC en 2019 para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre el 25% y el 45%, o QRS < 130 ms que permanecen sintomáticos a pesar de una terapia médica óptima. La terapia de MCC emite señales eléctricas bifásicas no excitatorias (7,5 V/22 ms de duración) al tabique ventricular derecho durante el período refractario absoluto del ciclo cardíaco; esto mejora la homeostasis del calcio en los miocitos e inicia la programación inversa de la expresión génica fetal que se observa en la insuficiencia cardíaca.^{1,2} El mecanismo de beneficio no se entiende por completo. Los estudios hipotetizan que las señales aplicadas durante el estado no excitatorio eléctrico de las células del músculo cardíaco (el período refractario absoluto) inducen un aumento del calcio de los miocitos en el citosol durante la sístole. Mediante el uso del modelo O'Hara-Rudy, se encontró un aumento del 50% del Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y una reducción del 22% del Na^{+} citosólico coherente con un aumento en la corriente de Na^{+} externa *in silico*; por lo tanto, se supone que el mecanismo involucra alteraciones en las corrientes de sodio y calcio, que afectan particularmen-

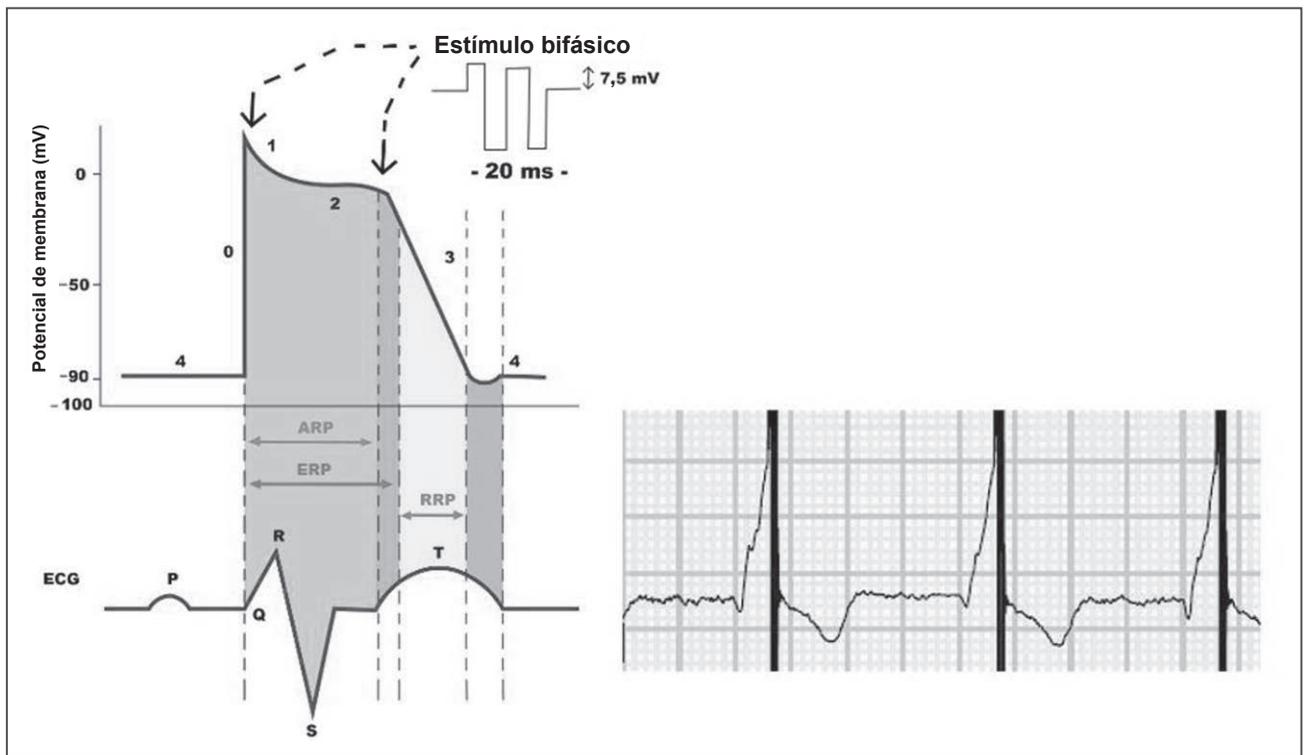


Figura 3. Potencial de acción de los miocitos cardíacos correspondientes al ECG.

Las señales eléctricas bifásicas no excitatorias dobles se aplican durante la fase 2 del potencial de acción durante el período refractario absoluto (ARP, *absolute refractory period*), como demuestran las flechas punteadas. A la derecha se encuentra el ECG del paciente, que muestra cómo aparecen las puntas dobles durante la fase 2 como una punta única grande que oculta el complejo QRS. ERP (*extended refractory period*) indica un período refractario prolongado; y RRP (*relative refractory period*), un período refractario relativo.



Figura 4. ECG de doce derivaciones obtenido mientras el dispositivo de modulación de contractilidad cardíaca está inactivo.

te la fase 2 del ciclo cardíaco (Figura 3).³ Estos efectos no se limitan al lugar de administración, sino que se ha encontrado que inician la remodelación inversa cardíaca adaptativa global en cuestión de minutos.

Cuatro meses después de la implantación del dispositivo, el paciente informó la mejoría clínica. Observó que había perdido 15 libras de peso líquido y que estaba mucho menos edematoso que antes del proce-

dimiento. Sin embargo, una ventriculografía isotópica (MUGA, *multigated acquisition scan*) que se obtuvo 1 mes después del implante no demostró una mejoría del intervalo en la morfología ventricular izquierda o ventricular derecha.

Si bien la mayoría de los profesionales conocen muy bien la morfología estándar del ECG de marcapasos, este dispositivo de MCC representa el primer dispositivo implantado de este tipo en Maryland. Se prevé un aumento de la prevalencia de los dispositivos de MCC y que los profesionales deben familiarizarse con estas características únicas del ECG.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Las opiniones expresadas son únicamente las de los autores y no reflejan la política o posición oficial del Ejército de los Estados Unidos, la Marina de los Estados Unidos, la Fuerza Aérea de los Estados Unidos, el Departamento de Defensa ni del gobierno de los Estados Unidos.

Afiliación

Department of Cardiology, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, MD.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda de Eva Hill en la creación del esquema de la Figura 3.

Fuentes de financiación

Ninguna.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

REFERENCIAS

1. Borggreffe M, Mann DL. Cardiac contractility modulation in 2018. *Circulation*. 2018;138:2738–2740. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036460
2. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6:874–883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010
3. O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol*. 2011;7:e1002061. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002061



PRESIMAX

Losartán

Eficiencia, seguridad y eficacia en Hipertensión Arterial

Presentaciones

Presimax 50 mg: Envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Presimax 100 mg: Envases por 30 comprimidos recubiertos.



Escanee el código para acceder al Prospecto del producto



PRESIMAX A 50

Losartán 50 mg
Amlodipina 5 mg

PRESIMAX A 100

Losartán 100 mg
Amlodipina 5 mg

Potencia, efectividad y calidad de vida

Presentación:

Presimax A 50 mg: Envases por 30 comprimidos recubiertos.

Presimax A 100 mg: Envases por 30 comprimidos recubiertos.



Escanee el código para acceder al Prospecto del producto



PRESIMAX D

Losartan 50/100mg
Hidroclorotiazida 12,5/25mg

Efectivo control de la Hipertensión Arterial durante las 24 hs.

Presentación:

Presimax D 50/12,5 mg: Envases por 30 comprimidos recubiertos.

Presimax D 100/25 mg: Envases por 30 comprimidos recubiertos.



Escanee el código para acceder al Prospecto del producto

ROSUVAST

rosuvastatina

Una categoría superior en estatinas,
con máxima efectividad.

MANTENEMOS NUESTRAS
PRESENTACIONES HABITUALES

5 mg comp. x 28
10 mg comp. x 28 y 56
20 mg comp. x 28
40 mg comp. x 28

Y AGREGAMOS NUEVAS
PRESENTACIONES

5 mg comp. x 30 y 60
10 mg comp. x 30 y 60
20 mg comp. x 30 y 60
40 mg comp. x 30



Más
información

Información destinada a los profesionales de la salud facultados para prescribir o dispensar medicamentos.
www.bago.com.ar/ 0810 666 7766

 **Bagó**

CRD 036

ROS1021M