

Circulation

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Editorial

Consecuencias en la mediana edad de la exposición acumulada a la presión arterial

Angela L. Jefferson

1

Exposición acumulada a la presión arterial durante la edad adulta joven y movilidad y función cognitiva en la mediana edad

Simin Mahinrad ... Farzaneh A. Sorond

5

CORRESPONDENCIA

Carta de investigación

Impacto de la duración de flujo bajo en los resultados neurológicos favorables de la reanimación cardiopulmonar extracorpórea tras un paro cardíaco extrahospitalario

Tasuku Matsuyama

19

CASOS E INDICIOS

Serie de casos cardiovasculares

Cuestión de equilibrio

Shu Yang ... Daniel B. Kramer

23

Nueva aparición de síncope recurrente desencadenado por la fiebre

Miguel A. Arias, Marta Pachón, Gerard Loughlin

28

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

Circulation: Arritmia y electrofisiología Biomarcadores proteínicos y riesgo de fibrilación auricular

Laila Staerk ... Ludovic Trinquart

31

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

Circulation: Imagenología cardiovascular Identificación de hipertrofia ventricular izquierda de alto riesgo en las tomografías computarizadas cardíacas con índice de calcio

Fernando U. Kay ... Ronald M. Peshock

32

Circulation: Intervenciones cardiovasculares Criterios de uso adecuados y resultados del estado de salud después de la intervención coronaria percutánea de oclusión total crónica

John T. Saxon ... David M. Safley

33

Circulation: Resultados y calidad cardiovascular Efectos de la intervención coronaria percutánea sobre la muerte y el infarto de miocardio estratificados según arteriopatía coronaria estable e inestable

Liza Chacko ... Yousif Ahmad

34

Circulation: Imagenología cardiovascular La ausencia de calcio en la arteria coronaria durante la prueba de esfuerzo por tomografía por emisión de positrones en pacientes sin arteriopatía coronaria comprobada identifica a individuos con riesgo muy bajo de episodios cardíacos

Viet T. Le ... Kirk U. Knowlton

35

Circulation: Intervenciones cardiovasculares Ausencia de beneficios a largo plazo de la revascularización en pacientes con claudicación intermitente: Resultados de cinco años del ensayo controlado aleatorizado IRONIC

Henrik Djerf ... Joakim Nordanstig

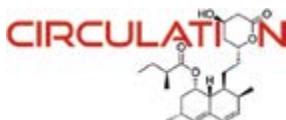
36

Novedades de Cardiología

Procedente de la literatura médica

Tracy Hampton

37



Circulation

An American Heart Association Journal

Amplify Your Wake.
Publish in *Circulation*.

Representing the best in the field — combining basic, translational, clinical, and population research and publishing authoritative articles detailing the implications for application in your daily practice to improve patient outcomes.

**11.3
Billion**

Media impressions*

**35.6
Million**

Article downloads per year†

www

16.7 Million
Online visits per year‡

”

165,641
Total cites‡

🐦

18,100+
Twitter followers§



1,837
Highest Altmetric score||



circ-submit.aha-journals.org

* From July 1, 2016, to June 30, 2017. Source: American Heart Association.
† Based on 2016 metrics calculated by HighWire Press and Wolters Kluwer.
‡ 2016 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2017).
§ As of August 2017.

|| Reflects the highest Altmetric score for a specific point in time, February-July 2017. Altmetric scores constantly change as articles are mentioned and shared online. Source: Altmetric Explorer. Article: "Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation*. 2017;135:e1017–e1034. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000439>



Circulation

Editor-in-Chief

Joseph A. Hill

Executive Editor

James A. de Lemos

Deputy Editor

Darren K. McGuire

Senior Associate Editors

Biykem Bozkurt
Sana M. Al-Khatib
Philippe Gabriel Steg

Associate Editors

Joshua A. Beckman, *Nashville*
Jarett D. Berry, *Dallas*
Emmanouil S. Brilakis, *Minneapolis*
Kelly Chin, *Dallas*
Sandeep R. Das, *Dallas*
Victoria Delgado, *Leiden*
Deborah B. Diercks, *Dallas*
Mark H. Drazner, *Dallas*
Thomas Eschenhagen, *Hamburg*
Justin Ezekowitz, *Edmonton*
Timothy J. Gardner, *Newark*
Shinya Goto, *Kanagawa*
Gerald Greil, *Dallas*
W. Gregory Hundley, *Winston-Salem*
Graeme J. Hankey, *Perth*
Stefan James, *Uppsala*
Dharam Kumbhani, *Dallas*
Sergio Lavandero, *Santiago*
Mark S. Link, *Dallas*
Charles J. Lowenstein, *Rochester*
Chang-Sheng Ma, *Beijing*
Bongani M. Mayosi, *Cape Town*
Torbjørn Omland, *Oslo*
Peipei Ping, *Los Angeles*
Wendy S. Post, *Baltimore*
Anand Rohatgi, *Dallas*
Hesham A. Sadek, *Dallas*
Naveed A. Sattar, *Glasgow*
Svati H. Shah, *Durham*
Nancy K. Sweitzer, *Tucson*
Sami Viskin, *Tel Aviv*
Wanpen Vongpatanasin, *Dallas*
Karol E. Watson, *Los Angeles*

Digital Strategies

Amit Khera

Podcasts

Carolyn S.P. Lam

Content Editors

Bridging Disciplines

Ian J. Neeland
Satyam Sarma
Vlad Zaha

Cardiology News

Parag Joshi
Tracy Hampton
Bridget Kuehn

Case Series

Justin Grodin

Clinical Implications of

Basic Research

Nikhil V. Munshi

CME

Susan Matulevicius
Monika Sanghavi
Jennifer Thibodeau

ECGs

José A. Joglar

Pathology

Jeffrey E. Saffitz

Pathways to Discovery

John D. Rutherford

Special Populations

Sharon C. Reimold

Senior Guest Editors

Vera Bittner
Gianluigi Condorelli
Frans Van de Werf

Senior Advisory Editors

François M. Abboud
Paul Armstrong
Eugene Braunwald
Helen H. Hobbs
Eric N. Olson
Milton Packer
James T. Willerson

Senior Statistical Editor

Daniel F. Heitjan

Statistical Editors

Colby Ayers
Stacia DeSantis
Sue Duval
Julia Kozlitina
Chao Xing



Circulation

Editorial Board

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



American
Heart
Association.



PRESIMAX

Losartán

EXPERIENCIA, SEGURIDAD Y EFICACIA
EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL



CALIDAD
- BAGÓ -
AL MEJOR
PRECIO

COBERTURA

EN VADEMECUM
pami
80%

IOMA

Presentaciones:
Presimax 50 y 100 mg envases
por 30 comprimidos

Información destinada a profesionales
de la salud facultados para prescribir.

 **Bagó**



Circulation

Editors, *Circulation* Journals

Paul J. Wang

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology

Erik Ingelsson

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

2017-18 AHA Scientific Publishing Committee

N.A. Mark Estes, III, Chair
Angela Cochran, Vice Chair
Marwah Abdalla
Matthew Allison
Kent Anderson
Gregory L. Burke
Eddie L. Greene
Alice Jacobs
Susan King
E. Magnus Ohman
Alejandro A. Rabinstein
Veronique L. Roger
David S. Siscovick
Catherine L. Webb

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

Editorial Staff

Augie Rivera
Managing Editor

Molly Klemarczyk
Assistant Managing Editor

Nick Murphy
Editorial Assistant

Sara O'Brien
Assistant Managing Editor

Denise Kuo
Director of Journal Operations



ROSUVAST

rosuvastatina

*Una categoría superior
en estatinas,
con máxima efectividad.*



Presentaciones

Rosuvast 10 mg:
comprimidos x 14, 28 y 56.

Rosuvast 5/20/40 mg:
comprimidos x 28.

Información destinada a profesionales de la salud facultados para prescribir.



www.bago.com.ar

Bagó



Circulation

An American Heart
Association Journal

2020
Volumen 10
Número 1

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Editorial

Consecuencias en la mediana edad de la exposición acumulada a la presión arterial 1

Angela L. Jefferson, PhD

Exposición acumulada a la presión arterial durante la edad adulta joven y movilidad y función cognitiva en la mediana edad 5

Simin Mahinrad, MD, PhD; Shawn Kurian, BSc; Chaney R. Garner, BA; Sanaz Sedaghat, PhD; Alexander J. Nemeth, MD; Nicola Moscufo, PhD; James P. Higgins, BSc; David R. Jacobs Jr, PhD; Jeffrey M. Hausdorff, PhD; Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM; Farzaneh A. Sorond, MD, PhD

CORRESPONDENCIA

Carta de investigación

Impacto de la duración de flujo bajo en los resultados neurológicos favorables de la reanimación cardiopulmonar extracorpórea tras un paro cardíaco extrahospitalario 19

Tasuku Matsuyama, MD, PhD et al.

CASOS E INDICIOS

Serie de casos cardiovasculares

Cuestión de equilibrio 23

Shu Yang, MD; Kenneth A. Bauer, MD; Jennifer M. Singleton, MD; Efstathios Papavassiliou, MD; Daniel B. Kramer, MD, MPH

Nueva aparición de síncope recurrente desencadenado por la fiebre 28

Miguel A. Arias, MD, PhD; Marta Pachón, MD, PhD; Gerard Loughlin, MD

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

Circulation: Arritmia y electrofisiología

Biomarcadores proteínicos y riesgo de fibrilación auricular 31

Laila Staerk, MD, PhD; Sarah R. Preis, ScD, MPH; Honghuang Lin, PhD; Steven A. Lubitz, MD, MPH; Patrick T. Ellinor, MD, PhD; Daniel Levy, MD; Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Ludovic Trinquart, MD, PhD

Circulation: Imagenología cardiovascular

Identificación de hipertrofia ventricular izquierda de alto riesgo en las tomografías computarizadas cardíacas con índice de calcio 32

Fernando U. Kay, MD, PhD; Suhny Abbara, MD; Parag H. Joshi, MD, MHS; Sonia Garg, MD; Amit Khera, MD, MS; Ronald M. Peshock, MD

Circulation: Intervenciones cardiovasculares

Criterios de uso adecuados y resultados del estado de salud después de la intervención coronaria percutánea de oclusión total crónica 33

John T. Saxon, MD; J. Aaron Grantham, MD; Adam C. Salisbury, MD, MSc; James Sapontis, MBBCh; William L. Lombardi, MD; Dimitri Karpaliotis, MD; Jeffery Moses, MD; William J. Nicholson, MD; Yuanyuan Tang, PhD; David J. Cohen, MD, MSc; John A. Spertus, MD, MPH; David M. Safley, MD

Circulation: Resultados y calidad cardiovascular

Efectos de la intervención coronaria percutánea sobre la muerte y el infarto de miocardio estratificados según arteriopatía coronaria estable e inestable 34

Liza Chacko, MBBS; James P. Howard, MB BChir; Christopher Rajkumar, MBBS; Alexandra N. Nowbar, MBBS; Christopher Kane, PhD; Dina Mahdi, MBChB; Michael Foley, MBBS; Matthew Shun-Shin, PhD; Graham Cole, PhD; Sayan Sen, PhD; Rasha Al-Lamee, PhD; Darrel P. Francis, MD; Yousif Ahmad, MBBS

Circulation: Imagenología cardiovascular

La ausencia de calcio en la arteria coronaria durante la prueba de esfuerzo por tomografía por emisión de positrones en pacientes sin arteriopatía coronaria comprobada identifica a individuos con riesgo muy bajo de episodios cardíacos 35

Viet T. Le, MPA, PA-C; Stacey Knight, PhD, MStat; David B. Min, MD; Raymond O. McCubrey, MS; Benjamin D. Horne, PhD, MStat, MPH; Kurt R. Jensen, MS; Kent G. Meredith, MD; Steven M. Mason, PA-C; Donald L. Lappé, MD; Jeffrey L. Anderson, MD; Joseph B. Muhlestein, MD; Kirk U. Knowlton, MD

Circulation: Intervenciones cardiovasculares

Ausencia de beneficios a largo plazo de la revascularización en pacientes con claudicación intermitente: Resultados de cinco años del ensayo controlado aleatorizado IRONIC 36

Henrik Djerf, MD; Johan Millinger, MD; Märten Falkenberg, MD; Lennart Jivegård, MD, PhD; Mikael Svensson, PhD; Joakim Nordanstig, MD, PhD

Novedades en cardiología

Procedente de la literatura médica 37

Tracy Hampton, PhD



Circulation

Editorial Correspondence

(Additional information available at <http://circ.ahajournals.org/content/about-circulation>)

EDITORIAL CORRESPONDENCE should be sent to Joseph A. Hill, MD, PhD, Editor-in-Chief, *Circulation*, 200 Fifth Avenue, Suite 1020, Waltham, MA 02451. E-mail 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 <http://circ.ahajournals.org/content/about-circulation>)

BUSINESS CORRESPONDENCE should be sent to American Heart Association, Wolters Kluwer Subscription Fulfillment Dept, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436. Telephone 800-787-8984. Fax 800-787-8985. E-mail 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: PO Box 1600, Hagerstown, MD 21740-2116; Telephone 800-638-3030 or 301-223-2300. Fax 301-223-2400. In Japan, contact Wolters Kluwer Health Japan Co., Ltd., Shoei-Bldg. 7F, 3-23-14 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan. Telephone 81-3-5689-5400. Fax 81-3-5689-5402.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES: United States: *Personal* \$623; *Institutional* \$1649; *Single copy* \$46. **Outside the United States:** *Personal* \$954; *Institutional* \$2236; *Single copy* \$46. Prices subject to change.

Medical professionals and scientists in training may subscribe for \$299 in the United States and \$488 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 will receive an e-mail notification when reprint ordering is available for their article. A minimum of 50 reprints can be ordered through <http://wolterskluwerreprint.qconnect.com> after article publication. For reprints of articles published more than 1 year ago or questions, please contact the Wolters Kluwer Author Reprint Customer Service. E-mail reprints@lww.com. Telephone 866-903-6951. Reprints in large quantities, for commercial or academic use, may be purchased from the publisher. For information and prices: Telephone 410-528-4121. E-mail kelle.ramsay@wolterskluwer.com.

Advertising Correspondence

(Additional information available at <http://circ.ahajournals.org/content/about-circulation>)

US ADVERTISING SALES: Wolters Kluwer, Michelle Smith, National Account Manager. Telephone 646-674-6537. E-mail michelle.smith@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. E-mail 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. E-mail dick.bower@pointofdiff.eu or info@pointofdiff.eu.

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

CAREER, EDUCATION, & EVENTS ADVERTISING: Wolters Kluwer, Monique McLaughlin, 2 Commerce Square, 2001 Market St., Philadelphia, PA 19103. Telephone 215-521-8468. Fax 215-689-2907. E-mail 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 © 2017 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 e-mail to customercare@copyright.com. Translation Rights & Licensing queries: Please contact Silvia Serra, Global Director Rights, Licensing & Permissions, Wolters Kluwer Health (Medical Research) Ltd, 250 Waterloo Road, London SE1 8RD, UK. Telephone 44-0-207-981-0600. E-mail silvia.serra@wolterskluwer.com.

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

GST Customer Number 6842666.

CPM Agreement Number 40052291.

Printed in Argentina.



Consecuencias en la mediana edad de la exposición acumulada a la presión arterial

Importancia de un enfoque de longevidad

Artículo, ver pág. 5

Angela L. Jefferson, PhD

La prevalencia mundial de la demencia es aproximadamente de 47,5 millones y la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común. A pesar de esta crisis, solo hay cuatro medicamentos para la EA aprobados por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, ninguno de los cuales modifica la enfermedad. Hasta la fecha, las intervenciones farmacológicas, principalmente orientadas a las proteínas amiloide o tau, han sido ineficaces en más de 200 ensayos clínicos. A pesar de que la enfermedad cerebrovascular contribuye a casi el 90% de los casos de demencia clínica¹ y las anomalías cardiovasculares y cerebrovasculares cada vez más vinculadas con el deterioro cognitivo,² las intervenciones farmacológicas no abordan actualmente estas importantes patologías concomitantes.

La presión arterial (PA) elevada, un factor de riesgo consolidado de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, se ha vinculado a la demencia,² lo que hace que la hipertensión sea un objetivo atractivo para la intervención. Ciertamente, el abordaje de la salud cardiovascular se reconoce en la actualidad como una vía crítica para mitigar la neurodegeneración a causa de la edad con los datos recientes de SPRINT-MIND (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial-Memory and Cognition in Decreased Hypertension*, Estudio de intervención de presión arterial sistólica-memoria y cognición en la hipertensión disminuida) que muestran que una reducción agresiva de la PA reduce el deterioro cognitivo incidente.³

Los enfoques actuales del tratamiento cardiovascular se centran en el abordaje de las condiciones crónicas durante la mediana edad y la etapa tardía de la vida (por ejemplo, medicamentos antihipertensivos) en lugar de explicar cambios subclínicos tempranos a lo largo de la vida que pueden desempeñar una función significativa en la precipitación de resultados cerebrales adversos. Un enfoque en las vías simultáneas de lesión, como la enfermedad cerebral de los pequeños vasos, proporciona una vía emocionante para entender mejor los factores moleculares que aumentan la susceptibilidad o la resiliencia al deterioro cognitivo. Más recientemente, las pruebas convergentes apuntan a una exposición elevada a la PA en la mediana edad como un importante factor predisponente del deterioro cognitivo,⁴ que indica que la hipertensión o prehipertensión en la mediana edad tiene importantes consecuencias para el riesgo de demencia.

El aumento de las pruebas en la mediana edad de la vida media plantea la cuestión de si la exposición a la PA elevada durante la vida tiene efectos adversos más tempranos. En esta edición, Mahinrad y colegas⁵ abordan este interrogante mediante el estudio del efecto de la exposición acumulada a la PA en la edad adulta joven sobre la cognición y la marcha en la mediana edad. Los participantes se obtuvieron del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*, Desarrollo del riesgo coronario en adultos jóvenes) (n = 191) y se realizaron mediciones manuales de PA braquial en serie durante un período de 30 años.

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

Palabras clave: Editoriales ■ presión arterial ■ enfermedad cardiovascular ■ memoria episódica ■ función ejecutiva ■ marcha ■ hipertensión ■ materia blanca

© 2020 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



En los modelos que se ajustan a las covariables relevantes, los autores encontraron que una mayor exposición acumulada a la PA durante el período de seguimiento de 30 años se asoció a un rendimiento de la marcha en la mediana edad menos óptima y un rendimiento cognitivo en la mediana edad reducido, incluido el funcionamiento ejecutivo y la memoria episódica. Es interesante observar que los niveles de PA durante la edad adulta joven estuvieron en promedio por debajo del umbral de hipertensión actual (es decir, PA media de $108 \pm 10/66 \pm 10$ mm Hg [media \pm desviación estándar]). En la mediana edad, la PA aumentó a una media de $120 \pm 15/74 \pm 11$ mm Hg (media \pm desviación estándar), lo que sugiere que, al menos, el 30% de la cohorte tenía niveles de PA superiores a 130/80 mm Hg. Por lo tanto, los resultados indican que la exposición a elevaciones subclínicas de la PA en la edad adulta joven hasta la mediana edad tiene consecuencias adversas cognitivas y de la marcha en la mediana edad.

En un subconjunto más pequeño de participantes con adquisición de imágenes por resonancia magnética en la mediana edad ($n = 144$), los autores encontraron una mayor exposición acumulada a la PA a causa de una mayor carga en la mediana edad de cambios de la materia blanca. Encontraron que estos cambios de materia blanca modificaban las asociaciones entre la exposición acumulada a la PA y la marcha, pero no la cognición. Los autores concluyeron que este último resultado nulo podría deberse a que la PA afecta a la cognición por medio de otra vía o a que el protocolo de neuroimagen estructural era insensible a los cambios de la materia blanca en la mediana edad. A medida que surjan datos sobre la longevidad, el uso de modalidades de neuroimágenes más sensibles será importante para detectar cambios tempranos o subclínicos.

Los datos sobre la longevidad son escasos, dado el costo necesario para seguir muestras grandes con fenotipado detallado a lo largo de décadas; sin embargo, la exposición temprana a factores de riesgo crónicos puede tener consecuencias importantes en la salud cerebral en una etapa tardía de la vida. Aunque la mayoría de la literatura médica sobre factores de riesgo vasculares y el envejecimiento cerebral se centra en la exposición al riesgo en un único punto temporal, el estudio CARDIA proporciona datos de longevidad sin precedentes que son esenciales para mejorar nuestra comprensión. El trabajo previo de esta misma cohorte ha demostrado que el aumento de la PA⁴ y su variabilidad⁶ en la edad adulta temprana se vinculan a una peor cognición en la mediana edad. Otras cohortes de longevidad han informado datos similares desde la infancia. En el *Young Finns Study*, la PA elevada en la infancia (6–12 años), la adolescencia (12–18 años) y la edad adulta joven (18–24 años) se relacionó con un peor rendimiento de la memoria episódica en la mediana edad.⁷ Entre los participantes del *Chicago Heart Association Detection Project in Industry*, la incidencia acumulada de demencia en la

etapa tardía de la vida se incrementó con niveles de PA iniciales más altos a una edad media de 35 años.⁸ A pesar de que las pruebas indican que las alteraciones de la marcha preceden a los cambios cognitivos en la etapa tardía de la vida,⁹ son escasas las investigaciones que vinculan la PA a lo largo de la vida con las alteraciones de la marcha en la mediana edad o la etapa tardía de la vida. Por lo tanto, el estudio de Mahinrad y colegas⁵ amplía la limitada investigación previa sobre la longevidad que vincula las elevaciones acumuladas de la exposición a la PA en un período de 30 años con peores resultados cognitivos y de marcha en la mediana edad.

Si bien los cambios de la materia blanca en el envejecimiento se han estudiado extensamente, Mahinrad y colegas⁵ informan que la carga acumulada de la exposición a la PA desde la edad adulta joven hasta la mediana edad está relacionada con una mayor hiperintensidad de la materia blanca en la mediana edad. Debido a que la muestra tenía una PA media baja al ingresar en el estudio y menos del 30% de los participantes tomaban medicamentos antihipertensivos en el punto temporal de 30 años, esta observación es importante. Es factible que estos efectos tempranos sobre la integridad de la materia blanca confieran vulnerabilidad durante toda la vida de modo que patologías comunes de la etapa tardía de la vida, como la EA o la enfermedad cerebral de los vasos pequeños, tienen un mayor impacto en la manifestación clínica y los cambios funcionales. Esta observación destaca la importancia del control durante toda la vida y un control más agresivo de la PA.

Los mecanismos subyacentes de estas asociaciones son poco claros y probablemente multifactoriales. La función óptima del cerebro depende en gran medida de un suministro continuo de sangre para el acceso al oxígeno y la glucosa. Si bien se cree que el flujo sanguíneo cerebral está estrechamente regulado por varios mecanismos, la creciente cantidad de pruebas indica que estos mecanismos pueden estar comprometidos en el envejecimiento y la enfermedad.¹⁰ Por lo tanto, las alteraciones en el suministro de sangre cerebral pueden tener consecuencias perjudiciales, incluso si son subclínicas y crónicas a lo largo de los años o durante décadas. El envejecimiento se asocia a la remodelación estructural de la vasculatura y a la pérdida de elastina, lo que contribuye a la rigidez arterial.¹¹ La rigidez precede a la aparición de la hipertensión, lo que aumenta la posibilidad de que las elevaciones subclínicas de la PA en la edad adulta joven y en la mediana edad puedan deberse a un aumento de la rigidez y a una reducción de la distensibilidad. Con el tiempo, el aumento de la rigidez y los cambios de distensibilidad pueden afectar a la reflectividad de la onda,¹¹ lo que resulta en una pulsatilidad de presión perjudicial en la microcirculación cerebral y una reducción del flujo sanguíneo cerebral.¹² Ese tipo de cambios crónicos y subóptimos en el flujo sanguíneo cerebral podrían tener implicaciones importantes para las funciones cognitivas y de marcha en la



mediana edad y la etapa tardía de la vida. Debido a la composición relativamente joven y saludable de la cohorte CARDIA, la rigidez subclínica puede no existir a una edad tan temprana o contribuir a cambios en el flujo sanguíneo cerebral en la mediana edad con consecuencias detectables en la cognición y la marcha.

Por lo tanto, una explicación alternativa puede ser algún conductor genético subyacente compartido que vincule las elevaciones de la PA y las alteraciones en la integridad cerebral. En el *Framingham Heart Study*, los adultos de mediana edad y ancianos con accidente cerebrovascular parental (es decir, un padre que ha confirmado haber tenido un accidente cerebrovascular antes de los 65 años de edad) mostraron una disminución longitudinal demostrable de la cognición y un aumento de las hiperintensidades de la materia blanca, lo que presuntamente implicaría la vulnerabilidad genética.¹³ Los portadores de la mutación de AD autosómica dominante jóvenes y de mediana edad de la *Dominantly Inherited Alzheimer Network* mostraron un aumento de las hiperintensidades de la materia blanca más de 2 décadas antes de la aparición estimada de los síntomas, lo que indica una propensión genética al daño de la materia blanca a pesar de una baja prevalencia de factores de riesgo vasculares.¹⁴ Finalmente, los lactantes portadores del alelo $\epsilon 4$ de apolipoproteína E, el mayor factor de riesgo de susceptibilidad genética para la EA, mostraron diferencias en la integridad de la materia blanca y volúmenes de materia gris cerebral más pequeños que los que no eran portadores.¹⁵ Por lo tanto, los factores genéticos subyacentes pueden tener implicaciones demostrables para la salud cerebral incluso en poblaciones asintomáticas o jóvenes. Se necesita más investigación para entender la multitud de contribuyentes genéticos o ambientales a los resultados presentados por Mahinrad y sus colegas.⁵

Hay muchas ventajas en el trabajo presentado por Mahinrad y sus colegas,⁵ incluido el énfasis en consideraciones de la longevidad, la exposición a factores de riesgo a partir de la edad adulta joven, la diversidad étnica y la integración del rendimiento cognitivo y la marcha con datos de neuroimágenes estructurales. Aunque el estudio ofrece importantes perspectivas, también genera interrogantes de relevancia. En primer lugar, los resultados de la mediana edad pueden verse influenciados por la exposición temporal a enfermedades cardiovasculares. En la evaluación de seguimiento de 30 años, la cohorte se encontraba en promedio en el umbral de obesidad, aproximadamente un tercio era hipertenso y aproximadamente un quinto era diabético. La comprensión de si la exposición a enfermedades incidentes frente a factores de riesgo crónicos impulsa los hallazgos es importante. En segundo lugar, sería de gran interés saber si un intervalo dentro del período de exposición de 30 años tuvo un impacto más fuerte en la salud del cerebro de la mediana edad. Al considerar estos datos acumulativamente según la década podría proporcionar

información importante para el control de los factores de riesgo y el momento ideal de intervención. En tercer lugar, el aumento de la PA se relaciona no solo con los cambios de la materia blanca cerebral, sino también con los cambios de la materia gris cerebral, y las alteraciones cognitivas y de la marcha comparten procesos neurodegenerativos subyacentes, incluida la patología de la EA que afecta a la materia gris cerebral. La relación de la exposición acumulada a la PA con marcadores estructurales de neuroimágenes de materia gris y la comprobación acerca de si los marcadores de neurodegeneración median las asociaciones al rendimiento cognitivo y de marcha ofrecerían perspectivas importantes.

En resumen, Mahinrad y colegas⁵ sugieren que las elevaciones de la PA en una etapa temprana de la vida afectan la cognición, la marcha y la materia blanca en la mediana edad. Si estos resultados se replican, una prevención temprana para prevenir la hipertensión o el aumento de la PA senil puede constituir un enfoque más eficaz para preservar la salud cerebral y prevenir el deterioro cognitivo en una etapa tardía de la vida.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Angela L. Jefferson, PhD, Vanderbilt Memory and Alzheimer's Center, 1207 17th Avenue South, Suite 204, Nashville, TN 37212. Email: angela.jefferson@vumc.org

Afiliaciones

Vanderbilt Memory and Alzheimer's Center, Department of Neurology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

Fuentes de financiación

Este trabajo fue subvencionado por K24-AG046373, R01-AG034962, R01-NS100980 y R01-AG056534.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol.* 2017;134:171–186. doi: 10.1007/s00401-017-1717-7
2. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1025–1044. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
3. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, Cushman WC, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2019;321:553–561. doi:10.1001/jama.2018.21442
4. Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Hoang TD, Launer LJ, Whitmer R, Coker LH, Sidney S. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation.* 2014;129:1560–1567. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004798
5. Mahinrad S, Kurian S, Garner CR, Sedaghat S, Nemeth AJ, Moscufo N, Higgins JP, Jacobs DR Jr, Hausdorff JM, Lloyd-Jones DM, et al. Cumulative blood pressure exposure during young adulthood and mobility and cognitive function in midlife. *Circulation.* 2020;141:712–724. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502
6. Yano Y, Ning H, Allen N, Reis JP, Launer LJ, Liu K, Yaffe K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk De-



- velopment in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertension*. 2014;64:983–988. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03978
7. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jokinen E, Laitinen T, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279–2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.060
 8. Vu TT, Zhao L, Liu L, Schiman C, Lloyd-Jones DM, Davi GL, Liu K, Garfield DB, Stamler J, Fries JF, et al. Favorable cardiovascular health at young and middle ages and dementia in older age—the CHA Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e009730. doi: 10.1161/JAHA.118.009730
 9. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2127–2136. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x
 10. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z, Toga AW, Jacobs RE, Liu CY, Amezcua L, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*. 2015;85:296–302. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.032
 11. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105:1652–1660. doi: 10.1152/jappphysiol.90549.2008
 12. Jefferson AL, Cambroneo FE, Liu D, Moore EE, Neal JE, Terry JG, Nair S, Pechman KR, Rane S, Davis LT, et al. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults. *Circulation*. 2018;138:1951–1962. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410
 13. Weinstein G, Beiser AS, Au R, Decarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of parental stroke with brain injury and cognitive measures in offspring: the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2013;44:812–815. doi:10.1161/STROKEAHA.112.680520
 14. Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, Benzinger TL, Marcus DS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Ann Neurol*. 2016;79:929–939. doi: 10.1002/ana.24647
 15. Dean DC 3rd, Jerskey BA, Chen K, Protas H, Thiyyagura P, Roontiva A, O'Muircheartaigh J, Dirks H, Waskiewicz N, Lehman K, et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. *JAMA Neurol*. 2014;71:11–22. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4544



Exposición acumulada a la presión arterial durante la edad adulta joven y movilidad y función cognitiva en la mediana edad

Editorial, ver pág. 1

ANTECEDENTES: La presión arterial (PA) alta es un factor de riesgo conocido para la movilidad y deterioro cognitivo en los ancianos. En este estudio se probó la asociación de la exposición acumulada a la PA desde la edad adulta joven hasta la mediana edad con la marcha y la función cognitiva en la mediana edad. Además, probamos si estas asociaciones fueron modificadas por la carga de hiperintensidad de la sustancia blanca cerebral (WMH, *white matter hyperintensity*).

MÉTODOS: Se incluyeron 191 participantes del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*, Desarrollo del riesgo arterial coronario en jóvenes), una cohorte comunitaria de individuos jóvenes seguidos durante 30 años. La PA acumulada se calculó como el área bajo la curva (mm Hg×años) desde el inicio del estudio hasta la examinación del año 30. La marcha y las funciones cognitivas fueron evaluadas en el examen del año 30. La WMH cerebral estuvo disponible en el año 30 en un subconjunto de participantes (n = 144) que se sometieron a la resonancia magnética nuclear. Se utilizaron los modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación de la exposición acumulada a la PA con la marcha y la función cognitiva. Para probar la modificación del efecto según la carga de WMH, los participantes fueron estratificados en la mediana de WMH y examinados para evaluar la interacción.

RESULTADOS: Las PA sistólica y diastólica acumulada más alta se asociaron a una velocidad de marcha más lenta (ambos valores $P = 0,010$), una menor longitud de paso ($P = 0,011$ y $0,005$, respectivamente) y una variabilidad de marcha más alta ($P = 0,018$ y $0,001$, respectivamente). La mayor PA sistólica acumulada se asoció a un menor rendimiento cognitivo en el dominio ejecutivo ($P = 0,021$), el dominio de la memoria ($P = 0,015$) y los dominios globales ($P = 0,010$), y una mayor PA diastólica acumulada se asoció a un menor rendimiento cognitivo en el dominio de la memoria ($P = 0,012$). Todas las asociaciones fueron independientes de los factores sociodemográficos y de riesgo vascular (índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes mellitus y colesterol total). La asociación entre la PA acumulada y la marcha fue moderada por la carga de WMH (interacción $P < 0,05$). Sin embargo, la relación entre la PA acumulada y la función cognitiva no fue diferente en función de la carga de WMH (interacción $P > 0,05$).

CONCLUSIONES: La exposición a niveles más altos de PA de la juventud a la mediana edad generó una peor marcha y un peor rendimiento cognitivo en la mediana edad. Además, la WMH modera la asociación de la exposición acumulada a la PA a la marcha, pero no a la función cognitiva en la mediana edad. Los mecanismos que sustentan el impacto de la exposición a la PA en la estructura y la función del cerebro deben investigarse en estudios longitudinales con un enfoque vital.

Simin Mahinrad, MD, PhD
Shawn Kurian, BSc
Chaney R. Garner, BA
Sanaz Sedaghat, PhD
Alexander J. Nemeth, MD
Nicola Moscufo, PhD
James P. Higgins, BSc
David R. Jacobs Jr, PhD
Jeffrey M. Hausdorff, PhD
Donald M. Lloyd-Jones,
MD, ScM
Farzaneh A. Sorond, MD,
PhD

Palabras clave: presión arterial ■ función cognitiva ■ marcha ■ mediana edad ■ enfermedades de la sustancia blanca ■ jóvenes

Fuentes de financiación, ver página 17

© 2020 American Heart Association, Inc.

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



Perspectiva clínica

¿Qué hay de nuevo?

- La exposición acumulada a la presión arterial más alta desde la edad adulta joven hasta la mediana edad, incluso a niveles por debajo de la definición clínica de hipertensión, tiene como consecuencia una peor marcha y función cognitiva en la mediana edad.
- El impacto de los niveles acumulados de exposición a la presión arterial fue independiente de otros factores de riesgo vascular durante un período de seguimiento de 30 años.
- La mayor carga de hiperintensidad de sustancia blanca cerebral en la mediana edad en las imágenes por resonancia magnética nuclear modera la asociación de la exposición acumulada a la presión arterial a la marcha, pero no a la función cognitiva.

¿Cuáles son las implicancias clínicas?

- El efecto nocivo de la presión arterial elevada sobre la estructura y la función del cerebro puede comenzar en la edad adulta temprana y enfatiza la necesidad de una prevención primordial de la presión arterial alta, pero también reconsidera los niveles individuales de presión arterial para el diagnóstico de hipertensión.
- La marcha puede ser una medida más temprana de la lesión cerebral hipertensiva que la función cognitiva.

El impacto perjudicial de la hipertensión sobre la salud humana está arraigado en la lesión multiorgánica que surge silenciosamente mucho antes de que tenga lugar cualquier intervención.¹ El impacto negativo de la hipertensión sobre la estructura y la función del cerebro es particularmente devastadora.² Los estudios observacionales han establecido un fuerte vínculo entre la presión arterial (PA) elevada y el deterioro cognitivo³ y el aumento del riesgo de demencia⁴ en la etapa tardía de la vida. La PA alta también se ha vinculado con la discapacidad funcional,^{5,6} la velocidad de marcha lenta,⁷ y las caídas⁸ en ancianos. En varios estudios se ha mostrado que la desaceleración de la marcha precede al declive cognitivo, que indica que los cambios en la marcha pueden ser un marcador de la disfunción cerebral anterior al deterioro cognitivo.^{9,10} El impacto acumulativo de la hipertensión sobre la estructura y función del cerebro se sustenta en la fuerte asociación entre las mediciones en la mediana edad de la PA y el deterioro cognitivo en la etapa tardía de la vida.¹¹ Por lo tanto, puede ser necesario un enfoque de toda la vida para prevenir las secuencias perjudiciales de la PA alta en la estructura y la función cerebrovasculares.^{11,12}

Sin embargo, se desconoce la asociación entre la exposición a la PA alta en la edad adulta joven y la función cognitiva y la movilidad en la mediana edad.

Los marcadores radiográficos de la enfermedad cerebral de pequeños vasos que se manifiestan en las exploraciones de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se han establecido como medidas de lesión cerebral hipertensiva.¹³ Las hiperintensidades de sustancia blanca (WMH) subcortical, como una de esas medidas radiográficas, se asocian fuertemente a la hipertensión, así como a la movilidad y al deterioro cognitivo en la etapa tardía de la vida.¹⁴ La PA elevada en la etapa tardía de la vida se asocia con una carga mayor y una evolución más rápida de WMH.¹¹ Además, se ha demostrado que la evolución de la carga de WMH se manifiesta como un mayor declive de la movilidad y la función cognitiva entre los ancianos.¹⁴ Estas observaciones indican que la hipertensión puede contribuir al deterioro cognitivo y en la movilidad al promover el desarrollo y la evolución de la lesión de la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, la forma en que la WMH afecta la relación de la PA con la movilidad y la función cognitiva entre los individuos de mediana edad sigue siendo incierto.

A partir de estos antecedentes, en este estudio, se examinó el vínculo longitudinal entre la exposición acumulada a la PA desde la edad adulta joven hasta la mediana edad con la marcha y la función cognitiva en la mediana edad. Además, se evaluó si la carga de WMH cerebral modera el vínculo entre la PA y la marcha o las funciones cognitivas. Se recopilaron datos en un subconjunto de participantes de la cohorte de CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*, desarrollo del riesgo coronario en jóvenes), en la que se dispone de 30 años de datos longitudinales sobre la salud vascular y otras medidas. Se planteó la hipótesis de que la exposición a una PA más elevada desde la edad adulta joven hasta la mediana edad se asociaría con una peor marcha y función cognitiva en la mediana edad y que estas asociaciones serían más fuertes en las personas con una carga de WMH más elevada.

MÉTODOS

Participantes

Los datos anónimos están disponibles de *CARDIA Coordinating Center* (<https://www.cardia.dopm.uab.edu/contact-cardia>). Puede consultarse en línea una descripción de las políticas del *National Heart, Lung, and Blood Institute* que rigen los datos y describen el acceso a ellos (<https://www.cardia.dopm.uab.edu/study-information/nhlbi-data-repository-data>).

El estudio CARDIA comenzó en 1985 a 1986 e incorporó 5115 adultos negros y blancos de 18 a 30 años de edad de 4 centros de campo de Estados Unidos (Birmingham, AL; Chicago, IL; Minneapolis, MN; and



Oakland, CA).¹⁵ Estos participantes han sido seguidos mediante una serie de exámenes en persona después de 2 (A₂), 5 (A₅), 7 (A₇), 10 (A₁₀), 15 (A₁₅), 20 (A₂₀), 25 (A₂₅) de 30 (A₃₀) años. Se mantiene contacto con los participantes por teléfono, correo postal o correo electrónico cada 6 meses, con la determinación anual de antecedentes médicos provisionales. Durante los últimos 5 años, > 90% de los miembros de la cohorte sobreviviente han sido contactados directamente, y el seguimiento del estado vital se completa virtualmente mediante contactos relacionadas y búsquedas intermitentes en el *National Death Index* (Índice nacional de defunciones). En la examinación del A₃₀, todos los participantes del centro de campo de Chicago fueron invitados a participar en el estudio auxiliar *Cerebral Small Vessels in Motor and Cognitive Decline* (Vasos cerebrales pequeños y declive cognitivo). Se inscribió a un total de 202 participantes y se les realizó una evaluación detallada, incluida la RMN cerebral, la marcha y las evaluaciones cognitivas. Se obtuvo un consentimiento escrito por separado y el estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de *Northwestern University*. De un total de 202 participantes incorporados, 191 tenían evaluación completa de la marcha y la función cognitiva y 144 tenían datos disponibles de RMN cerebral para los análisis. Todas las imágenes de RMN se revisaron con un neurorradiólogo experto (A.J.N.) y se excluyó a los participantes con signos de infarto cerebral (n = 2). En comparación con el resto de los participantes de los centros de campo de Chicago que asistieron al examen del A₃₀ (n = 554), aquellos incluidos en este estudio eran más jóvenes y, más frecuentemente, varones (Tabla 1 en los Datos complementarios disponibles solo en línea).

Presión arterial y otros factores de riesgo vascular

Se utilizaron protocolos estandarizados para medir la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) en cada visita de CARDIA. El protocolo y el procedimiento se han descrito en detalle anteriormente.¹⁶ Brevemente, la PA se midió en la arteria braquial 3 veces después de que el participante hubiera estado sentado en una sala tranquila durante 5 minutos. Las mediciones de la PA se realizaron en intervalos de 1 minuto y se utilizó el promedio de la segunda y tercera medición para el análisis. Desde el A₀ al A₁₅, la PA se midió utilizando un esfigmomanómetro de cero aleatorio Hawksley (Hawksley, Sussex, Reino Unido). A partir de A₂₀, la PA se midió con un monitor de PA oscilométrico automatizado (Omron HEM-907XL; Online Fitness, Santa Mónica, CA) debido a las preocupaciones sobre el mercurio contenido en el aparato de esfigmomanómetro. Estas mediciones de la PA se calibraron y estandarizaron según las medidas del esfigmomanómetro para eliminar cualquier posible sesgo de la máquina.¹⁷ Se calculó la exposición acumulada

a la PAS y la PAD para cada participante del A₀ al A₃₀ como la suma de (promedio de las mediciones de la PA entre visitas consecutivas × años entre las visitas) para determinar la exposición a la PA desde la edad adulta joven hasta la mediana edad.¹⁸

Otras medidas, incluida la altura, el peso, los niveles de glucosa, los niveles de lípidos y la educación, fueron recopilados siguiendo los protocolos estandarizados en cada visita de CARDIA.¹⁶ El índice de masa corporal se calculó como el peso (kg) dividido por la altura en metros cuadrados. El colesterol total se determinó en un analizador químico utilizando procedimientos enzimáticos comparables (Hitachi 912; Roche Diagnostics). La diabetes mellitus se definió como la glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL o el uso autoinformado de la medicación para la diabetes mellitus. El estado de tabaquismo y el uso de medicamentos antihipertensivos fueron autoinformados. La actividad física se midió utilizando el cuestionario de actividad física de CARDIA¹⁹ y la depresión se evaluó con la escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*).

Evaluación de la marcha y la función cognitiva

Las mediciones de la marcha se recopilaron durante una caminata de 12 metros aproximadamente en una alfombra Zeno de 6 metros × 0,5 metros aproximadamente (Protokinetics Zeno Walkway). El ensayo de caminata consistió en 2 pasadas sobre la alfombra Zeno Walkway. Los giros se completaron fuera de la alfombra y no se incluyeron en el análisis de datos. Los participantes comenzaron a caminar aproximadamente 1 metro antes de la alfombra y se les pidió que caminaran a su ritmo normal. Se usó el software Protokinetics Movement Analysis para calcular varios parámetros de la marcha, incluida la velocidad de paso, la longitud de paso, el tiempo de paso, la amplitud de pisada, índice de variabilidad de la marcha (GVI, *gait variability index*) y asimetría de longitud de paso. Se ha mostrado que estos parámetros representan una amplia serie de características de la marcha que evalúan diferentes dominios de la marcha.²⁰ La velocidad de paso (cm/s) se midió al dividir la distancia por el tiempo. La longitud de paso (cm) se midió como la distancia entre los puntos sucesivos correspondientes del talón de los pies opuestos. La amplitud de la pisada (cm) se midió como la distancia perpendicular entre 2 golpes sucesivos del talón del mismo pie y el contacto contralateral del talón entre esos acontecimientos. El tiempo de paso (s) se midió como el tiempo transcurrido para completar un paso (desde el primer contacto de un pie hasta el primer contacto del otro pie). El GVI describe la variabilidad durante la marcha y se calculó en función de la variabilidad de 9 parámetros de la marcha espaciotemporal (longitud de paso, longitud de paso largo, tiempo



de paso, tiempo de pisada, tiempo de marcha, tiempo de posicionamiento, tiempo en un solo apoyo, tiempo de doble apoyo, tiempo de soporte doble y velocidad) según lo definido por Gouelle et al.²¹ El GVI cuantifica la diferencia entre la cantidad de variabilidad observada para un grupo de referencia (media \pm DE, 100 ± 10) y la cantidad de variabilidad observada para un individuo (un GVI más alto representa una marcha peor).²¹ La asimetría de la longitud del paso es una medida de simetría de la marcha, en donde 0 representa una simetría derecha/izquierda perfecta. Se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{longitud del paso derecho} - \text{longitud del paso izquierdo}}{\left(\frac{1}{2}\right) \text{longitud del paso derecho} + \text{longitud del paso izquierdo}} \times 100$$

Todas las variables de marcha se promediaron durante todo el ensayo de marcha para los pies derecho e izquierdo.

Las funciones cognitivas se evaluaron en la examinación del A₃₀ con un grupo exhaustivo de pruebas neuropsicológicas en diferentes dominios cognitivos. Estas pruebas incluyeron las siguientes: *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*,²² *Digit Span test*,²³ *Trail Making Test A and B*,²⁴ *Digit Symbol Substitution Test*,²⁵ *Stroop test*²⁵ y *National Institute of Health (NIH)*²⁶ *Flanker Inhibitory Test*, *List Sorting Working Memory Test* y *Picture Sequence Memory Test*. Para mejorar la interpretación de los datos, elaboramos 4 dominios cognitivos compuestos de la función ejecutiva, de la memoria, de la atención y de la función cognitiva global. La función ejecutiva comprendió el promedio de la puntuación z de las *NIH-Flanker Inhibitory test*, *NIH-List Sorting Working Memory test*, *Trails Making test B*, *Digit Symbol Substitution Test* y *Stroop test*. El dominio de la memoria consistió en la puntuación z promedio de las pruebas *NIH-Picture Sequence Memory test* y *Hopkins Verbal Learning Test-Revised tests* (recuerdo total y retardado). El dominio de atención incluyó la puntuación z de la *Digit Span test* y *Trails Making Test A* y el dominio global incluyó la puntuación z promedio de todas las pruebas cognitivas.²⁷ Las puntuaciones z de las pruebas *Stroop* y *Trails Making test* se invirtieron para mantener la consistencia con las otras pruebas cognitivas.

Medición de la hiperintensidad de la sustancia blanca

Se utilizó una máquina de RM 3T Siemens Prisma para la adquisición de imágenes por RMN cerebral en el *Center for Translational Imaging at Northwestern University*. Los volúmenes de WMH se obtuvieron de la secuencia de recuperación de inversión atenuada por fluido sagital T2. Se quitó el ruido de las imágenes de recuperación de inversión atenuadas por fluido mediante un filtro de medios no locales adaptable²⁸ y se corrigió el ses-

go de intensidad con el algoritmo N4.²⁹ Las imágenes limpias se ingresaron en *Lesion Prediction Algorithm*³⁰ de *Lesion Segmentation Toolbox (LST 2.0.15)* para el mapeo paramétrico estadístico. Los umbrales de los mapas de probabilidad de lesión de vóxeles resultantes se establecieron con una probabilidad de $> 0\%$ para formar máscaras. Las máscaras generadas automáticamente fueron corregidas de manera manual por un operador capacitado (S. K.) con *Freeview* en *Freesurfer*. Esto se completó para cada participante y cada máscara fue revisada una segunda vez para el control de calidad. Consecuentemente, se utilizaron las herramientas en *Analysis of Functional NeuroImages* para generar datos volumétricos, por ejemplo, datos intracraneales (ICV, *intracranial volumes*) y volúmenes de WMH. Todos los volúmenes de WMH se normalizaron para su ICV para corregir la dimensión individual de la cabeza. *Freesurfer* y *Analysis of Functional NeuroImages* son paquetes de *software* de neuroimagen ampliamente utilizados que contienen varias herramientas para análisis funcionales y estructurales de RMN. *Freeview* es una herramienta dentro de *Freesurfer* que se usó para realizar las ediciones manuales, ya que permite a los usuarios ver simultáneamente los 3 ejes de la imagen (axial/sagital/coronal), y cambiar fácilmente entre los 2 contrastes de la imagen (T1/recuperación de inversión atenuada por fluido) al mismo tiempo que se editan las máscaras de WMH. También permite establecer un umbral para la herramienta de dibujo a solo vóxeles marcados dentro de determinados intervalos de intensidades, lo que reduce considerablemente el tiempo requerido para realizar la segmentación manual. *Analysis of Functional NeuroImages* es un gran conjunto de herramientas basadas en la línea de comandos, una de las cuales es *3dBrickStat* que puede ser utilizada para extraer promedios de región de interés de datos volumétricos.³¹

Análisis estadístico

Las características de los participantes se presentan como media \pm DE, proporción y mediana con rangos intercuartílicos en donde sea pertinente. Se utilizaron modelos de regresión lineal multivariable para evaluar la asociación entre la exposición acumulada a la PA durante 30 años de seguimiento y la marcha o la función cognitiva en la examinación del A₃₀ (todas como variables continuas). Los resultados primarios variables fueron las mediciones de la marcha o los dominios cognitivos compuestos. Las exposiciones primarias fueron las mediciones de la PAS acumulada y la PAD acumulada (puntuaciones z). La adherencia a los supuestos de regresión lineal múltiple fue examinada según inspección visual de la distribución de residuales mediante histogramas y gráficos de probabilidad normales. Además, se inspeccionó visualmente la homocedasticidad mediante el trazado de los residuales estandarizados frente a los valores previstos estandarizados.



Todos los análisis se realizaron en 2 pasos: En el primer paso (modelo 1), se ajustaron los análisis según edad, sexo, etnia, estatura (donde la marcha era el resultado primario) o educación (donde la función cognitiva era el resultado primario). En el siguiente paso (modelo 2), los análisis se ajustaron adicionalmente para los factores de riesgo vascular (índice de masa corporal, estado de tabaquismo, prevalencia de diabetes mellitus y nivel de colesterol total), depresión (donde la función cognitiva era el criterio principal de valoración) y actividad física (donde la marcha era el resultado primario) en la examinación del A_{30} . Estas covariables se seleccionaron como posibles factores de confusión basados en su probabilidad biológica, ya que son consecuencia de la PA, la función cognitiva o la marcha.^{12,32} En análisis separados, se evaluó la asociación de la PA acumulada a la marcha o a la función cognitiva después de ajustar la exposición acumulada a otros factores de riesgo vascular, como el índice de masa corporal ($\text{kg}/\text{m}^2 \times \text{años}$), el colesterol total ($\text{mg}/\text{dL} \times \text{años}$), la glucosa en ayunas ($\text{mg}/\text{dL} \times \text{años}$) y los paquetes/años de cigarrillos fumados durante toda la vida (paquetes de cigarrillos fumados por día \times años de tabaquismo). También exploramos la relación entre el tercil de la PA acumulada con la marcha y la función cognitiva mediante el análisis de covarianza. Para examinar las asociaciones de la PA acumulada durante 30 años en comparación con una única medición de la PA, todos los análisis en el modelo 1 se repitieron con los niveles PA iniciales (A_0) o A_{30} como la variable independiente. Para comprobar si la WMH moderó la asociación de la PA acumulada con la marcha o las funciones cognitivas, repetimos todos los análisis en el modelo 2 después de estratificar a los participantes en función de la mediana de la WMH ($n = 72$ por grupo) y comprobamos la interacción (grupos de carga de WMH \times exposición acumulada a PA).³³ De forma similar, la modificación del efecto por el uso de medicamentos antihipertensivos se comprobó mediante el uso de los modelos de interacción. Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics version 25.0 y se consideró un valor $P < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen las características demográficas y clínicas de los participantes incluidos en este estudio (cohorte total, $n = 191$) y de aquellos que disponían de datos de RMN cerebral (subcohorte de RMN, $n = 144$), sin diferencias entre los grupos. En general, no era una cohorte hipertensa y tenía menos del 30% de participantes que tomaban medicamentos para la PA. La exposición media acumulada a la PAS y la PAD en la cohorte total fue de 3333 ± 276 mm Hg2105 \pm 227 mm Hg

cipantes que se volvieron hipertensos ($n = 70$) frente a los que permanecieron normotensos ($n = 121$) durante el seguimiento. Los participantes hipertensos más frecuentemente eran negros, tenían una educación inferior y un índice de masa corporal más alto y PAS al inicio del estudio (todos los valores $P < 0,05$).

Los resultados de los modelos de regresión lineal para examinar la asociación entre la exposición acumulada a la PA y la marcha se resumen en la Tabla 3. En el modelo 1, la mayor exposición a la PAS acumulada se asoció a una velocidad de marcha más lenta, una longitud de paso menor, un tiempo de paso más largo y un GVI más alto. Otros ajustes en el modelo 2 no cambiaron esencialmente estas asociaciones, excepto que la relación entre la PAS acumulada y el tiempo de paso se atenuó un poco (β [error estándar {EE}]: 0,009 [0,005], $P = 0,063$). De manera similar, la mayor PAD acumulada se asoció a peores características de marcha en todos los modelos, excepto que la asociación entre la PAD acumulada y el tiempo de paso fue marginal en el modelo 2 (β [EE]: 0,008 [0,004], $P = 0,065$). La exposición acumulada a la PAS o a la PAD no se asoció a la asimetría de la amplitud de la pisada y de la longitud del paso en ninguno de los modelos. Tras el ajuste de la exposición acumulada a otros factores de riesgo vascular en lugar de los factores de riesgo medidos en la examinación del A_{30} , la exposición más alta a la PA acumulada siguió asociada a un peor rendimiento de la marcha (Tabla II en los Datos complementarios disponibles solo en línea). La Figura 1 muestra la media ajustada de las variables de marcha en el tercil de la PAS y la PAD acumuladas.

La Tabla 4 muestra los resultados de los modelos de regresión lineal que examinan la asociación entre la exposición acumulada a la PA y la función cognitiva en 4 dominios. En el modelo 1, la mayor exposición a la PAS acumulada se relacionó con un peor desempeño cognitivo en los dominios ejecutivo, de memoria y cognitivo global. El ajuste completo en el modelo 2 esencialmente no cambió estas asociaciones. Por el contrario, una mayor exposición a la PAD acumulada solo se asoció con un peor rendimiento en el dominio de memoria. El ajuste de la exposición acumulada a otros factores de riesgo vascular en lugar de los factores de riesgo medidos en la examinación del A_{30} no cambiaron esencialmente la asociación de la PA acumulada a la función cognitiva (Tabla II en los Datos complementarios disponibles solo en línea). La Figura 2 muestra la media ajustada de cada dominio cognitivo en los terciles de la PAS y la PAD acumuladas.

Al inicio del estudio (A_0), la edad media de los participantes fue de 24 ± 4 años, la PAS media fue de 108 ± 10 mm Hg y la PAD media fue de 66 ± 10 mm Hg. La Tabla 5 muestra las asociaciones de la PA acumulada durante 30 años en comparación con una sola medición de la PA (al inicio del estudio o en el A_{30}) con la marcha o la función cognitiva en el A_{30} . Los valores de



Tabla 1. Características de los participantes

Características	Cohorte total (n = 191)	Subcohorte de RMN (n = 144)
PAS acumulada, mm Hgxaños	3333 ± 276	3291 ± 261
PAD acumulada, mm Hgxaños	2105 ± 227	2067 ± 209
PAS en el A ₀ , mm Hg	108 ± 10	107 ± 10
PAD en el A ₀ , mm Hg	66 ± 10	65 ± 10
Características demográficas en el A ₃₀		
Edad, años	56 ± 4	56 ± 4
Mujeres (%)	46	42
Negros, %	44	39
Educación, años	15 ± 3	15 ± 3
Altura, cm	171 ± 10	172 ± 9
Factores de riesgo en el A ₃₀		
Índice de masa corporal, kg/m ²	30 ± 6	28 ± 5
Tabaquismo		
Antiguo, %	23	22
Actual, %	14	13
Colesterol total, mg/dL	192 ± 38	196 ± 38
Prevalencia de diabetes mellitus, %	15	13
PAS, mm Hg	120 ± 15	118 ± 15
PAD, mm Hg	74 ± 11	72 ± 10
Actividad física (unidades de ejercicio), mediana (RIC)	270 (128, 475)	283 (133, 514)
Depresión (Puntuación CESD), mediana (RIC)	7 (3-12)	7 (3-11)
Función cognitiva en el A ₃₀		
HVLT-R, recuerdo total	26 ± 5	27 ± 5
HVLT-R, retardo, mediana (RIC)	10 (8, 11)	10 (8, 11)
Prueba de memoria inmediata de números, números	18 ± 4	18 ± 4
Prueba de sustitución inmediata de números, símbolos	68 ± 16	69 ± 17
Stroop, s, mediana (RIC)	20 (15, 28)	19 (14, 28)
Trails A, s, mediana (RIC)	28 (24, 36)	28 (24, 36)
Trails B, s, mediana (RIC)	69 (53, 95)	65 (52, 91)
NIH-LSWM, número correcto	53 ± 10	54 ± 10
NIH-PSM, número correcto	53 ± 12	53 ± 12
NIH-Flanker, número correcto	43 ± 9	44 ± 9
Marcha en el A ₃₀		
Velocidad de paso, cm/s	122 ± 21	125 ± 19
Longitud de paso, cm	68 ± 8	70 ± 7
Amplitud de pisada, cm	8 ± 4	8 ± 3
Tiempo de paso, s	0,57 ± 0,06	0,56 ± 0,05
Índice de variabilidad de marcha	107 ± 9	106 ± 8
Asimetría de longitud de paso, cm	0,10 ± 4,62	0,29 ± 4,39

Los datos se expresan como media ± DE o %, a menos que se indique lo contrario. A₃₀ indica año 30 de visita de seguimiento CDES (*Center for Epidemiologic Studies Depression scale*), escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos; HVLT-R (*Hopkin's verbal learning test revised*), examen de aprendizaje verbal de Hopkin revisado; NIH-LSWM y -PSM (*National Institutes of Health-List Sorting Working Memory Test and -Picture Sequence Memory Test*), examen de memoria funcional de clasificación de listas y examen de memoria de secuencia de imágenes de National Institutes of Health; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica y RIC, rango intercuartílico.

Tabla 2. Características basales de los participantes que permanecieron normotensos frente a los que se volvieron hipertensos durante el seguimiento

Características	Hipertenso (n = 70)	Normotenso (n = 121)	Valor P
PAS acumulada, mm Hgxaños	3523 ± 244	3223 ± 231	< 0,001
PAD acumulada, mm Hgxaños	2250 ± 223	2022 ± 185	< 0,001
Características demográficas en el A ₃₀			
Edad, años	25 ± 4	24 ± 4	0,631
Mujeres (%)	44	46	0,790
Negros, %	66	31	< 0,001
Educación, años	14 ± 3	15 ± 2	0,021
Altura, cm	170 ± 10	173 ± 9	0,046
Factores de riesgo en el A ₃₀			
Índice de masa corporal, kg/m ²	26 ± 5	24 ± 4	0,002
Tabaquismo:			
Antiguo, %	10	12	
Actual, %	24	31	0,433
Colesterol total, mg/dL	183 ± 38	175 ± 30	0,099
Prevalencia de diabetes mellitus, %	0	0	-
PAS, mmHg	111 ± 9	106 ± 10	0,002
PAD, mmHg	68 ± 10	65 ± 10	0,056
Actividad física (unidades de ejercicio), mediana (RIC)	431 (195-668)	468 (304-802)	0,060

Se definió normotenso como PA < 140/90 mm Hg durante el seguimiento. Se definió hipertenso como PAS ≥ 140 mm Hg o PAD ≥ 90 mm Hg o uso de medicamentos antihipertensivos durante el seguimiento. Los datos se expresan como media ± DE o %, a menos que se indique lo contrario. Los valores P se calcularon con la prueba de la t o la prueba de la U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de la χ² para variables categóricas. A₀ indica visita inicial; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica y RIC, rango intercuartílico.

PAS y PAD iniciales (A₀) más altos solo se asociaron a una velocidad de marcha más lenta y una longitud de paso menor. La PAS basal más alta no se asoció a ninguno de los dominios cognitivos y la PAD basal más alta solo se asoció con un peor rendimiento de la memoria. La PAS medida al A₃₀ no se asoció a la marcha ni a la función cognitiva, y la PAD medida al A₃₀ solo se asoció a una longitud de paso más corta. Todas las estimaciones de efectos para los valores de PA basal o al A₃₀ fueron menores que la PA acumulada durante 30 años (β no estandarizado en la Tabla 5).

En la subcohorte de RMN (n = 144), la carga de WMH osciló entre el 0,0002 y el 0,77 por ciento de los ICV. En el modelo completamente ajustado (modelo 2), la mayor exposición a PAS y PAD acumuladas se asoció a una mayor carga de WMH (β = 0,31 [IC del 95%, 0,06–0,56] y 0,25 [IC del 95%, 0,006–0,50], respectivamente; Tabla III en los Datos complementarios disponibles solo en línea). Para comprobar la modificación del efecto por WMH en las asociaciones observadas, los participantes fueron estratificados en la mediana en 2 grupos de WMH (n = 72 por grupo). La cantidad de WMH en el grupo bajo de WMH osciló entre el 0,0002



Tabla 3. Presión arterial sistólica y diastólica acumulada en relación con la marcha en la mediana edad

Marcha	PAS acumulada por 1 DE β superior (IC del 95%)	Valor P	PAD acumulado por 1 DE β superior (IC del 95%)	Valor P
Velocidad de paso, cm/s				
Modelo 1	-5,98 (-9,03, -2,93)	< 0,001	-5,71 (-8,55, -2,88)	< 0,001
Modelo 2	-4,24 (-7,45, -1,02)	0,010	-3,93 (-6,92, -0,94)	0,010
Longitud de paso, cm				
Modelo 1	-2,20 (-3,25, -1,15)	< 0,001	-2,21 (-3,19, -1,24)	< 0,001
Modelo 2	-1,42 (-2,50, -0,34)	0,011	-1,44 (-2,45, -0,44)	0,005
Tiempo de paso, s				
Modelo 1	0,010 (0,002, 0,02)	0,014	0,010 (0,002, 0,02)	0,012
Modelo 2	0,009 (-0,0005, 0,018)	0,063	0,008 (-0,0005, 0,016)	0,065
Amplitud de pisada, cm				
Modelo 1	0,16 (-0,44, 0,76)	0,602	0,08 (-0,48, 0,64)	0,781
Modelo 2	-0,31 (-0,92, 0,29)	0,310	-0,47 (-1,03, 0,10)	0,103
Índice de variabilidad de marcha				
Modelo 1	2,07 (0,63, 3,51)	0,005	2,49 (1,17, 3,81)	< 0,001
Modelo 2	1,90 (0,33, 3,48)	0,018	2,47 (1,03, 3,91)	0,001
Asimetría de longitud de paso, cm				
Modelo 1	-0,49 (-1,25, 0,28)	0,215	-0,33 (-1,05, 0,39)	0,372
Modelo 2	-0,58 (-1,41, 0,25)	0,171	-0,46 (-1,23, 0,32)	0,246

β representa coeficientes regresión no estandarizados. Modelo 1: Ajustado por edad, sexo, etnia y altura. Modelo 2: Ajustado por edad, sexo, etnia, estatura, índice de masa corporal, estado de tabaquismo, prevalencia de diabetes mellitus, colesterol total y actividad física medidos en la examinación del A₃₀. DE indica desviación estándar; PAD, presión arterial diastólica y PAS, presión arterial sistólica.

y el 0,02 por ciento de ICV, y en el grupo alto de WMH entre el 0,02 y el 0,77 por ciento de ICV. La Figura 3 muestra la asociación de la exposición a la PA acumulada a la marcha y la función cognitiva en aquellos con una carga de WMH alta y baja. La asociación entre la exposición acumulada a la PAS y la velocidad de paso, la longitud de paso y el GVI fue más fuerte en los participantes con una mayor carga de WMH (todos los valores *P* para interacción < 0,05). De manera similar, la asociación entre la exposición acumulada a la PAD a la longitud del paso y el GVI fue más fuerte en aquellos con una mayor carga de WMH (todos los valores *P* para interacción < 0,05). Sin embargo, la asociación entre la exposición a la PA acumulada y la función cognitiva no varió entre los 2 grupos de WMH (todos los valores *P* para interacciones > 0,05, Figura 3). El ajuste de la WMH en el modelo 2 no cambió la asociación de la PA acumulada a la marcha o la función cognitiva (coeficientes β atenuados < 10%, Tabla IV en los Datos complementarios disponibles solo en línea). Por último, no hubo interacción significativa entre la exposición acumulada a la PA y el uso de medicamentos antihipertensivos o la presentación de la hipertensión durante el seguimiento, en lo que respecta a la marcha o a la función cognitiva (*n* = 61 con medicamentos antihipertensivos, todos los valores *P* para interacciones > 0,05; Tablas V y VI en los Datos complementarios disponibles solo en línea).

DISCUSIÓN

El resultado principal de este estudio es que la exposición a una mayor PA a partir de la edad adulta joven, incluso a niveles por debajo del umbral de hipertensión,³⁴ se asocia a una marcha peor y a un rendimiento cognitivo peor en la mediana edad, independientemente de otros factores de riesgo vascular. Además, encontramos que una mayor exposición a la PA durante la edad adulta joven se asoció de manera consistente con un peor rendimiento de la marcha en aquellos con mayor carga de WMH, mientras que la asociación de la PA acumulada al rendimiento cognitivo no se vio afectada por la carga de WMH.

La asociación de la PA superior al deterioro cognitivo y a la marcha es consistente con el trabajo publicado anteriormente en la población anciana. La creciente cantidad de pruebas indica que los individuos hipertensos tienen un mayor riesgo de demencia y deterioro de la movilidad en la etapa tardía de la vida, independientemente de otros factores de riesgo vascular convencionales y del accidente cerebrovascular.^{11,14} El estudio de salud cardiovascular de los ancianos estadounidenses (*Cardiovascular Health Study of older Americans*), por ejemplo, ha demostrado que la velocidad de marcha lenta, el deterioro cognitivo y los síntomas depresivos se agrupan en individuos mayores de 74 años, y que este grupo de impedimentos está fuertemente ligado a la



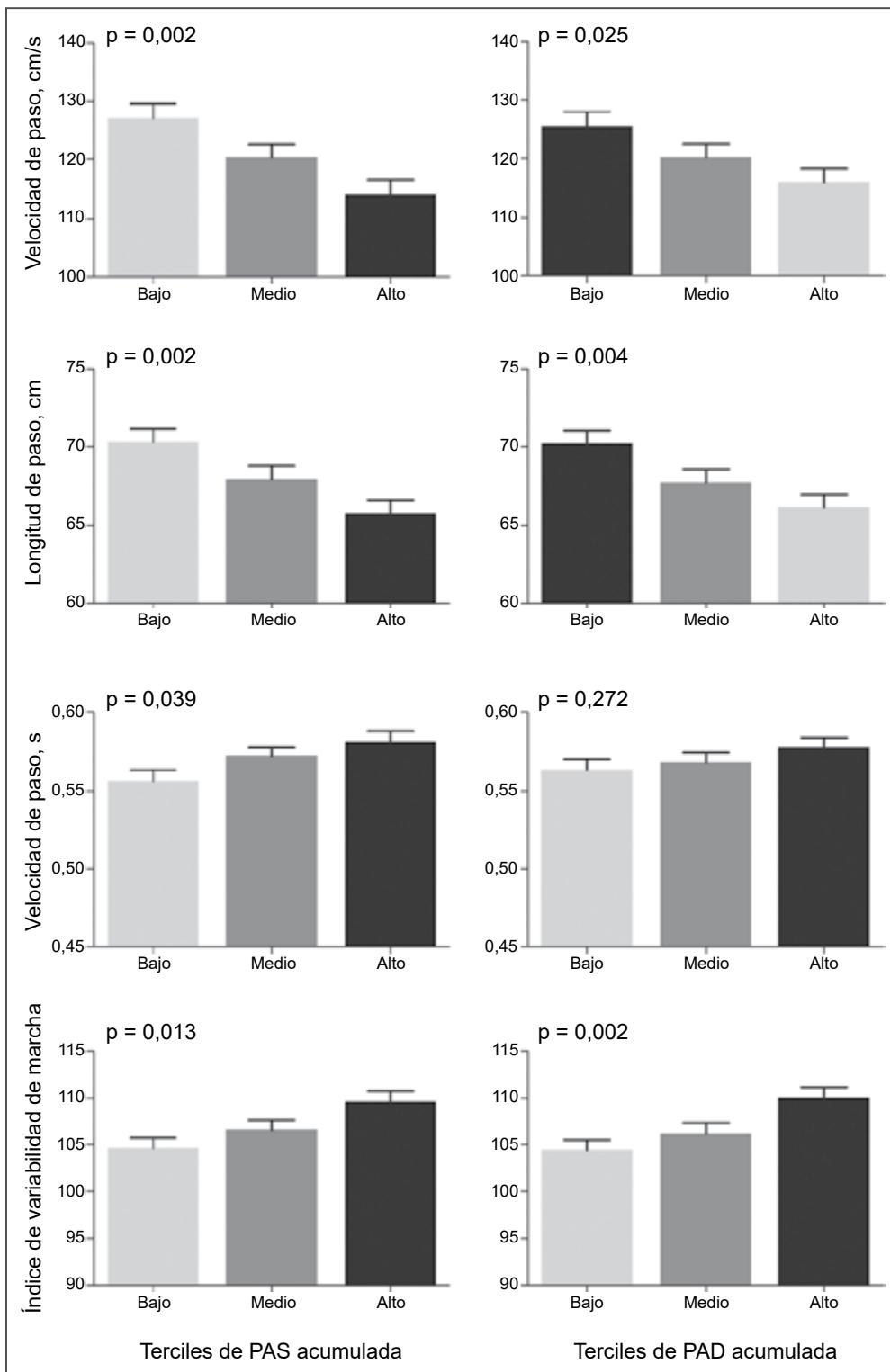


Figura 1. La marcha en la examinación en el A30 en los terciles de la presión arterial acumulada durante 30 años. Las barras representan medias (error estándar) calculadas a partir del análisis de covarianza (ANCOVA) después del ajuste por edad, sexo, etnia y altura. Los valores *P* muestran *P* para las tendencias de ANCOVA. PAD indica presión arterial diastólica y PAS, presión arterial sistólica.

hipertensión.³⁵ Gran parte de las investigaciones se ha centrado en examinar el vínculo entre la hipertensión y el deterioro funcional en adultos mayores, el grupo que tiene el mayor riesgo de demencia y discapacidad.¹¹ Los resultados recientes sugieren que los individuos

que presentan hipertensión en mediana edad también son susceptibles al efecto perjudicial para la salud de la hipertensión durante muchas décadas.^{2,36} De acuerdo con esto, los estudios observacionales indican que la PA elevada en la 4^{ta} y 5^{ta} década de la vida está fuerte-



Tabla 4. Presión arterial sistólica y diastólica acumulada en relación con la función cognitiva en la mediana edad

Función cognitiva	PAS acumulada por 1 DE β superior (IC del 95%)	Valor P	PAD acumulado por 1 DE β superior β (IC del 95%)	Valor P
Dominio de memoria				
Modelo 1	-0,14 (-0,26, -0,02)	0,022	-0,13 (-0,24, -0,02)	0,022
Modelo 2	-0,16 (-0,30, -0,03)	0,015	-0,16 (-0,28, -0,04)	0,012
Dominio ejecutivo				
Modelo 1	-0,12 (-0,21, -0,02)	0,014	-0,06 (-0,14, 0,03)	0,213
Modelo 2	-0,12 (-0,22, -0,02)	0,021	-0,05 (-0,15, 0,04)	0,263
Dominio de atención				
Modelo 1	-0,04 (-0,15, 0,07)	0,451	-0,02 (-0,12, 0,09)	0,773
Modelo 2	-0,04 (-0,16, 0,08)	0,548	-0,03 (-0,14, 0,09)	0,625
Dominio global				
Modelo 1	-0,12 (-0,20, -0,03)	0,007	-0,08 (-0,16, 0,003)	0,059
Modelo 2	-0,12 (-0,21, -0,03)	0,010	-0,08 (-0,17, 0,002)	0,057

β representa coeficientes regresión no estandarizados. La media \pm SD de los dominios ejecutivo, memoria, atención y global fue $-0,01 \pm 0,7$, $-0,01 \pm 0,8$, $0,02 \pm 0,8$ y $-0,02 \pm 0,6$, respectivamente. Modelo 1: Ajustado por edad, sexo, etnia y educación. Modelo 2: Ajustado por edad, sexo, etnia, educación, índice de masa corporal, estado de tabaquismo, prevalencia de diabetes mellitus, colesterol total y depresión medidos en la examinación del A₃₀. DE indica desviación estándar; PAD, presión arterial diastólica y PAS, presión arterial sistólica.

mente ligada al deterioro cognitivo 20 a 30 años más tarde.³⁷ Por otro lado, la PA elevada en la 8^{va}, 9^{na} o 10^{ma} década de vida ha mostrado resultados débiles y conflictivos en relación con la función cognitiva.³⁸ En consecuencia, la cronicidad y duración de la exposición a la PA en la etapa temprana de la vida puede ser especialmente importante para el deterioro funcional en etapas posteriores de la vida.¹¹ Los resultados de este estudio amplían la investigación previa y muestran que, incluso en individuos jóvenes sin trastornos neurológicos clínicamente evidentes, una mayor exposición acumulada a la PA durante la 2^{da}, 3^{ra} y 4^{ta} década de la vida se asocia a una peor marcha y al deterioro cognitivo en la 5^{ta} década de la vida. Esto es consistente con estudios previos en la población de CARDIA, en donde se ha mostrado que la PA acumulada más alta se asocia a un peor rendimiento cognitivo durante 25 años de seguimiento.³⁹ Nuestros resultados se suman al trabajo previo de la cohorte de CARDIA y muestran que la exposición a la PA acumulada durante la edad adulta joven también se asocia a varias mediciones de marcha y que la carga de WMH cerebral probablemente modere esta asociación. Además, nuestros resultados indican que la exposición a largo plazo a una PA más alta durante la edad adulta joven puede ser más poderosa en la predicción de la movilidad y el deterioro cognitivo en la mediana edad que una sola medición de la PA.

El mecanismo patológico subyacente que vincula la hipertensión y los resultados adversos para la salud es complejo y no se comprende plenamente. Los estudios indican que las características de la enfermedad cerebral de pequeños vasos, como la WMH en la RMN cerebral, pueden subyacer al vínculo entre la hipertensión y el declive cognitivo o de la movilidad.^{40,41} Esta premisa está respaldada por estudios que muestran un vínculo estre-

cho entre la WMH y la hipertensión, la demencia y el deterioro de la movilidad en ancianos.¹⁴ Los resultados del presente estudio apoyan un efecto moderador de la WMH en el vínculo entre la mayor PA acumulada y la marcha. Sin embargo, al menos en la mediana edad, la relación entre la exposición acumulada a la PA y la función cognitiva no fue moderada por la carga de la WMH. Una explicación de estos resultados podría ser que otros cambios anatómicos en el cerebro, como la atrofia del hipocampo,⁴² pueden ser más críticos para la función cognitiva en la mediana edad. Alternativamente, la marcha puede ser más vulnerable a los efectos nocivos de la lesión general de la sustancia blanca en las primeras etapas de la vida que la función cognitiva. De acuerdo con esto, estudios anteriores han mostrado que las anomalías en la marcha pueden preceder y predecir el declive cognitivo en ancianos.⁴³ Conforme a esto, se ha mostrado que en 204 participantes del estudio de envejecimiento cerebral de Oregón (*Oregon Brain Aging Study*), evaluados durante hasta 20 años, la ralentización de la velocidad de marcha se incrementó hasta 12 años antes del desarrollo de un deterioro cognitivo leve.⁹ De manera similar, en 1478 participantes del estudio de Mayo Clinic sobre el envejecimiento (*Mayo Clinic Study of Aging*), la ralentización de la marcha precedió al deterioro cognitivo en todos los dominios.¹⁰ Esto se apoya además en los mecanismos neuroquímicos y patológicos compartidos entre la marcha y la función cognitiva.^{44,45} Debido a la naturaleza no invasiva y de bajo costo de las mediciones de la marcha, las características de la marcha pueden ser biomarcadores clínicos útiles predictivos de deterioro cognitivo en el envejecimiento.⁴⁶ Además, nuestros resultados no apoyan un efecto mediador de la WMH en las asociaciones observadas, ya que la inclusión de la WMH en nuestros modelos no



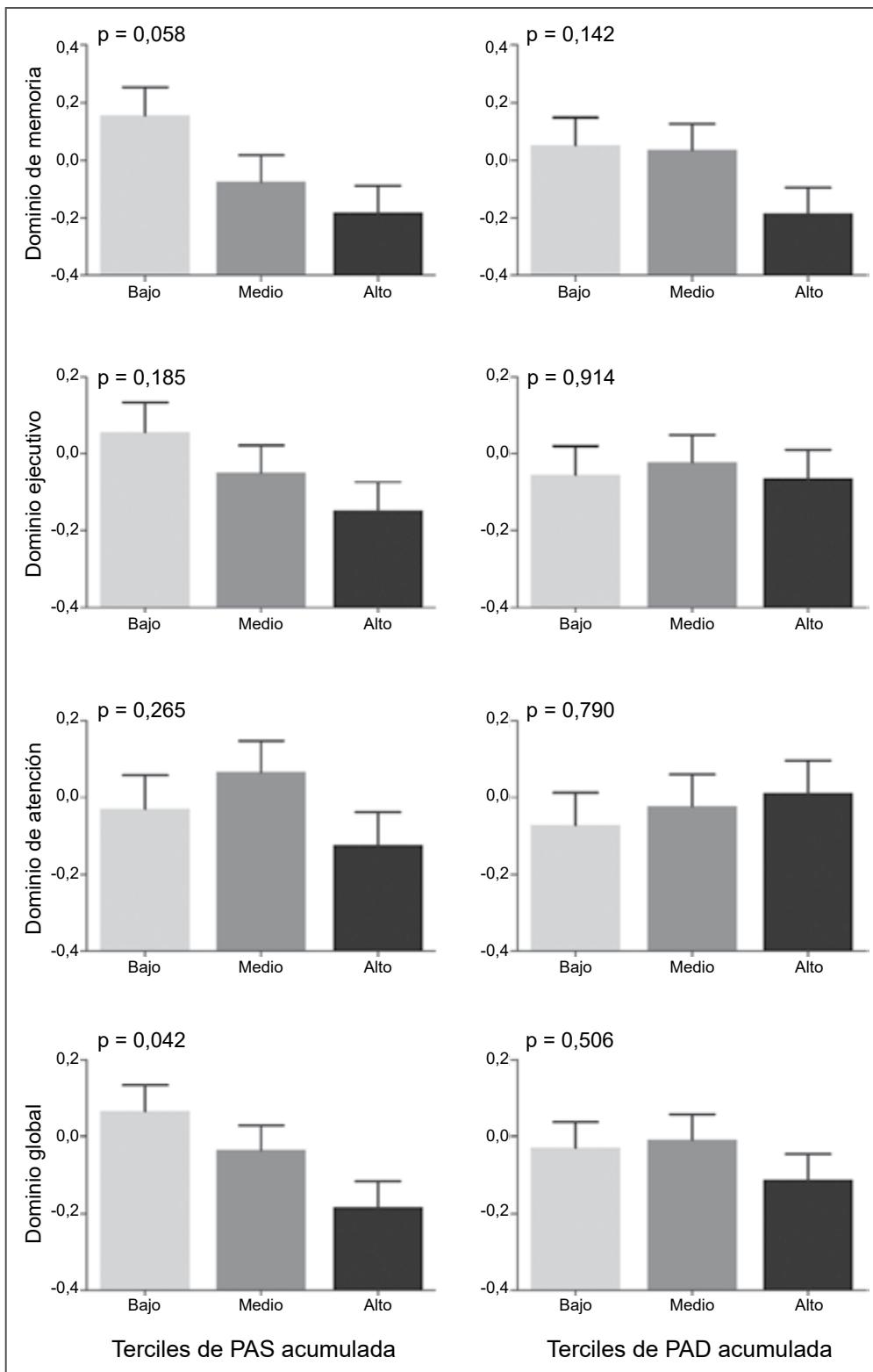


Figura 2. La función cognitiva en la examinación en el A30 en los terciles de la presión arterial acumulada durante 30 años. Las barras representan medias (error estándar) calculadas a partir del análisis de covarianza (ANCOVA) después del ajuste por edad, sexo, etnia y educación. Los valores P muestran P para las tendencias de ANCOVA. PAD indica presión arterial diastólica y PAS, presión arterial sistólica.

cambió la asociación entre la PA acumulada y la función cognitiva ni la marcha. En este contexto, otros cambios microestructurales y morfológicos de la sustancia blanca pueden preceder al desarrollo de la WMH y expli-

car mejor las asociaciones observadas. Las medidas de integridad de la sustancia blanca, la desmielinización y la degeneración axonal de las modalidades avanzadas de RM cerebral pueden proporcionar una comprensión



Tabla 5. Relaciones de exposición acumulada a la presión arterial durante 30 años o presión arterial en A₀ (inicial) o A₃₀ con la marcha y la función cognitiva

	PAS			PAD		
	PAS acumulada por 1 DE β superior (EE)	PAS en A ₃₀ por 1 DE β superior (EE)	PAS en A ₀ por 1 DE β superior (EE)	PAD acumulada por 1 DE β superior (EE)	PAD en A ₃₀ por 1 DE β superior (EE)	PAD en A ₀ por 1 DE β superior (EE)
Marcha						
Velocidad de paso	-5,98 (1,55)*	-1,29 (1,50)	-3,69 (1,46) [‡]	-5,71 (1,44)*	-2,73 (1,46)	-3,79 (1,42) [‡]
Longitud de paso	-2,20 (0,53)*	-0,83 (0,52)	-1,24 (0,51) [‡]	-2,21 (0,49)*	-1,25 (0,51) [‡]	-1,58 (0,49) [‡]
Tiempo de paso	0,01 (0,004) [‡]	-0,0001 (0,004)	0,007 (0,004)	0,01 (0,004) [‡]	0,004 (0,004)	0,006 (0,004)
Amplitud de paso	0,16 (0,30)	0,23 (0,28)	0,25 (0,28)	0,08 (0,28)	0,19 (0,28)	-0,02 (0,27)
GVI	2,07 (0,73) [‡]	0,21 (0,70)	0,63 (0,69)	2,49 (0,67)*	1,13 (0,68)	0,85 (0,67)
Asimetría de paso	-0,49 (0,39)	0,02 (0,37)	-0,40 (0,36)	-0,33 (0,36)	0,08 (0,36)	-0,21 (0,35)
Función cognitiva						
Dominio de memoria	-0,14 (0,06) [‡]	-0,07 (0,06)	-0,07 (0,06)	-0,13 (0,06) [‡]	-0,07 (0,06)	-0,14 (0,06) [‡]
Dominio ejecutivo	-0,12 (0,05) [‡]	-0,05 (0,05)	-0,07 (0,04)	-0,06 (0,04)	-0,07 (0,04)	-0,01 (0,04)
Dominio de atención	-0,04 (0,06)	-0,05 (0,05)	-0,09 (0,05)	-0,01 (0,05)	-0,05 (0,05)	-0,02 (0,05)
Dominio global	-0,11 (0,04) [‡]	-0,08 (0,04)	-0,08 (0,04)	-0,08 (0,04)	-0,07 (0,04)	-0,05 (0,04)

Los análisis se ajustaron por edad, etnia, sexo y educación o altura. β representa coeficientes de regresión no estandarizados. A₀ indica visita inicial; A₃₀, año 30 de visita de seguimiento; DE, desviación estándar; EE, error estándar y GVI (*gait variability index*), índice de variabilidad de marcha.

*P < 0,0001; [‡]P < 0,01; [‡]P < 0,05.

más matizada del daño cerebrovascular hipertensivo en la etapa temprana de la vida.¹³

Dado que la PA alta es un factor de riesgo modificable, sigue representando un objetivo potencial para la prevención o el retraso de la evolución del deterioro cognitivo y la discapacidad funcional en la población envejecida.² Aunque muchos ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño han determinado el efecto protector del tratamiento de la PA contra la alteración de la función cognitiva y la demencia en ancianos, muchos otros ensayos clínicos aleatorizados no han podido reproducir estos resultados.¹¹ Los resultados recientes del ensayo SPRINT-MIND (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial—Memory and Cognition in Decreased Hypertension*, ensayo de intervención de presión arterial sistólica—memoria y función cognitiva en la hipertensión disminuida) no mostraron una reducción significativa del riesgo de demencia probable después de tratar a adultos ambulatorios (edad media de 68 años) con una PAS de < 120 mm Hg en comparación con < 140 mm Hg.²⁷ Además, los resultados del mismo ensayo no mostraron ningún beneficio del tratamiento intensivo de la PA en la movilidad y la velocidad de marcha en adultos de 75 años o más.⁴⁷ Estos resultados negativos podrían deberse a la incorporación de ancianos con daño cerebrovascular irreversible y a una duración corta del seguimiento. Por otro lado, la prevención primordial de la PA alta durante la edad adulta temprana puede ser más eficaz que la prevención primaria de los resultados adversos posteriores.⁴⁸ Es posible que se requieran intervenciones sostenidas en las primeras etapas de la vida para reducir la aparición o la evolución de las anomalías en la marcha y en las funciones cognitivas en las etapas tardías de la vida.⁴⁸ Conforme

a esto, se ha mostrado que la reducción de la ingesta de sodio de los recién nacidos durante los primeros 6 meses de vida (n = 466) reduce los niveles de PAS en 2,1 mm Hg en comparación con los controles a las 25 semanas de edad.⁴⁹ Los mismos participantes seguidos a los 15 años de edad (n = 167) tenían una PAS 3,6 mm Hg inferior y una PAD 2,2 mm Hg inferior en comparación con los controles.⁵⁰ Se necesitan estudios futuros para investigar el impacto de la prevención de la PA alta primordial durante la edad adulta temprana, y posiblemente durante la infancia, en los resultados posteriores de la función cognitiva y la movilidad.

Las ventajas de este estudio incluyen la cohorte de individuos jóvenes con pocas comorbilidades, la duración prolongada del seguimiento (30 años de evaluación de la PA) y la aplicación de un conjunto completo de pruebas cognitivas y de características de la marcha que nos permitieron evaluar diferentes dominios de la función cognitiva y de la marcha. Además, el fenotipo exhaustivo con respecto a los factores de riesgo vascular nos permitió corregir varios factores de confusión potenciales. También reconocemos las limitaciones de nuestro estudio. Nuestra cohorte consistió en población birracial negra y blanca, y los resultados pueden no ser generalizables a individuos de cohortes de otras características fenotípicas/etnias. Además, la función cognitiva y la marcha se evaluaron al final del estudio y no pudimos abordar los cambios en la función cognitiva ni en la marcha con el tiempo. Los estudios longitudinales son esenciales para comprender los mecanismos que sustentan la relación entre la exposición a la PA y el declive de la función cognitiva o de la marcha a lo largo del tiempo.

En resumen, el presente estudio muestra que una mayor exposición a la PA durante la edad adulta jo-



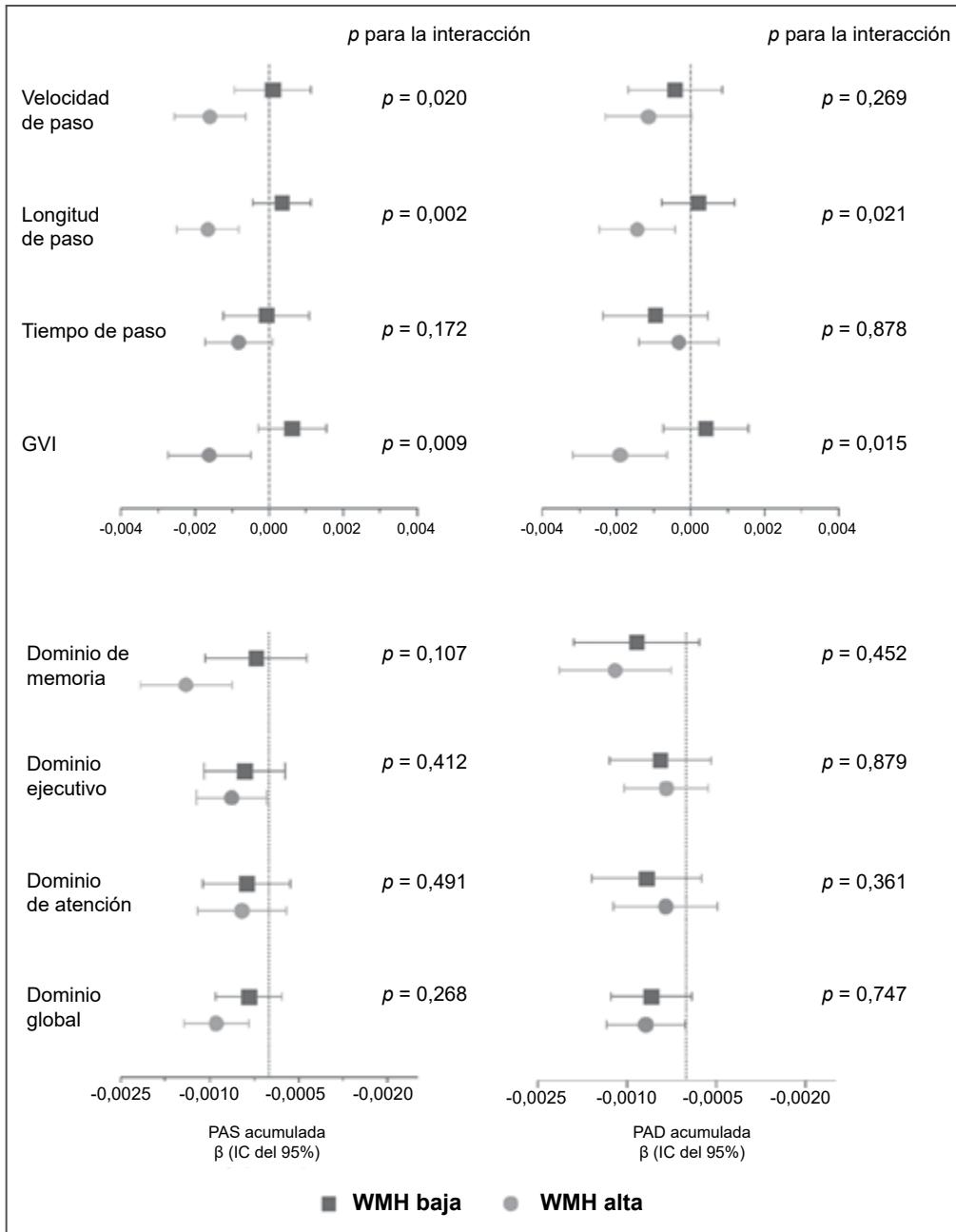


Figura 3. Asociación entre la presión arterial acumulada durante la edad adulta joven y la marcha y la función cognitiva en la mediana edad, estratificada para aquellos con cargas bajas y altas de hiperintensidades de sustancia blanca.

β representa coeficientes de regresión no estandarizados. Las variables de marcha se transformaron en puntuaciones z. El GVI y el tiempo de paso se multiplicaron por -1 para obtener consistencia en la interpretación. Todos los análisis se ajustaron por edad, sexo, etnia, altura o educación, estado de tabaquismo, prevalencia de diabetes mellitus, nivel de colesterol total e índice de masa corporal medidos en la examinación en el A_{30} . Los valores P muestran P para la interacción. La WMH se dividió en grupos bajos y altos en la mediana de WMH ($n = 72$ por grupo). GVI (*gait variability index*) indica índice de variabilidad de la marcha; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica; y WMH (*white matter hyperintensity*), hiperintensidad de la sustancia blanca.

ven, incluso a niveles inferiores a la definición clínica de hipertensión, se asocia a una peor marcha y función cognitiva en la mediana edad, independientemente de otros factores de riesgo vascular. Además, la carga de WMH modera la asociación de la PA acumulada a la marcha, pero no a la función cognitiva. Estos resultados enfatizan el impacto de los niveles de la PA en la etapa temprana de la vida sobre la estructura y la función del cerebro y destacan la necesidad de la prevención primordial de la PA alta durante la edad adulta temprana.

Por último, el valor predictivo de la marcha como biomarcador inicial de la enfermedad cerebral de pequeños vasos deberá explorarse en mayor detalle en cohortes más jóvenes con medidas de marcha más tempranas y validarse como biomarcador para supervisar la eficacia terapéutica de las intervenciones tempranas.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de junio de 2019; aceptado el 23 de enero de 2020.



Se puede acceder a los Datos complementarios disponibles solo en línea con este artículo en <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/circulationaha.119.042502>.

Correspondencia

Simin Mahinrad, MD, PhD, Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 625 N Michigan Ave, Suite 1101, Chicago, IL 60611. Email: simin.rad@northwestern.edu

Afiliaciones

Departments of Neurology (S.M., S.K., C.R.G., A.J.N., F.A.S.), Preventive Medicine (S.S., D.M.L.-J.), y Radiology and Biomedical Engineering (J.P.H.) y Department of Radiology, Division of Neuroradiology (A.J.N.), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL. Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA (N.M.). Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis (D.R.J.). Center for the Study of Movement Cognition and Mobility, Neurological Institute, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel (J.M.H.). Sagol School of Neuroscience and Department of Physical Therapy, Tel Aviv University, Israel (J.M.H.). Rush Alzheimer's Disease Center and Department of Orthopaedic Surgery, Rush University, Chicago, IL (J.M.H.).

Fuentes de financiación

El estudio *Cerebral Small Vessel in Motor and Cognitive Decline* (vasos pequeños cerebrales en el declive motor y cognitivo) es financiado por National Institute of Health (NIH, R01NS085002). El estudio *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)*, Desarrollo del riesgo coronario en jóvenes) es conducido y financiado por National Heart, Lung, and Blood Institute en colaboración con University of Alabama en Birmingham (HHSN2682018000051 & HHSN2682018000071), Northwestern University (HHSN2682018000031), University of Minnesota (HHSN2682018000061) y Kaiser Foundation Research Institute (HH-SN2682018000041). El contenido científico de este artículo ha sido revisado por *CARDIA*. S. Sedaghat cuenta con la financiación de una beca Rubicon de Netherlands Organization for Scientific Research.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e426-e483. doi:10.1161/CIR.0000000000000597
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, et al; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68:e67-e94. doi:10.1161/HYP.000000000000053
- Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension*. 2000;36:1079-1082. doi:10.1161/01.hyp.36.6.1079
- Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2:241-260. doi:10.1177/1756285609103483
- Hubert HB, Fries JF. Predictors of physical disability after age 50: six-year longitudinal study in a runners club and a university population. *Ann Epidemiol*. 1994;4:285-294. doi:10.1016/1047-2797(94)90084-1
- Pinsky JL, Branch LG, Jette AM, Haynes SG, Feinleib M, Cornoni-Huntley JC, Bailey KR. Framingham disability study: relationship of disability to cardiovascular risk factors among persons free of diagnosed cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 1985;122:644-656. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a114144
- Rosano C, Longstreth WT Jr, Boudreau R, Taylor CA, Du Y, Kuller LH, Newman AB. High blood pressure accelerates gait slowing in well-functioning older adults over 18-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:390-397. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03282.x
- Klein D, Nagel G, Kleiner A, Ulmer H, Rehberger B, Concin H, Rapp K. Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr*. 2013;13:50. doi:10.1186/1471-2318-13-50
- Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2010;67:980-986. doi:10.1001/archneurol.2010.159
- Mielke MM, Roberts RO, Savica R, Cha R, Drubach DI, Christianson T, Pankrat VS, Geda YE, Machulda MM, Ivnik RJ, et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic study of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:929-937. doi:10.1093/gerona/gls256
- Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:24. doi:10.1007/s11906-017-0724-3
- Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, Bae HJ, Bauman MA, Dichgans M, Duncan PW, et al; American Heart Association/American Stroke Association. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e284-e303. doi:10.1161/STR.000000000000148
- Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, Gianaros PJ, Mettenberg J, Rosano C. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314:H1117-H1136. doi:10.1152/ajpheart.00535.2017
- White WB, Marfatia R, Schmidt J, Wakefield DB, Kaplan RF, Bohannon RW, Hall CB, Guttman CR, Moscufo N, Fellows D, et al. Intensive versus standard ambulatory blood pressure lowering to prevent functional decline in the elderly (INFINITY). *Am Heart J*. 2013;165:258-265.e1. doi:10.1016/j.ahj.2012.11.008
- Hughes GH, Cutter G, Donahue R, Friedman GD, Hulley S, Hunkeler E, Jacobs DR Jr, Liu K, Orden S, Pirie P. Recruitment in the coronary artery disease risk development in young adults (CARDIA) study. *Control Clin Trials*. 1987;8(4 Suppl):685-735. doi:10.1016/0197-2456(87)90008-0
- Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR Jr, Liu K, Savage PJ. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:1105-1116. doi:10.1016/0895-4356(88)90080-7
- Jacobs DR Jr, Yatsuya H, Heerst MO, Thyagarajan B, Kalhan R, Rosenberg S, Smith LJ, Barr RG, Duprez DA. Rate of decline of forced vital capacity predicts future arterial hypertension: the coronary artery risk development in young adults study. *Hypertension*. 2012;59:219-225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184101
- Yano Y, Ning H, Allen N, Reis JP, Launer LJ, Liu K, Yaffe K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Hypertension*. 2014;64:983-988. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03978
- Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. *Coronary artery risk development in young adults. Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1475-1487. doi:10.1038/sj.ijo.0801415
- Lord S, Galna B, Verghese J, Coleman S, Burn D, Rochester L. Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: validation of a factor analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:820-827. doi:10.1093/gerona/gls255
- Gouelle L, Mégrot F, Presedo A, Hussen I, Yelnik A, Penneçot GF. The gait variability index: a new way to quantify fluctuation magnitude of spatio-temporal parameters during gait. *Gait Posture*. 2013;38:461-465. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.01.013
- Benedict RH, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins verbal learning test-revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*. 1998;12:43-55.
- Reese CS, Suhr JA, Riddle TL. Exploration of malingering indices in the Wechsler adult intelligence scale-fourth edition digit span subtest. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012;27:176-181. doi:10.1093/arclin/acr117
- Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Pexas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The trail making test. *Assessment*. 2017;24: 183-196. doi:10.1177/1073191115602552
- Reis JP, Loria CM, Launer LJ, Sidney S, Liu K, Jacobs DR Jr, Zhu N, Lloyd-Jones DM, He K, Yaffe K. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Ann Neurol*. 2013;73:170-179. doi:10.1002/ana.23836
- Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ, Carlozzi NE, Slotkin J, Blitz D, Wallner-Allen K, et al. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology*. 2013;80(11 Suppl 3):S54-S64. doi:10.1212/WNL.0b013e3182872ded
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, Cushman WC, et al; Group SMIftSR. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442



28. Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:192–203. doi: 10.1002/jmri.22003
29. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29:1310–1320. doi: 10.1109/TMI.2010.2046908
30. Schmidt P. *Bayesian inference for structured additive regression models for large-scale problems with applications to medical imaging*. [Dissertation]. Munich, Germany. München Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität. 2017.
31. Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*. 1996;29:162–173. doi: 10.1006/cbmr.1996.0014
32. Pinter D, Ritchie SJ, Doulal F, Gattlinger T, Morris Z, Bastin ME, Del C Valdés Hernández M, Royle NA, Corley J, Muñoz Maniega S, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. *Sci Rep*. 2017;7:41637. doi: 10.1038/srep41637
33. Hayes AF, Rockwood NJ. Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: observations, recommendations, and implementation. *Behav Res Ther*. 2017;98:39–57. doi: 10.1016/j.brat.2016.11.001
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e484–e594. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
35. Hajjar I, Yang F, Sorond F, Jones RN, Milberg W, Cupples LA, Lipsitz LA. A novel aging phenotype of slow gait, impaired executive function, and depressive symptoms: relationship to blood pressure and other cardiovascular risks. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:994–1001. doi: 10.1093/gerona/glp075
36. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71:1218–1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
37. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA*. 1995;274:1846–1851. doi: 10.1001/jama.1995.03530230032026
38. Reitz C, Luchsinger JA. Relation of blood pressure to cognitive impairment and dementia. *Curr Hypertens Rev*. 2007;3:166–176. doi: 10.2174/157340207781386747
39. Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Hoang TD, Launer LJ, Whitmer R, Coker LH, Sidney S. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation*. 2014;129:1560–1567. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004798
40. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Ikram MA. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354–1359. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430
41. Hajjar I, Quach L, Yang F, Chaves PH, Newman AB, Mukamal K, Longstreth W Jr, Inzitari M, Lipsitz LA. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2011;123:858–865. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978114
42. Yano Y, Reis JP, Levine DA, Bryan RN, Viera AJ, Shimbo D, Tedla YG, Allen NB, Schreiner PJ, Bancks MP, et al. Visit-to-visit blood pressure variability in young adulthood and hippocampal volume and integrity at middle age: the CARDIA study (coronary artery risk development in young adults). *Hypertension*. 2017;70:1091–1098. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10144
43. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2127–2136. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x
44. Buchman AS, Bennett DA. Loss of motor function in preclinical Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:665–676. doi: 10.1586/ern.11.57
45. Wilson J, Allcock L, Mc Ardle R, Taylor JP, Rochester L. The neural correlates of discrete gait characteristics in ageing: a structured review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;100:344–369. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.017
46. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord*. 2013;28:1520–1533. doi: 10.1002/mds.25674
47. Odden MC, Peralta CA, Berlowitz DR, Johnson KC, Whittle J, Kitzman DW, Beddhu S, Nord JW, Papademetriou V, Williamson JD, et al; Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) Research Group. Effect of intensive blood pressure control on gait speed and mobility limitation in adults 75 years or older: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:500–507. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9104
48. Gillman MW. Primordial prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2015;131:599–601. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014849
49. Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *JAMA*. 1983;250:370–373. doi: 10.1001/jama.1983.03340030030023
50. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*. 1997;29:913–917. doi: 10.1161/01.hyp.29.4.913



Impacto de la duración de flujo bajo en los resultados neurológicos favorables de la reanimación cardiopulmonar extracorpórea tras un paro cardíaco extrahospitalario

Un estudio prospectivo multicéntrico

Se espera que la reanimación cardiopulmonar extracorpórea (RCPE) sea beneficiosa para la reanimación de pacientes seleccionados, en particular aquellos que son resistentes a la reanimación cardiopulmonar (RCP) convencional.¹ Si se considera su procedimiento invasivo y la utilización considerable de recursos, el establecimiento de un criterio útil para iniciar la RCPE sigue siendo fundamental. La duración de flujo bajo (DFB) es uno de los criterios más comunes para identificar candidatos para RCPE.¹ Sin embargo, la asociación entre la DFB y el resultado neurológico favorable no se ha investigado suficientemente en los paros cardíacos extrahospitalarios (PCEH). La finalidad de este estudio era evaluar (1) si la DFB se asociaba a la supervivencia de 1 mes o a un resultado neurológico favorable después de la RCPE y (2) la interacción entre los ritmos cardíacos documentados y la DFB en los resultados neurológicos de la RCPE.

El estudio CRITICAL (*Comprehensive Registry of Intensive Cares for OHCA Survival*, Registro integral de cuidados intensivos para sobrevivientes de PCEH) fue un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes de pacientes con PCEH en la prefectura de Osaka, Japón, que incluyó a 14 instituciones.² Este análisis secundario del estudio CRITICAL incluyó a pacientes adultos ≥ 18 años de edad con PCEH que recibieron RCPE antes del retorno de la circulación espontánea desde el 1 de julio de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2016. La DFB se definió como el intervalo desde el inicio de cualquier RCP (RCP realizado por un transeúnte o por el personal de servicios médicos de urgencia) hasta el inicio de la RCPE. La información sobre el inicio de la RCP realizada por un transeúnte se obtuvo mediante una entrevista de los servicios médicos de urgencia con los transeúntes antes de abandonar la escena. La DFB fue clasificada en los siguientes terciles: corto (23–45 minutos), medio (46–57 minutos) y largo (58–117 minutos). El criterio principal de valoración fue la supervivencia de 1 mes con un resultado neurológico favorable definido por la categoría de rendimiento cerebral 1 o 2. El criterio de valoración secundario fue la supervivencia de 1 mes. En primer lugar, describimos visualmente la relación no lineal entre la DFB y la probabilidad estimada de un resultado neurológico favorable mediante el uso restringido de *splines* cúbicos restringida en el modelo de regresión logística monofactorial en función del primer ritmo cardíaco documentado prehospitalario e intrahospitalario (desfibrilable-desfibrilable [es decir, ritmo cardíaco

Tasuku Matsuyama, MD,
PhD et al.

La lista completa de autores está disponible en la página 21.

Palabras clave: reanimación cardiopulmonar ■ paro cardíaco

© 2020 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



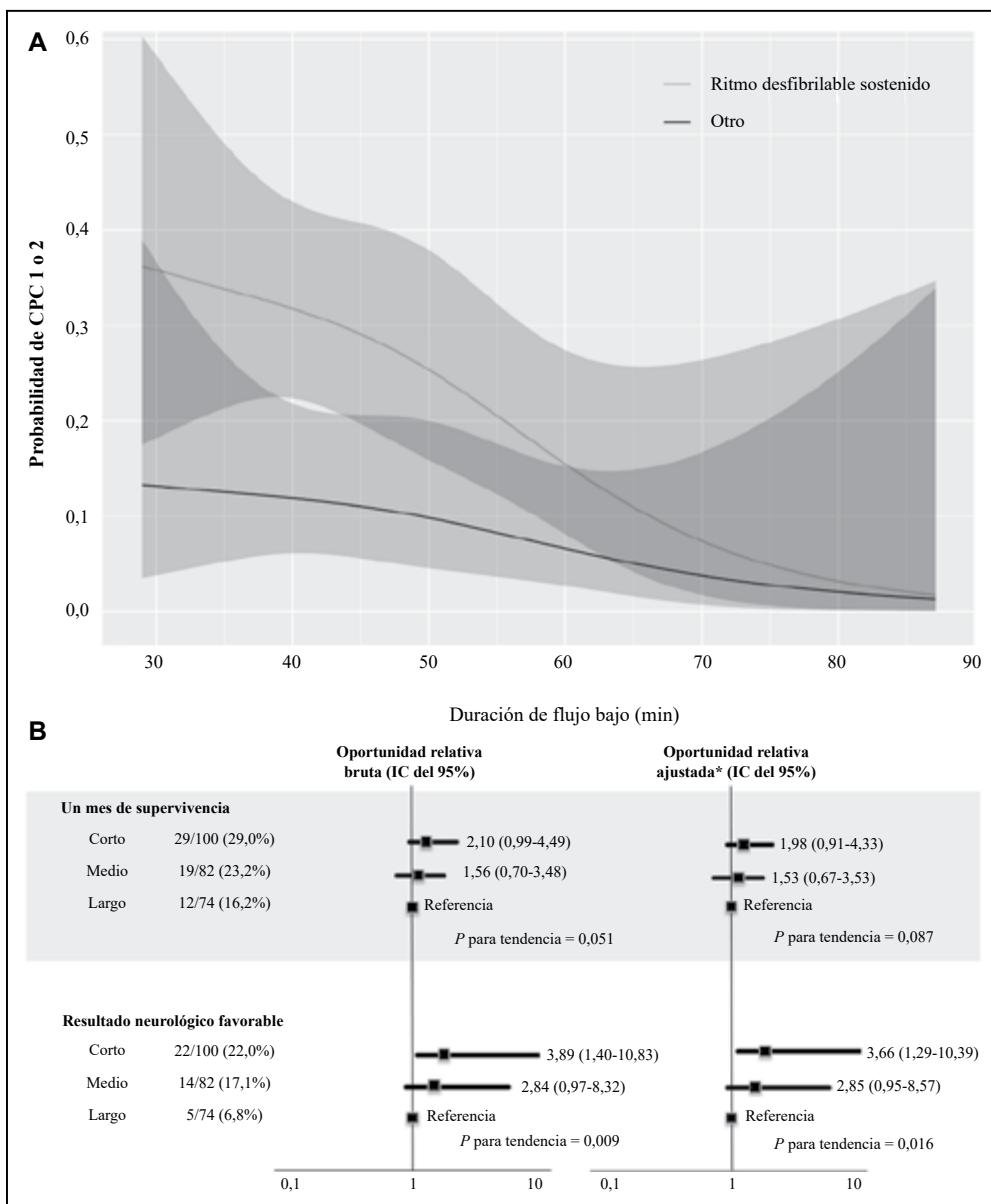


Figura. Duración de flujo bajo y resultados de la reanimación cardiopulmonar extracorpórea (RCPE) tras un paro cardíaco extrahospitalario (PCFH). **A**, probabilidad de la categoría de rendimiento cerebral (CPC, *cerebral performance category*) 1 o 2 según la duración de flujo bajo de la reanimación cardiopulmonar extracorpórea (RCPE) de acuerdo con el ritmo cardíaco documentado durante la reanimación cardiopulmonar. El ritmo desfibrilable sostenido significaba que la combinación del primer ritmo cardíaco documentado prehospitalario y el primer ritmo cardíaco documentado intrahospitalario era desfibrilable-desfibrilable; otros ritmos incluían desfibrilable-no desfibrilable, no desfibrilable-desfibrilable o no desfibrilable-no desfibrilable. **B**, resultados del paro cardíaco extrahospitalario según el momento de inicio de la RCPE. *Ajustado por edad, sexo, causa de paro y ritmo prehospitalario e intrahospitalario.

desfibrilable] u otro). En segundo lugar, para investigar el efecto de la DFB en cada resultado, se aplicaron análisis de regresión logística monofactorial y multifactorial, con ajuste para la edad (continua), el sexo, la causa del paro (cardíaco o no cardíaco) y el primer ritmo documentado prehospitalario e intrahospitalario (ritmo desfibrilable sostenido u otro). El estudio fue aprobado por el comité de ética de los hospitales participantes.

Durante el período del estudio, se registraron 9822 pacientes con PCEH y 256 pacientes fueron elegibles para nuestro análisis. La proporción de resultados neurológicos favorables fue de 22,0% (22 de 100), 17,1% (14 de 82) y 6,8% (5 de 74) en los grupos corto, medio

y largo, respectivamente. Aunque la probabilidad de un resultado neurológico favorable disminuyó a medida que aumentó la DFB, aquellos con ritmo desfibrilable sostenido tuvieron una mayor probabilidad de lograr un resultado neurológico favorable que aquellos con otros ritmos cuando recibieron la RCPE en las mismas DFB (Figura [A]). En el análisis de regresión logística multifactorial, la probabilidad de un resultado neurológico favorable disminuyó a medida que aumentó la DFB (*P* para tendencia = 0,016). En cuanto al criterio de valoración secundario, no se observó una asociación significativa entre la diferencia en la DFB y la supervivencia de 1 mes (Figura [B]).

Solo 1 estudio, que incluyó a 105 pacientes con PCEH y 377 con paro cardíaco intrahospitalario, se ajustó para posibles factores de confusión; en ese estudio se observó que el aumento de la DFB se asociaba a una menor probabilidad de un resultado neurológico favorable,³ y esto coincidía con nuestros resultados. Otra ventaja importante de nuestro estudio fue la inclusión de pacientes con PCEH únicamente en nuestra investigación del impacto de la DFB. Debido a que las características, el proceso de reanimación y las estrategias de reanimación son diferentes entre los pacientes con PCEH y el paro cardíaco intrahospitalario, nuestros resultados pueden ofrecer pruebas importantes para los criterios de inicio de la RCPE en pacientes con PCEH.

También se observó la asociación entre el ritmo documentado y el resultado neurológico favorable. Para una RCP de baja calidad, la insuficiencia de oxígeno tisular en el miocardio puede tener una mayor probabilidad de provocar la conversión de ritmo del ritmo desfibrilable inicial a una actividad eléctrica sin pulso/asistolia, lo que da como resultado una lesión por isquemia/reperusión mayor que una RCP de alta calidad.^{4,5} En cambio, la DFB prolongada puede mejorar la probabilidad de un resultado neurológico favorable en caso de que existan pacientes con ritmo desfibrilable sostenido cuyo flujo sanguíneo cerebral relativamente se mantendría.^{4,5} Otras intervenciones que tienen un impacto positivo en el resultado neurológico favorable, como el uso de desfibriladores externos automatizados, las pausas de RCP y la calidad de la RCP también podría haber influido en nuestros resultados. Por lo tanto, la decisión de iniciar la RCPE depende de los ritmos documentados durante el proceso de reanimación, además de la extensión de la DFB.

Nuestro estudio tiene muchas limitaciones inherentes. En primer lugar, la medición del tiempo durante el PCEH fue extremadamente difícil y cualquier medición del tiempo desde la RCP realizada por un transeúnte hasta la llegada de los servicios médicos de urgencia sería una estimación muy aproximada. En consecuencia, los resultados principales de este estudio se obtuvieron a partir de las estimaciones aproximadas y no pudimos demostrar el valor de corte de algunas estimaciones. En segundo lugar, se desconocía el protocolo para introducir la RCPE en cada una de las instituciones participantes y podría haber otros sesgos en los hospitales y los médicos tratantes. En tercer lugar, no se obtuvo información sobre comorbilidades, medicamentos o actividades cotidianas de cada paciente.

En conclusión, un aumento de la DFB se asoció a una disminución del resultado neurológico. Además, el efecto de la DFB difería según los ritmos cardíacos durante la reanimación.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los datos, los métodos analíticos y los materiales del estudio no estarán disponibles para otros investigadores para reproducir los resultados o replicar el procedimiento.

Autores

Tasuku Matsuyama, MD, PhD; Taro Irisawa, MD, PhD; Tomoki Yamada, MD, PhD; Koichi Hayakawa, MD, PhD; Kazuhisa Yoshiya, MD, PhD; Kazuo Noguchi, MD, PhD; Tetsuro Nishimura, MD, PhD, Takuya Ishibe, MD, PhD; Yoshiki Yagi, MD, PhD; Takeyuki Kiguchi, MD, PhD; Masafumi Kishimoto, MD, PhD; Hiroshi Shintani, MD; Yasuyuki Hayashi, MD, PhD; Taku Sogabe, MD, PhD; Takaya Morooka, MD, PhD; Haruko Sakamoto, MD; Keitaro Suzuki, MD; Fumiko Nakamura, MD; Norihiro Nishioka, MD; Yohei Okada, MD; Satoshi Matsui, MD; Junya Sado, MPH, PhD; Takeshi Shimazu, MD, PhD; Bon Ohta, MD, PhD; Taku Iwami, MD, PhD; Tetsuhisa Kitamura, MD, MSc, DPH; en representación de los investigadores del grupo de estudio CRITICAL.

Correspondencia

Taro Irisawa, MD, PhD, Departamento de Traumatología y Medicina crítica aguda, Escuela de Medicina de la Universidad de Osaka, 2-15 Yamada-oka, Suita, Osaka, 565-0871, Japón. Email: taroirisawa@gmail.com

Afiliaciones

Department of Emergency Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japón (T. Matsuyama, B.O.). Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japón (T. Irisawa, K.Y., T. Shimazu). Emergency and Critical Care Medical Center, Osaka Police Hospital, Japón (T.Y.). Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kansai Medical University, Takii Hospital, Moriguchi, Japón (K.H.). Department of Emergency Medicine, Tane General Hospital, Osaka, Japón (K.N.). Department of Critical Care Medicine, Osaka City University, Japón (T.N.). Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama, Japón (T. Ishibe). Osaka Mishima Emergency Critical Care Center, Takatsuki, Japón (Y.Y.). Kyoto University Health Services, Japón (T. Kiguchi, T. Iwami). Critical Care and Trauma Center, Osaka General Medical Center, Japón (T. Kiguchi). Osaka Prefectural Nakakawachi Medical Center of Acute Medicine, Higashi-Osaka, Japón (M.K.). Senshu Trauma and Critical Care Center, Osaka, Japón (H.S.). Senri Critical Care Medical Center, Saiseikai Senri Hospital, Suita, Japón (Y.H.). Traumatology and Critical Care Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Japón (T. Sogabe). Emergency and Critical Care Medical Center, Osaka City General Hospital, Japón (T. Morooka). Department of Pediatrics, Osaka Red Cross Hospital, Japón (H.S.). Emergency and Critical Care Medical Center, Kishiwada Tokushukai Hospital, Osaka, Japón (K.S.). Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japón (F.N.). Department of Preventive Services, Kyoto University School of Public Health, Japón (N.N., Y.O.). Division of Environmental Medicine and Population Sciences, Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japón (S.M., J.S., T. Kitamura).

Agradecimientos

Los autores están profundamente agradecidos con todos los miembros del grupo de estudio CRITICAL por sus contribuciones. Además, están profundamente agradecidos con todo el personal de los servicios médicos de urgencia por recopilar datos de Utstein y a Ikuko Nakamura y Yumiko Murai por el apoyo en el estudio CRITICAL. También agradecen a sus colegas de Osaka University Center of Medical Data Science and Advanced Clinical Epidemiology Investigator's Research Project por proporcionar su conocimiento y experiencia a nuestra investigación.

Fuentes de financiación

Este estudio fue financiado por una subvención para investigación científica de Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology de Japón (15H05006, 17K11572 y 19K09393). La organización de financiación no contribuyó al diseño del estudio; a la recopilación, gestión, análisis e interpretación de datos; a la redacción del artículo; ni a la decisión de presentar el artículo para su publicación.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Debaty G, Babaz V, Durand M, Gaide-Chevronnay L, Fournel E, Blancher M, Bouvaist H, Chavanon O, Maignan M, Bouzat P, et al. Prognostic factors



- for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;112:1–10. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011
2. Yamada T, Kitamura T, Hayakawa K, Yoshiya K, Irisawa T, Abe Y, Ishiro M, Uejima T, Ohishi Y, Kaneda K, et al. Rationale, design, and profile of Comprehensive Registry of In-Hospital Intensive Care for OHCA Survival (CRITICAL) study in Osaka, Japan. *J Intensive Care*. 2016;4:10. doi:10.1186/s40560-016-0128-5
 3. Yu HY, Wang CH, Chi NH, Huang SC, Chou HW, Chou NK, Chen YS. Effect of interplay between age and low-flow duration on neurologic outcomes of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2019;45:44–54. doi: 10.1007/s00134-018-5496-y
 4. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA*. 2002;288:3035–3038. doi:10.1001/jama.288.23.3035
 5. Kern KB, Garewal HS, Sanders AB, Janas W, Nelson J, Sloan D, Tacker WA, Ewy GA. Depletion of myocardial adenosine triphosphate during prolonged untreated ventricular fibrillation: effect on defibrillation success. *Resuscitation*. 1990;20:221–229. doi: 10.1016/0300-9572(90)90005-y



Cuestión de equilibrio

Se presenta información sobre un paciente real en etapas (en negrita) a médicos expertos (Drs Singleton, Kramer, Bauer y Papavasiliou), que responden a la información y comparten su razonamiento con el lector (tipografía regular). A continuación, se presenta una discusión de los autores.

Presentación del paciente: Un hombre de 78 años de edad con antecedentes médicos significativos de artritis reumatoide, fibrilación auricular, implante de marcapasos (≈ 4 años antes) para pausas de conversión sintomáticas e hipertensión se presentó durante la noche al servicio de urgencias con dolor agudo y hormigueo que afectaba a ambas extremidades inferiores y que se extendía hasta la cintura.

Sus síntomas comenzaron 1 hora antes de la llegada y se asociaron a la sensación disminuida en el pie derecho y retardo miccional. No hubo informes de traumatismos recientes, caídas o cirugías recientes. Su estado funcional inicial era excelente.

Entre los medicamentos tomados en el hogar se encontraba metoprolol succinato 50 mg diarios, rivaroxabán 20 mg diarios (tomados durante ≈ 4 años), hidroxiclороquina 200 mg dos veces al día, sulfasalazina 1500 mg dos veces al día y metotrexato 25 mg s.c. semanalmente. Era un exfumador, consumía 3 bebidas alcohólicas por semana, y no usaba ningún medicamento de venta libre. No tenía ninguna alergia a medicamentos.

En la primera consulta, los signos vitales iniciales revelaron una temperatura de 36,17 °C, una frecuencia cardíaca de 74, una presión arterial de 163/93 y una saturación de oxígeno del 99% en el aire ambiental. Los resultados pertinentes incluyeron una disminución de la sensibilidad al tacto ligero que le afectaba el tobillo y pie derecho sin otras deficiencias neurológicas. Los estudios de laboratorio mostraron un tiempo elevado de protrombina de 16,8 s (normal de 9,4 a 12,5 s) y un cociente internacional normalizado de 1,5. La función renal era normal.

Dr. Singleton (medicina de urgencias): La presentación con déficit neurológico agudo en el entorno del uso de anticoagulación requiere una evaluación emergente de la hemorragia del sistema nervioso central, incluso en ausencia de traumatismo o dosis supraterapéuticas. Un examen neurológico detallado puede centrar la atención en una región anatómica de interés y debería impulsar la neuroimagenología urgente cuando se identifican nuevos déficits. La combinación de dolor de espalda agudo, pérdida sensorial bilateral de la extremidad inferior y retención urinaria del paciente es muy preocupante para una lesión de la médula espinal de L1 a L5 que afecta a la cola de caballo. La resonancia magnética nuclear (RMN) es la modalidad elegida en estos casos porque proporciona suficiente detalle anatómico y resolución de tejido blando para proporcionar un diagnóstico definitivo y orientar una posible intervención quirúrgica. Aunque el tiempo óptimo a la descompresión operativa para los pacientes con compresión de la médula espinal atribuible al he-

Shu Yang, MD
Kenneth A. Bauer, MD
Jennifer M. Singleton, MD
Efsthathios Papavassiliou, MD
Daniel B. Kramer, MD, MPH

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

Palabras clave: Editoriales ■ presión arterial ■ enfermedad cardiovascular ■ memoria episódica ■ función ejecutiva ■ marcha ■ hipertensión ■ materia blanca

© 2020 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



matoma epidural, absceso o compresión del disco es un tema de debate continuo, se podría generar incapacidad permanente si el tratamiento definitivo no se completa dentro de un periodo de 12 a 24 horas. Una vez identificada la necesidad de una RMN, consultamos con electrofisiología cardíaca para determinar su viabilidad específica para la enfermedad cardíaca subyacente y el marcapasos de este paciente.

Dr. Kramer (electrofisiología cardíaca): Históricamente, los dispositivos electrónicos cardíacos implantables (CIED, *cardiac implantable electronic devices*) se consideraban contraindicaciones absolutas a la RMN debido a una serie de riesgos potenciales. Estos incluyen los siguientes: (1) migración física de los componentes de CIED durante la RMN; (2) transmisión de la energía térmica que conduce a lesiones miocárdicas directas y (3) arritmias inducibles por precipitación de interferencias electromagnéticas, alteraciones en la función sensorial y restablecimientos inesperados del sistema operativo. Con el tiempo, se han designado nuevos modelos compatibles con RMN para mitigar estos riesgos con una combinación de mejoras de *hardware* y *software*. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con CIED todavía tienen modelos no compatibles con la RM, como en el caso de este paciente.

Sin embargo, varios estudios han demostrado la seguridad de las RMN incluso en pacientes con CIED no compatibles con la RMN si se sigue un protocolo específico.¹ Muchas instituciones tienen programas duraderos para realizar estas RMN que están apoyados por las guías recientes de la *Heart Rhythm Society* y la cobertura de *Centers for Medicare y Medicaid Services*. Nuestro hospital ha tenido un protocolo para RMN de uso extraoficial desde 2014,² a través del cual las solicitudes son revisadas por un electrofisiólogo y radiólogo caso por caso. No hay contraindicaciones absolutas. No excluimos a pacientes con conductores cubiertos o abandonados ni a pacientes dependientes del marcapasos, y no restringimos las exploraciones torácicas. Nuestra única contraindicación relativa es con respecto a los casos en los que el CIED ha alcanzado el final de la vida útil de la batería, porque, en estos casos, el comportamiento en el entorno de RMN puede ser poco predecible. Desde el inicio, hemos anticipado la posibilidad de que surjan solicitudes verdaderamente urgentes fuera del horario laboral habitual. En estos escenarios, el cardiólogo de guardia proporciona soporte de programación con supervisión (por teléfono) del colega de electrofisiología cardíaca o del médico responsable. Durante la propia RMN, los pacientes son supervisados por un miembro del equipo de atención primaria del paciente.

Presentación del paciente (continuación): El paciente fue llevado a las 5 a. m. para realizar una RMN urgente de columna lumbar en coordinación con los equipos de cardiología y radiología de

guardia. Esto reveló un hematoma agudo subdural y epidural que involucraba la columna lumbar torácica inferior y completa con compresión de la médula espinal (Figura, A). Se consultó al área de neurocirugía y se recomendó la anulación urgente del rivaroxabán.

Dr. Bauer (Hematología): Este paciente ha sido diagnosticado con un hematoma epidural y subdural espontáneo de la columna torácica y lumbar, para el cual el único factor de riesgo aparente es el uso de anticoagulantes terapéuticos en forma de rivaroxabán, un inhibidor directo del factor Xa. Aunque el riesgo de hemorragia del sistema nervioso central con rivaroxabán es menor que el de warfarina, aún pueden ocurrir episodios hemorrágicos graves a causa de ese medicamento. Una preocupación inicial acerca del uso generalizado de la anticoagulación oral directa fue la falta de un agente de inhibición dirigido. Esto provocó el desarrollo de idaricizumab, un inhibidor específico del dabi-gatrán y la aprobación más reciente de andexanet α , un antídoto para toda la clase de inhibidores del factor Xa.

Andexanet α es una forma modificada y recombinante del factor humano Xa que se fija, inactiva y secuestra inhibidores del factor Xa circulante. Es un agente de inhibición eficaz y de acción rápida para apixabán como para el rivaroxabán y también para los agentes de heparina. Se administra de forma intravenosa según el momento de la última exposición del paciente a agentes anticoagulantes orales directos en una dosis baja o alta, que cuesta \approx USD 25 000 y USD 50 000 por administración, respectivamente. En la situación de nuestro paciente, la presencia de un episodio hemorrágico crítico que ocurre mientras se toma rivaroxabán, que, si no se trata, podría generar una paraplejía permanente, que justifica la administración de andexanet α .

Presentación del paciente (continuación): Debido a que su última dosis de rivaroxabán se tomó \approx 12 horas antes, a nuestro paciente se le administró una dosis baja de andexanet α (en bolo IV de 400 mg seguido de una infusión continua de 480 mg durante 2 horas).³ Fue admitido y controlado minuciosamente en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos. Su examen neurológico se mantuvo estable y, con cuidados paliativos, pudo deambular con asistencia dentro de las 48 horas siguientes al ingreso. No se realizó ninguna intervención quirúrgica y el paciente fue dado de alta 3 días después. Fue observado minuciosamente como paciente ambulatorio por neurocirugía y cardiología, y presentó continuos aumentos funcionales durante los meses siguientes. Cabe señalar que las imágenes de seguimiento 5 semanas después demostraron la resolución completa del hematoma y la compresión de la médula (Figura, B).



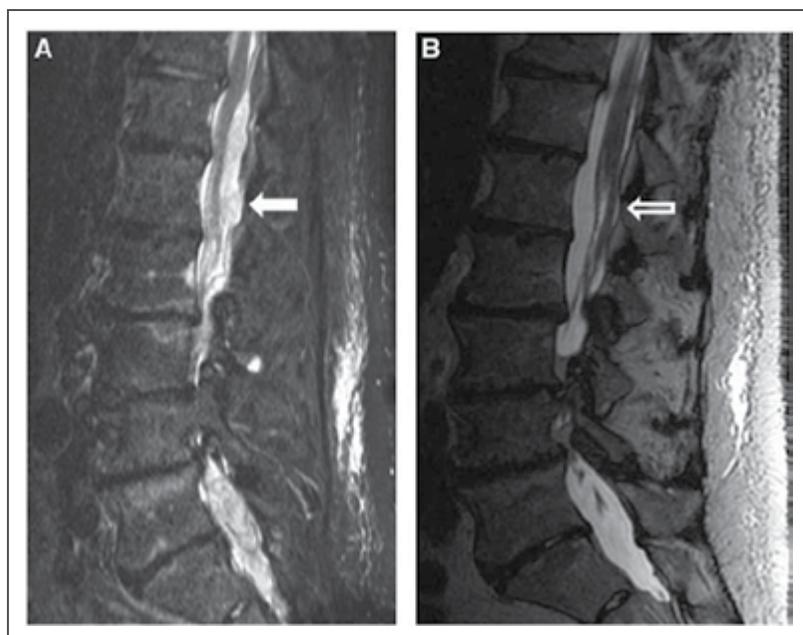


Figura. Resonancia magnética nuclear. A, Vista sagital del hematoma subdural y epidural con compresión de la médula espinal que se extiende del nivel torácico al lumbar (flecha). **B,** Regresión en intervalos del hematoma 5 semanas después de la presentación inicial.

Dr. Papavassiliou (Neurocirugía): Este caso brindó una oportunidad para el abordaje no quirúrgico de la hemorragia espinal grave. El paciente se presentó principalmente con dolor de espalda bajo y debilidad mínima y algunos signos sensoriales. A pesar de los resultados de la RMN de hemorragia epidural y subdural de la columna lumbar significativa, que causó la compresión de la cola de caballo, no tenía síndrome de cola de caballo. Eso nos dio la oportunidad de probar el abordaje conservador con la anulación inmediata del anticoagulante, incluso temporalmente, e instituir un enfoque expectante. Fue controlado con comprobaciones neurológicas cada hora que nos habrían permitido llevarlo inmediatamente al quirófano si hubiera sido necesario. La localización subdural de la hemorragia que involucra la cola de caballo hace que la opción quirúrgica sea extremadamente difícil con un alto riesgo de deficiencias neurológicas posoperatorias significativas. Una posible intervención quirúrgica habría requerido laminectomías y la apertura de la duramadre para descomprimir todos los nervios cubiertos por la hemorragia, lo que probablemente conduciría a un deterioro funcional significativo incluso en condiciones óptimas.

Presentación del paciente (continuación): Después del alta hospitalaria, el equipo de atención del paciente reevaluó sus opciones y preferencias para una mayor profilaxis contra las complicaciones tromboembólicas a consecuencia de la fibrilación auricular.

Dr. Bauer (Hematología): Este paciente se encuadra en la categoría de riesgo intermedio de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio/emboización sistémica (4,6% anual), dada la puntuación 3 de CHADS₂VASc (insuficiencia cardíaca congestiva,

hipertensión, edad > 65, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad > 75, sexo). Según HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anómala, accidente cerebrovascular, antecedentes de hemorragia o predisposición [anemia], relación internacional normalizada lábil, ancianos [edad > 65], drogas/alcohol concomitante), tiene un riesgo relativamente alto (5,8% anual) de episodios de hemorragia grave. Al recopilar estos datos, a pesar de las limitaciones individuales, la suspensión de la anticoagulación para la prevención de un accidente cerebrovascular recidivante es un enfoque razonable. Sin embargo, esta decisión no debe hacerse de manera unilateral; es importante involucrar al paciente en un proceso de toma de decisiones compartido mediante la discusión de forma abierta de los riesgos y beneficios de la terapia mientras se obtienen los valores y preferencias del individuo.

En los casos en los que el paciente y el médico eligen conjuntamente no continuar la anticoagulación, la aspirina a menudo se establece como concesión entre la anticoagulación completa y ninguna terapia en absoluto. Contrariamente a esta percepción común, no se ha demostrado que la aspirina proporcione una protección significativa contra el tromboembolismo causado por la fibrilación auricular, al mismo tiempo que confiere un aumento significativo del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, como se destaca en las guías más recientes proporcionadas por la *European Society of Cardiology* y *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la aspirina no participa en el control del riesgo de accidente cerebrovascular a consecuencia de la fibrilación auricular. Del mismo modo, el uso de anticoagulantes orales directos con dosis reducidas no se ha validado para la prevención del accidente cerebrovascular en la



fibrilación auricular y ofrecería beneficios inciertos con riesgos igualmente ambiguos en este contexto.

Presentación del paciente (continuación): Después de una discusión exhaustiva sobre los riesgos y beneficios, el paciente expresó su deseo de no reiniciar ninguna forma de anticoagulación, pero estaba dispuesto a acceder a opciones no farmacológicas para la prevención de accidentes cerebrovasculares causados por la fibrilación auricular.

Dr. Kramer (electrofisiología cardíaca): Existen varias opciones para dirigirse a la orejuela auricular izquierda (LAA, *left atrial appendage*) para reducir el tromboembolismo a consecuencia de la fibrilación auricular. La oclusión endovascular de LAA con dispositivos como WATCHMAN puede proporcionar protección contra el tromboembolismo comparable a warfarina, pero puede requerir anticoagulación periprocedimiento y terapia antiplaquetaria indefinida. Por lo tanto, los pacientes con contraindicaciones absolutas o relativamente fuertes a cualquier anticoagulante o antiplaquetario en absoluto pueden no ser candidatos para este enfoque. Por el contrario, la ligadura percutánea de LAA con el dispositivo Lariat no requiere ninguna terapia de anticoagulación o antiplaquetaria. Sin embargo, este dispositivo carece de datos sólidos de seguridad y eficacia y está mucho menos disponible. La ligadura directa de LAA mediante un enfoque toracoscópico también evita cualquier necesidad de terapia farmacológica complementaria, pero conlleva pequeños riesgos asociados al procedimiento y, de manera similar, carece de datos sólidos de eficacia.

Presentación del paciente (continuación): Después de una discusión multidisciplinaria exhaustiva, el paciente acepta avanzar con la ligadura mínimamente invasiva de LAA con el dispositivo AtriClip. Esto fue sumamente exitoso y fue dado de alta en el día 3 posoperatorio. Sin embargo, en el día 5 posoperatorio el paciente volvió a presentar dolor torácico y disnea, y se encontró que tenía un derrame pleural izquierdo grande. Esto requirió la colocación del tubo torácico y, finalmente, una toracotomía asistida por video con un período de reposo farmacológico atribuible a adherencias residuales y expansión pulmonar incompleta. Después de un transcurso hospitalario de 2 semanas, fue dado de alta. A pesar de estas complicaciones, se ha recuperado bien y esencialmente ha reanudado su nivel basal de funcionamiento de cualquier medicamento anticoagulante.

DISCUSIÓN

Este paciente se presentó con deficiencias neurológicas de aparición repentina atribuibles a la hemorragia aguda y espontánea en el espacio epidural y subdu-

ral espinal. El uso de rivaroxabán fue el único factor de riesgo identificable por tener un episodio tan raro y potencialmente devastador. Ha habido varios informes de casos de pacientes que presentaron episodios hemorrágicos similares mientras tenían una terapia con rivaroxabán; pero, a nuestro entender, este es el primer caso informado que usó andexanet α en el tratamiento de la hemorragia espinal aguda para invertir con éxito los efectos de cualquier anticoagulante oral directo.

En este caso, la administración oportuna de andexanet α parece haber ayudado no solo a evitar la cirugía y sus complicaciones, sino también a facilitar una recuperación notable con resolución completa del hematoma en las imágenes de seguimiento. Esta evolución clínica favorable con tratamiento no invasivo contrasta con casos similares en la literatura médica existente, en los que los tratamientos médicos solos eran ineficaces en gran medida para el hematoma espinal producto de la anticoagulación. A pesar de las claras ventajas mecanicistas y terapéuticas potenciales de la andexanet α , sigue habiendo incertidumbre en cuanto a la extensión y duración exactas del efecto terapéutico. Estas preguntas y el alto costo y potencial de la medicación para las complicaciones trombóticas (hasta el 10%) respaldan la propuesta de reservar su uso para la hemorragia grave potencialmente mortal cuando otros agentes de inversión han sido o se prevé que no tendrán éxito.⁴ En vista de estas limitaciones, el concentrado del complejo de protrombina y el plasma fresco congelado siguen siendo importantes consideraciones prácticas en el abordaje del sangrado directo a causa de anticoagulantes orales, especialmente debido a que andexanet α puede no estar disponible en todos los entornos clínicos. No se han realizado comparaciones directas entre andexanet α y el concentrado del complejo de protrombina y sería difícil de hacer; además, la elección del agente depende en última instancia de los recursos locales y del juicio clínico.

En este caso también se destaca la importancia de realizar de forma oportuna la RMN extraoficial en pacientes con CIED incluso en condiciones no estándar. Este paciente se presentó durante la noche y, después de una pronta evaluación clínica, pudo recibir su diagnóstico con RMN a las 5 a. m. de acuerdo con un enfoque institucional establecido desarrollado como una colaboración entre las áreas de radiología y la electrofisiología cardíaca.² Contar con un protocolo establecido, un equipo interdisciplinario y un mecanismo para facilitar el abordaje y la reprogramación fuera del horario laboral fue fundamental para avanzar en el cuidado de este paciente.

Por último, cada paso de la atención al paciente requirió la integración de la experiencia de varios especialistas y la alineación con las preferencias medidas del paciente. Esperamos que la evolución de nuestro paciente destaque el valor de adoptar un enfoque multifacético para tomar estas decisiones clínicas difíciles.



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Daniel Kramer, MD, MPH, 375 Longwood Ave, Suite 440, Boston, MA 02215.
Email: dkramer@bidmc.harvard.edu

Afiliaciones

Department of Medicine (S.Y., K.A.B., D.B.K.), Department of Emergency Medicine (J.M.S.), Department of Neurosurgery (E.P.), Richard A. y Susan F. Smith Center for Outcomes Research in Cardiology (D.B.K.), Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston MA. Harvard Medical School, Boston MA (S.Y., K.A.B., J.M.S., E.P., D.B.K.).

Agradecimientos

Agradecemos al paciente cuya evolución clínica se describe aquí por su permiso para compartir estos detalles médicos.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, Boyle NG, Frabizzio JV, Birgersdotter-Green U, Higgins SL, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med*. 2017;376:755–764. doi: 10.1056/NEJMoa1603265
2. Strom JB, Whelan JB, Shen C, Zheng SQ, Mortele KJ, Kramer DB. Safety and utility of magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2017;14:1138–1144. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.039
3. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, et al; ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326–1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
4. Beik N, Reddy P, Sylvester KW, Connell NT, Giugliano RP, Piazza G, Connors JM. Andexanet alfa (Andexxa) formulary review. *Crit Pathw Cardiol*. 2019;18:66–71. doi: 10.1097/HPC.0000000000000177



Nueva aparición de síncope recurrente desencadenado por la fiebre

DESAFÍO DE ECG

Una mujer de 51 años con antecedentes médicos de hipotiroidismo primario tratado fue admitida en el servicio de urgencias debido a un episodio sincopal precedido de palpitaciones sin otros síntomas prodrómicos. La paciente experimentó episodios de palpitaciones esporádicos en el pasado sin pérdida del conocimiento que coincidieron con episodios febriles y se resolvieron una vez controlada la fiebre. Tras su llegada al hospital, informó un antecedente de 2 días de dolor de garganta y se encontró que tenía 38,5 °C de fiebre y signos vitales normales. El examen físico reveló la presencia de eritema amigdalofaríngeo y linfadenopatía cervical. El examen cardíaco fue normal excepto por la presencia de un ritmo cardíaco irregular al auscultar, sin soplos, roces ni ritmos de galope. Los análisis fueron normales, incluido los niveles normales de tiroides. Una radiografía de tórax no mostró infiltrados ni consolidaciones. Se realizó un electrocardiograma (Figura 1). Un ecocardiograma transtorácico descartó la presencia de cardiopatía estructural. ¿Cuál es la causa más probable del episodio sincopal? ¿Cómo se debe tratar al paciente?

Miguel A. Arias, MD, PhD
Marta Pachón, MD, PhD
Gerard Loughlin, MD

Cambie de página para leer el diagnóstico.

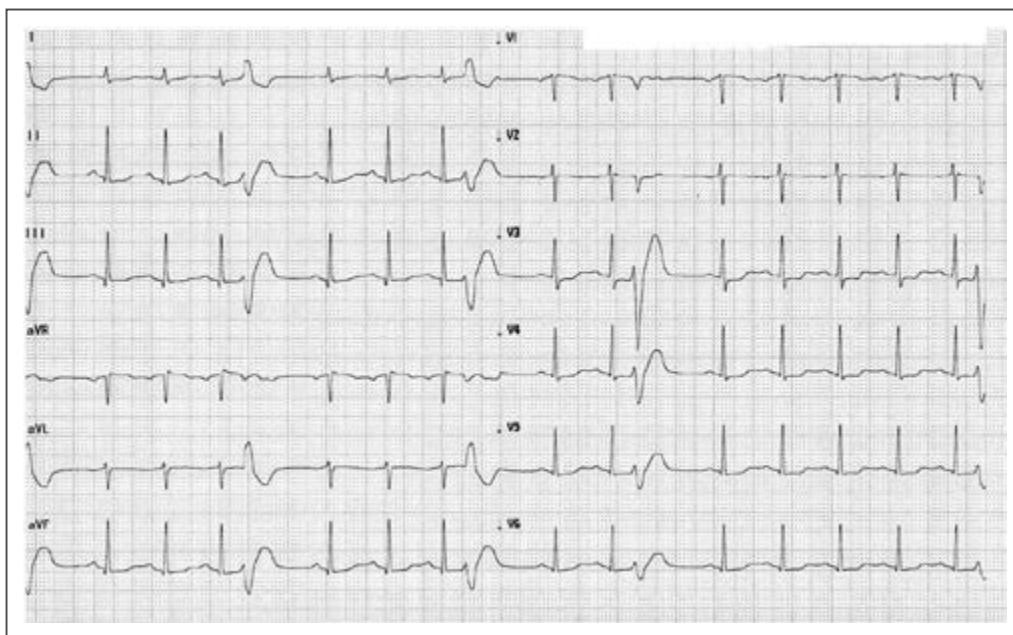


Figura 1. Electrocardiograma de doce derivaciones en el momento de la consulta.

Se observan complejos ventriculares prematuros con intervalo de acoplamiento corto que muestran la morfología de hemibloqueo ventricular izquierdo y el eje del plano frontal superior izquierdo.

© 2020 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



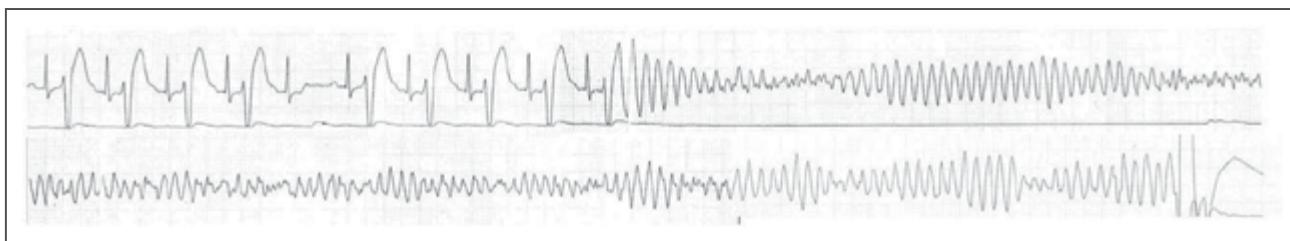


Figura 2. Tira de telemetría para el primer episodio registrado de arritmias ventriculares malignas sostenidas con complejos ventriculares prematuros. Inicialmente, se induce una taquicardia ventricular helicoidal después de un complejo ventricular prematuro con un intervalo de acoplamiento inicial de 230 ms que posteriormente degenera en fibrilación ventricular. El episodio es precedido por un período de bigeminismo ventricular y terminado por un choque externo de 200 J.

RESPUESTA AL DESAFÍO DEL ECG

Se diagnosticó faringitis estreptocócica aguda y se iniciaron antibióticos e ibuprofeno. Se realizó la monitorización por telemetría mientras se quejaba de palpitaciones a consecuencia de complejos ventriculares prematuros monomórficos (PVC, *premature ventricular complexes*). El ECG presentado (Figura 1) muestra el ritmo sinusal a 100 latidos por minuto, con intervalos de acoplamiento cortos frecuentes de PVC (230 ms). Estos tenían morfología de hemibloqueo ventricular izquierdo y un eje del plano frontal superior izquierdo con un patrón de concordancia negativo en derivacio-

nes precordiales que indicaban un origen en el ventrículo derecho.

Poco después de la llegada y después de un período de bigeminismo, la paciente presentó pérdida del conocimiento con documentación de fibrilación ventricular (FV) que requería desfibrilación externa (Figura 2). Presentó muchos episodios subsecuentes incluso después de lidocaína intravenosa y amiodarona. Finalmente, se requirió sedación profunda e intubado endotraqueal. Durante las siguientes 48 horas, presentó nuevos episodios de FV desencadenados por la misma morfología de PVC, siempre coincidiendo con la fiebre. Solo cuando estuvo afebril, la carga de PVC

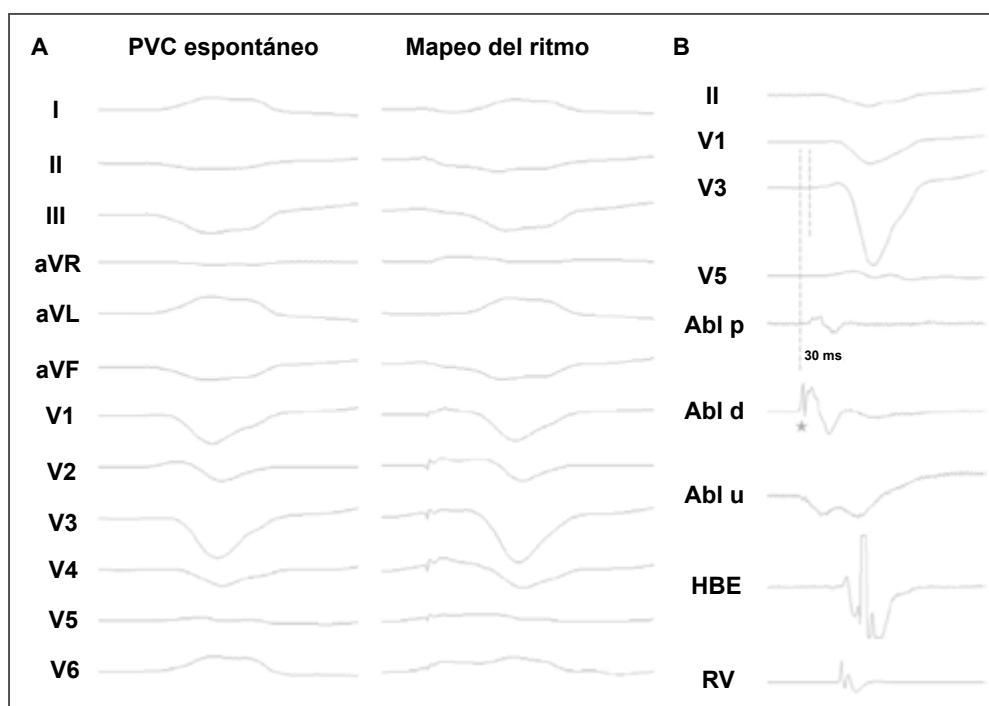


Figura 3. Electrocardiograma y derivaciones con registros intracardíacos.

A, Electrocardiograma para un complejo ventricular prematuro espontáneo durante el estudio electrofisiológico y mapeo exacto del ritmo en el lugar de la activación ventricular inicial. Los complejos ventriculares prematuros mostraron el mismo intervalo de acoplamiento corto, pero cambios morfológicos discretos (transición de derivación precordial en V5) en comparación con los registrados al ingreso, probablemente relacionados con los cambios en la colocación de electrodos o puntos de salida ligeramente diferentes para el mismo complejo ventricular prematuro. **B**, Derivaciones electrocardiográficas II, V1, V3 y V5 y registros intracardíacos durante un complejo ventricular prematuro espontáneo en el lugar de la activación ventricular más temprana (30 ms) y mapeo exacto del ritmo. Es evidente una señal aguda (potencial de Purkinje) que precede a la activación ventricular local en el electrograma con catéter de ablación distal (Abl d) (*). Abl p indica electrograma con catéter de ablación proximal; Abl u, electrograma con catéter de ablación unipolar; HBE (*His bundle electrogram*), electrograma con haz de His; PVC (*premature ventricular complex*), complejo ventricular prematuro y RV (*right ventricular electrogram*), electrograma ventricular derecho.



se redujo drásticamente, sin más episodios de FV. Una angiografía coronaria reveló que no había lesiones coronarias.

La presencia de síncope recurrente y la documentación de intervalo de acoplamiento corto de PVC en pacientes sin cardiopatía estructural se han descrito como una fuente potencial de muerte cardíaca súbita relacionada con lo que se denomina FV idiopática.¹ Esa entidad se considera un diagnóstico de exclusión en pacientes que han sobrevivido a un episodio de FV sin ninguna causa estructural o metabólica identificable. Predominantemente, la FV se inicia por PVC del sistema Purkinje izquierdo o derecho en más del 90% de los casos.¹ Los mecanismos de estos PVC son normalmente una automaticidad anómala, actividad desencadenada o, menos frecuentemente, reentrada. En raras ocasiones, los PVC pueden originarse en el miocardio ventricular, incluido el infundíbulo ventricular derecho, el músculo papilar o la banda moderadora del ventrículo derecho. La ablación con catéter de los PVC que inician la FV se asocia a altas tasas de éxito.² Sin embargo, se recomienda la implantación de un cardiodesfibrilador en todos los casos porque algunos pacientes que tienen FV recurrente presentan una nueva morfología de PVC que desencadena la FV.² En pacientes con síndrome de Brugada, la relación entre la FV y la fiebre como desencadenante ha sido bien establecida. Aunque es menos común, esa relación también se ha descrito para pacientes con FV idiopática.³ El mecanismo puede estar relacionado con modificaciones dependientes de la temperatura de las propiedades o expresión del canal iónico que facilitan la actividad espontánea dentro del sistema Purkinje como desencadenante de la FV.

En nuestra paciente se realizó un estudio electrofisiológico 3 días después. Al comienzo del estudio se registraron los PVC aislados. La pared apical libre del ventrículo derecho fue el sitio de la actividad inicial

ventricular durante los PVC espontáneos. En ese momento, se registró un potencial de Purkinje antes de la activación ventricular y se obtuvo también una morfología perfectamente emparejada mediante mapeo del ritmo (Figura 3). Se realizó la ablación con catéter en ese momento y en los puntos temporales circundantes con potenciales de Purkinje anteriores. Los PVC espontáneos se eliminaron completamente. Antes del alta, se descartó el síndrome de Brugada después de la prueba de tolerancia al fármaco negativa con flecainida y se implantó un cardiodesfibrilador. Después de 7 años de seguimiento, no se ha producido recurrencia de la FV y la paciente permanece completamente asintomática.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Dr. Miguel A. Arias, Unidad de Arritmias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Avda. Barber 30, Planta Semisótano, 45004, Toledo, España. Email: maapalomares@secardiologia.es

Afiliación

Arrhythmia Unit, Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, España.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

- Haïssaguerre M, Shoda M, Jais P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Lamaison D, Griffith M, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002;106:962–967. doi: 10.1161/01.cir.0000027564.55739.b1
- Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, Petit B, Franck R, De Chillou C, Lamaison D, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:522–528. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.065
- Pasquie JL, Sanders M, Hocini M, Hsu LF, Scavée C, Jais P, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Victor J, et al. Fever as a precipitant of idiopathic ventricular fibrillation in patients with normal hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1–6. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.04388.x



Circulation: Arritmia y electrofisiología

Biomarcadores proteínicos y riesgo de fibrilación auricular

El Framingham Heart Study

En este estudio se examinaron las asociaciones entre 85 biomarcadores proteínicos y un caso de fibrilación auricular en los participantes mayores de 50 años de las cohortes de descendencia (*Offspring*) y de tercera generación (*Third Generation*) del Framingham Heart Study. Los niveles más bajos de IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*, factor de crecimiento insulínico-1) y los niveles más altos de IGFBP1 (*insulin-like growth factor-binding protein 1*, proteína de unión al factor insulínico de crecimiento 1) y NT-proBNP (N-terminal pro-BNP) se asociaron a un mayor riesgo de un nuevo caso de fibrilación auricular. Estos resultados generadores de hipótesis requieren validación.

ANTECEDENTES: La identificación de biomarcadores proteínicos asociados al nuevo caso de fibrilación auricular (FA) puede mejorar la comprensión de la fisiopatología, la predicción del riesgo y el desarrollo de nuevos tratamientos para la FA. Se examinaron las asociaciones entre 85 biomarcadores proteínicos y el nuevo caso de FA.

MÉTODOS: Se incluyeron participantes de ≥ 50 años de edad de las cohortes de descendencia (*Offspring*) y de tercera generación (*Third Generation*) del FHS (Framingham Heart Study), que tenían 85 proteínas plasmáticas en ayunas medidas con la plataforma Luminex Xmap. Los *hazard ratio* [cocientes de riesgos instantáneos] (por incremento de 1 DE del biomarcador normalizado por orden [*hazard ratio*] y los IC del 95% para el nuevo caso de FA se calcularon con los modelos de regresión de Cox ajustados por edad, sexo, altura, peso, tabaquismo actual, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, tratamiento de la hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía valvular, infarto de miocardio prevalente e insuficiencia cardíaca prevalente. Usamos la tasa de descubrimientos falsos para representar las pruebas múltiples.

RESULTADOS: La muestra del estudio comprendió 3378 participantes (54% de mujeres) con una edad media (DE) de 61,5 (8,4) años. En total, 401 desarrollaron FA en un seguimiento medio de $12,3 \pm 3,8$ años. Se observó un menor riesgo de nuevos casos de FA asociado a niveles medios más altos de IGF1 (factor insulínico de crecimiento-1; *hazard ratio* por incremento de 1 DE en el nivel de proteínas, 0,84 [IC del 95%, 0,76–0,93]) y mayor riesgo de nuevos casos de FA asociado a niveles medios más altos de IGFBP1 (proteína de unión al factor insulínico de crecimiento 1; *hazard ratio*, 1,24 [IC del 95%, 1,1–1,39]) y NT-proBNP (N-terminal del pro péptido natriurético tipo B; *hazard ratio*, 1,73 [IC del 95%, 1,52–1,96]).

CONCLUSIONES: La disminución de los niveles de IGF1 y el aumento de los niveles de IGFBP1 y NT-proBNP se asociaron a un mayor riesgo de nuevo caso de FA.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;141:e007607. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007607.

Laila Staerk, MD, PhD
Sarah R. Preis, ScD, MPH
Honghuang Lin, PhD
Steven A. Lubitz, MD, MPH
Patrick T. Ellinor, MD, PhD
Daniel Levy, MD
Emelia J. Benjamin, MD, ScM
Ludovic Trinquart, MD, PhD

Correspondencia a: Ludovic Trinquart, MD, PhD, Boston University School of Public Health, 801 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118. Email: aludovic@bu.edu

© 2020 American Heart Association, Inc
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



Circulation: Imagenología cardiovascular

Identificación de hipertrofia ventricular izquierda de alto riesgo en las tomografías computarizadas cardíacas con índice de calcio

Validación en el DHS

El objetivo de este análisis de casi 2000 participantes en el *Dallas Heart Study* era obtener información sobre la hipertrofia ventricular izquierda a partir de tomografías computarizadas cardíacas sin contraste. Los participantes también se sometieron a exploraciones por resonancia magnética cardíaca que mostraron hipertrofia ventricular izquierda de alto riesgo en 224 participantes. Mediante la radiómica y el aprendizaje automático, las líneas de desarrollo automatizado pudieron identificar información fenotípica sobre la hipertrofia ventricular izquierda de alto riesgo integrada en las exploraciones de tomografía computarizada cardíaca. Los resultados respaldan el potencial de obtener más información sobre el riesgo más allá de los índices de calcio de la arteria coronaria a partir de las tomografías computarizadas cardíacas.

ANTECEDENTES: Los índices de calcio de la arteria coronaria solo representan una pequeña fracción de toda la información disponible en la tomografía computarizada cardíaca (CAC-CT, *cardiac computed tomography*) sin contraste. Se planteó la hipótesis de que una línea de desarrollo automatizado mediante la radiómica y el aprendizaje automatizado podría identificar información fenotípica sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) de alto riesgo integrada en CAC-CT.

MÉTODOS: Este fue un análisis retrospectivo de 1982 participantes del DHS (*Dallas Heart Study*) que se sometieron a CAC-CT y resonancia magnética cardíaca. Doscientos veinticuatro participantes con HVI de alto riesgo fueron identificados por resonancia magnética cardíaca. Desarrollamos un algoritmo de atlas adaptativo automatizado para segmentar el ventrículo izquierdo en CAC-CT y se obtuvieron 107 características radiómicas del volumen de interés. Se elaboraron cuatro modelos de regresión logística con diferentes métodos de selección de características para predecir la HVI de alto riesgo en base a la radiómica CAC-CT, el sexo, la altura y el área de la superficie corporal en un subconjunto de formación aleatorio de 1587 participantes.

RESULTADOS: Las respectivas áreas bajo la curva de eficacia diagnóstica para el modelo de grupos, el modelo de regresión logística después de la exclusión de características altamente correlacionadas y los modelos de regresión logística penalizados que utilizaron operadores de selección y reducción absolutos mínimos con valores mínimos o un EE λ de 0,74 (IC del 95%, 0,67–0,82), 0,74 (IC del 95%, 0,67–0,81), 0,76 (IC del 95%, 0,69–0,83) y 0,73 (IC del 95%, 0,66–0,80) para detectar HVI de alto riesgo en un subconjunto de validación distinto de 395 participantes.

CONCLUSIONES: La segmentación ventricular, la obtención de las características radiómicas y el aprendizaje automático se pueden utilizar en una línea de desarrollo para detectar automáticamente fenotipos de alto riesgo de HVI en participantes que se someten a CAC-CT, sin necesidad de otra exposición a pruebas de diagnóstico por imágenes ni a la radiación.

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00344903); Identificador único: NCT00344903.

Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13:e009678. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009678.

Fernando U. Kay, MD, PhD
Suhny Abbara, MD
Parag H. Joshi, MD, MHS
Sonia Garg, MD
Amit Khera, MD, MS
Ronald M. Peshock, MD

Correspondencia a: Fernando U. Kay, MD, PhD, UT Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390. Email: fernando.kay@utsouthwestern.edu



Circulation: Intervenciones cardiovasculares

Criterios de uso adecuados y resultados del estado de salud después de la intervención coronaria percutánea de oclusión total crónica

Apreciaciones del registro OPEN-CTO

En este estudio se evaluó la asociación entre los criterios de uso adecuado y los resultados del estado de salud del *American College of Cardiology/American Heart Association* en 769 pacientes con datos basales y del estado de salud a un año después de una intervención coronaria percutánea de oclusión total crónica. La tasa de intervención coronaria percutánea excepcionalmente adecuada fue baja, y la tasa de intervención coronaria percutánea apropiada fue alta y se asoció a la mayor mejora del estado de salud al año entre los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea de oclusión total crónica.

ANTECEDENTES: Los criterios de uso adecuado de *American College of Cardiology/American Heart Association* fueron diseñados para ayudar en la toma de decisiones clínicas, pero su asociación a los resultados del estado de salud después de la intervención coronaria percutánea (ICP) de oclusión total crónica es desconocida.

MÉTODOS: Se analizaron 769 pacientes con datos de salud basales y de 1 año después de una ICP de oclusión total crónica. Los procedimientos se clasificaron como adecuados, pueden ser adecuados o excepcionalmente adecuado. Los cambios medios en el estado de salud informado por el paciente, evaluados con el *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ), se compararon en todas las categorías de criterios de uso adecuados desde el inicio del estudio hasta el año 1. El cambio en la puntuación sumaria de SAQ se clasificó como poco o ningún beneficio (≤ 10 puntos), intermedio (10–19 puntos), grande (20–29 puntos) y muy grande (≥ 30 puntos).

RESULTADOS: La indicación de los criterios de uso adecuados fue adecuada en 573 pacientes (74,5%), puede ser adecuada en 191 (24,8%) y excepcionalmente adecuada en 5 (0,7%). Los pacientes del grupo adecuado informaron una mayor mejoría en las puntuaciones sumarias de SAQ ($27,3 \pm 21,3$ puntos) a un año en comparación con el criterio puede ser adecuado ($22,5 \pm 20,9$; $P = 0,01$). Se observó un patrón similar para la frecuencia de angina con SAQ (cambio medio de $24,0 \pm 27,2$ frente a $18,7 \pm 25,6$; $P = 0,02$). El grupo adecuado tuvo la proporción más alta de mejoras muy grandes en las puntuaciones sumarias de SAQ (44,5% frente al 33,3%; $P = 0,01$).

CONCLUSIONES: Entre los pacientes sometidos a ICP de oclusión total crónica, la tasa de ICP excepcionalmente adecuada fue baja. La tasa de ICP adecuada fue alta y se asoció a la mayor mejora del estado de salud al año. Una proporción sustancial de pacientes en el grupo del criterio puede ser adecuado presentó beneficios significativos del estado de salud.

Circ Cardiovasc Interv. 2020;13:e008448. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008448.

John T. Saxon, MD
J. Aaron Grantham, MD
Adam C. Salisbury, MD,
MSc
James Sapontis, MBBCH
William L. Lombardi, MD
Dimitri Karpaliotis, MD
Jeffery Moses, MD
William J. Nicholson, MD
Yuanyuan Tang, PhD
David J. Cohen, MD, MSc
John A. Spertus, MD,
MPH
David M. Safley, MD

Correspondencia a: John T. Saxon, MD, Instituto del corazón Mid America de St Luke, 4401 Wornall Rd, Kansas City, MO 64111. Email: jsaxon@saint-lukes.org



Circulation: Resultados y calidad cardiovascular

Efectos de la intervención coronaria percutánea sobre la muerte y el infarto de miocardio estratificados según arteriopatía coronaria estable e inestable

Un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados

Además del infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el beneficio de la intervención coronaria percutánea sobre la muerte y el infarto de miocardio en otras formas de arteriopatía coronaria ha sido controvertido. Este meta-análisis incorpora datos de los ensayos presentados recientemente ISQUEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*, Estudio internacional de eficacia sanitaria comparada con enfoques médicos e invasivos) y COMPLETE (*Complete Versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease After Early PCI for STEMI*, Estrategias de revascularización completa frente a solo responsable para tratar la enfermedad multivaso tras una ICP temprana para STEMI). Los resultados muestran que la intervención coronaria percutánea evita la muerte, la muerte cardíaca y el infarto de miocardio en pacientes con arteriopatía coronaria inestable. Sin embargo, la intervención coronaria percutánea no muestra pruebas de un efecto en ninguno de estos resultados en pacientes con arteriopatía coronaria estable.

ANTECEDENTES: En los pacientes que presentan infarto de miocardio con elevación del segmento ST, la intervención coronaria percutánea (ICP) reduce la mortalidad en comparación con la fibrinólisis. Sin embargo, en otras formas de arteriopatía coronaria (AC), ha sido controvertido si la ICP reduce la mortalidad. En este meta-análisis, examinamos los beneficios de la ICP en (1) pacientes después de un infarto de miocardio (IM) que no recibieron revascularización inmediata; (2) pacientes que se han sometido a ICP primaria para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, pero que tienen lesiones coronarias residuales; (3) pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y (4) pacientes con AC verdaderamente estable sin infarto reciente. Este análisis incorpora datos de los ensayos presentados recientemente ISQUEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*, Estudio internacional de eficacia sanitaria comparada con enfoques médicos e invasivos) y COMPLETE (*Complete Versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease After Early PCI for STEMI*, Estrategias de revascularización completa frente a solo responsable para tratar la enfermedad multivaso tras una ICP temprana para STEMI).

MÉTODOS Y RESULTADOS: Se identificaron sistemáticamente todos los ensayos aleatorizados de ICP con antecedentes de terapia médica para el tratamiento de la AC. El ensayo ISQUEMIA, presentado en noviembre de 2019, fue elegible para su inclusión. Los datos se combinaron mediante un meta-análisis de efectos aleatorios. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por toda causa. Cuarenta y seis ensayos, que incorporaron 37 757 pacientes, fueron elegibles. En los 3 escenarios inestables, la ICP tuvo los siguientes efectos sobre la mortalidad: riesgo relativo (RR) post IM sin revascularización 0,68 [IC del 95%, 0,45–1,03]; $P = 0,07$; enfermedad multivaso tras infarto de miocardio con elevación del segmento ST (RR, 0,84 [IC del 95%, 0,69–1,04]; $P = 0,11$); síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (IC del 95% 0,84–0,95] 0,72–0,97 $P = 0,02$). En general, en estos escenarios inestables, la ICP se asoció a una reducción significativa de la mortalidad (RR, 0,84 [IC del 95%, 0,75–0,93]; $P = 0,02$). En la AC inestable, la ICP también redujo la muerte cardíaca (RR, 0,69 [IC del 95%, 0,53–0,90]; $P = 0,007$) y el IM (RR, 0,74 [IC del 95%, 0,62–0,90]; $P = 0,002$). Para la AC estable, la ICP no redujo la mortalidad (RR, 0,98 [IC del 95%, 0,87–1,11]), la muerte cardíaca (RR, 0,89 [IC del 95%, 0,71–1,12]; $P = 0,33$) ni el IM (RR, 0,96 [IC del 95%, 0,86–1,08]; $P = 0,54$).

CONCLUSIONES: La ICP evita la muerte, la muerte cardíaca y el IM en pacientes con AC inestable. Para los pacientes con AC estable, la ICP no muestra pruebas de un efecto en ninguno de estos resultados.

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13:e006363. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006363.

Liza Chacko, MBBS
James P. Howard, MB
BChir
Christopher Rajkumar,
MBBS
Alexandra N. Nowbar,
MBBS
Christopher Kane, PhD
Dina Mahdi, MBChB
Michael Foley, MBBS
Matthew Shun-Shin, PhD
Graham Cole, PhD
Sayan Sen, PhD
Rasha Al-Lamee, PhD
Darrel P. Francis, MD
Yousif Ahmad, MBBS

Correspondencia a: Yousif Ahmad, MRCP, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Hammersmith Hospital, B Block, 2nd floor, Du Cane Rd, Londres, W12 0NN Reino Unido. Email: y.ahmad@imperial.ac.uk



Circulation: Imagenología cardiovascular

La ausencia de calcio en la arteria coronaria durante la prueba de esfuerzo por tomografía por emisión de positrones en pacientes sin arteriopatía coronaria comprobada identifica a individuos con riesgo muy bajo de episodios cardíacos

RESUMEN: La ausencia de calcio en la arteria coronaria en pacientes asintomáticos indica un riesgo muy bajo de episodios cardiovasculares adversos graves. Este estudio explora la ausencia de calcio en las arterias coronarias en una población sin arteriopatía coronaria comprobada que se somete a tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada en *Intermountain Medical Center*. La ausencia de calcio de la arteria coronaria durante la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada en estos pacientes predice una baja prevalencia de arteriopatía coronaria de grado alto, revascularización a 90 días muy baja (0,5%) y baja incidencia de episodios cardiovasculares adversos graves a largo plazo. Estos resultados indican que el uso de calcio en las arterias coronarias puede ser un instrumento valioso en la primera etapa de cribado en pacientes de riesgo intermedio para identificar a aquellos que no necesitan revascularización coronaria.

ANTECEDENTES: Las imágenes de perfusión miocárdica, incluida la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET, *positron emission tomography*), se utilizan a menudo para evaluar la arteriopatía coronaria (AC) de grado alto que requiere revascularización. Se acepta el uso de calcio de la arteria coronaria (CAC) para predecir el riesgo de episodios cardiovasculares adversos graves en pacientes asintomáticos. Sin embargo, se sabe poco acerca del uso de CAC en pacientes con PET/TC sin AC comprobada para identificar a pacientes que probablemente no necesitan revascularización. En este caso, se determinó si la ausencia de CAC, mediante el uso de una TC de corrección de atenuación de dosis baja obtenida durante la PET/TC, identifica a los pacientes que no es probable que se sometan a una revascularización coronaria en los 90 días posteriores a una PET/TC.

MÉTODOS: Se estudiaron pacientes, sin antecedentes de AC y sin elevación de troponina, remitidos para PET/TC en *Intermountain Medical Center* (n = 5528). La presencia de CAC se evaluó visualmente mediante el uso de TC de corrección de atenuación de dosis baja. Se evaluó la asociación entre la CAC y la AC de alto grado de 90 días y la revascularización. Se examinaron los episodios adversos cardiovasculares graves a largo plazo (hasta 4 años), incluida la muerte por toda causa, el infarto de miocardio y la revascularización tardía (> 90 días).

RESULTADOS: Hubo 2510 (45,4%) pacientes en el grupo con CAC y 3018 (54,6%) pacientes en el grupo sin CAC. El grupo de pacientes sin CAC, en comparación con el grupo de pacientes con CAC, tuvo menos probabilidades de someterse a angiografía coronaria (3,4% frente al 10,2%, $P < 0,0001$), presentó AC de grado alto (0,5% frente al 6,5%, $P < 0,0001$) y recibió revascularización (0,4% frente al 5,8%, [odds ratio (oportunidad relativa) ajustada = 0,09; IC del 95%, 0,05–0,16]; $P < 0,0001$). En pacientes con una carga isquémica > 10%, el grupo sin CAC se asoció a una revascularización reducida ($P < 0,0001$). Los episodios cardiovasculares adversos graves a largo plazo fueron menores en el grupo de pacientes sin CAC (2,4%) en comparación con el grupo de pacientes con CAC (6,9%) (*hazard ratio* [cociente de riesgos instantáneos] ajustado, 0,45 [IC del 95%, 0,34–0,60]; $P < 0,0001$).

CONCLUSIONES: La ausencia de CAC en la TC de corrección de atenuación de dosis baja identifica a los pacientes con PET/TC que no tienen probabilidades de tener CAD de grado alto ni requieren revascularización en un plazo de 90 días y es poco probable que presenten episodios cardiovasculares adversos graves a largo plazo. El valor pronóstico de CAC, más allá de la carga isquémica, indica su potencial como un instrumento en la primera etapa de cribado en pacientes de riesgo intermedio para identificar a aquellos que no necesitan revascularización coronaria.

Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13:e009907. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009907.

Viet T. Le, MPA, PA-C
Stacey Knight, PhD,
MStat
David B. Min, MD
Raymond O. McCubrey,
MS
Benjamin D. Horne, PhD,
MStat, MPH
Kurt R. Jensen, MS
Kent G. Meredith, MD
Steven M. Mason, PA-C
Donald L. Lappé, MD
Jeffrey L. Anderson, MD
Joseph B. Muhlestein,
MD
Kirk U. Knowlton, MD

Correspondencia a:
 Kirk U. Knowlton, MD,
 Intermountain Medical
 Center, Intermountain Heart
 Institute, 5121 S Cottonwood
 St, Murray, UT 84107. Email:
 kirk.knowlton@gmail.org



Circulation: Intervenciones cardiovasculares

Ausencia de beneficios a largo plazo de la revascularización en pacientes con claudicación intermitente: Resultados de cinco años del ensayo controlado aleatorizado IRONIC

RESUMEN: El ensayo IRONIC (*Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication*, Revascularización invasiva o no en claudicación intermitente) tenía como objetivo investigar la eficacia a largo plazo y la rentabilidad de la revascularización para la claudicación intermitente en comparación con un enfoque no invasivo para la arteriopatía periférica sintomática. Aunque el seguimiento de 1 y 2 años mostró una mejora en la calidad de vida, la revascularización perdió su beneficio temprano y no generó una mejora a largo plazo en la calidad de vida relacionada con la salud o la capacidad de caminar en comparación con una estrategia de tratamiento no invasivo. Estos resultados de 5 años indicaron que la revascularización no era una opción rentable.

ANTECEDENTES: El beneficio a largo plazo de la revascularización para la claudicación intermitente no se conoce bien. El objetivo de este estudio fue investigar la efectividad a largo plazo y la rentabilidad en comparación con un enfoque no invasivo.

MÉTODOS: El ensayo IRONIC (*Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication*, Revascularización invasiva o no en claudicación intermitente) asignó aleatoriamente a los pacientes con claudicación intermitente leve a grave a revascularización + mejor terapia médica + terapia de ejercicio estructurado (el grupo de revascularización) o a la mejor terapia médica + terapia de ejercicio estructurado (el grupo sin revascularización). El cuestionario breve de 36 elementos de la calidad de vida relacionada con la salud fue el criterio principal de valoración y de la calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad (cuestionario sobre la calidad de vida vascular) y las distancias caminadas en la cinta caminadora fueron criterios de valoración secundarios. Anteriormente, la calidad de vida relacionada con la salud ha sido superior en el grupo de revascularización en el seguimiento de 1 y 2 años. En este estudio se determinaron los resultados de 5 años. Se analizó la rentabilidad de las opciones de tratamiento desde el punto de vista del pagador/atención médica.

RESULTADOS: En total, 158 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1. Con respecto al criterio de valoración primario, no se observaron diferencias entre grupos para las puntuaciones de dominio o la suma del cuestionario breve de 36 elementos desde el inicio del estudio hasta los 5 años, excepto para la puntuación de dominio emocional del cuestionario breve de 36 elementos, con mayor mejoría en el grupo sin revascularización ($n = 116$, $P = 0,007$). No se observaron diferencias entre grupos en las puntuaciones de dominio y totales del cuestionario de calidad de vida vascular ($n = 116$, NS) ni en las distancias caminadas en la cinta caminadora ($n = 91$, NS). Una estrategia de revascularización tuvo como resultado casi el doble del costo por paciente en comparación con un enfoque de tratamiento no invasivo (USD 13 098 frente a USD 6965, $P = 0,02$).

CONCLUSIONES: Después de 5 años de seguimiento, una estrategia de revascularización perdió su beneficio temprano y no generó una mejora a largo plazo en la calidad de vida relacionada con la salud o la capacidad de caminar en comparación con una estrategia de tratamiento no invasivo. La revascularización no fue una opción de tratamiento rentable desde el punto de vista del pagador/atención médica.

REGISTRO DEL ENSAYO CLÍNICO: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Identificador único: NCT01219842.

Circ Cardiovasc Interv. 2020;13:e008450. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008450.

Henrik Djerf, MD
Johan Millinger, MD
Mårten Falkenberg, MD
Lennart Jivegård, MD,
PhD
Mikael Svensson, PhD
Joakim Nordanstig, MD,
PhD

Correspondencia a: Henrik Djerf, MD, Sahlgrenska University Hospital, 4th Floor, Bruna Stråket 11, SE-413 45 Gothenburg, Suecia. Email: henrik.djerf@vgregion.se



Procedente de la literatura médica

Tracy Hampton, PhD

Los científicos desarrollan una "examinación médica de líquidos" a partir del análisis de sangre

Las nuevas investigaciones indican que los patrones de expresión de una matriz de proteínas en la sangre están vinculados con múltiples estados de salud diferentes, riesgos futuros de enfermedad y comportamientos de estilo de vida.

En un estudio publicado en *Nature Medicine*, un equipo dirigido por investigadores de SomaLogic, Inc. y University of California-San Francisco utilizó pequeños fragmentos de ADN llamados aptómeros (reactivos de unión similares a anticuerpos) para explorar ~5000 proteínas en una sola extracción de sangre de cada uno de los 16 894 participantes, para un total de ~85 millones de mediciones de proteínas.

"A diferencia de los factores de riesgo genéticos que no cambian durante la vida, las puntuaciones de riesgo de proteínas responden a las modificaciones en el ambiente, la dieta, los comportamientos de estilo de vida y cualquier tipo de fármacos", dijo el primer autor, Dr. Stephen Williams. "Por lo tanto, prevemos que las puntuaciones de riesgo a partir de las proteínas se seguirían regularmente a lo largo de la vida para informar los cambios en el riesgo y la necesidad de cualquier tratamiento y cambio en el estilo de vida".

Los científicos evaluaron los patrones de proteínas plasmáticas explorados para 6 estados de salud (grasa hepática, filtración renal, porcentaje de grasa corporal, masa adiposa visceral, masa corporal magra y capacidad cardiopulmonar), 3 comportamientos (actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo) y 2 riesgos futuros de enfermedad (diabetes dentro de un período de 10 años y episodios car-



Las nuevas investigaciones indican que los patrones de expresión de proteínas en la sangre proporcionan información sobre los diferentes estados de salud de los pacientes, los riesgos futuros de enfermedad y comportamientos de estilo de vida.

diovasculares primarios dentro de un período de 5 años). La aplicación de métodos de aprendizaje automático sofisticados a los datos de los investigadores reveló patrones de expresión de proteínas que se correlacionaban con estas 11 medidas diferentes.

Algunos de los patrones tenían un gran poder predictivo, por ejemplo, para el porcentaje de grasa corporal. Otros demostraban solo un poder pronóstico moderado, como el del riesgo cardiovascular, pero incluso esto era moderadamente mejor que los factores de riesgo tradicionales.

"Los cardiólogos ya aceptan el uso de mediciones individuales de proteínas sanguíneas, como la proteína C reactiva, la troponina y el BNP, para predecir la presencia o el riesgo de una afección cardiovascular a la vez, pero la idea de una examinación médica de líquidos es utilizar la exploración de proteínas a gran escala para predecir simultáneamente el riesgo de

numerosas afecciones cardiovasculares y no cardiovasculares de una vez e identificar holísticamente el estado de salud de un individuo", dijo el coautor principal, Dr. Peter Ganz. "Los resultados de nuestro estudio muestran que la exploración de los niveles de miles de proteínas sanguíneas puede captar simultáneamente la información necesaria para realizar una sola prueba para la detección, prevención y tratamiento personalizados de muchas enfermedades", añadió el coautor principal, Dr. Nicholas Wareham.

Williams S. A. et al. Patrones de proteínas plasmáticas como indicadores integrales de salud. *Nat Med.* 2019;25:1851-1857. doi: 10.1038/s41591-019-0665-2

Los científicos identifican la población celular que contribuye a las cardiopatías

Las nuevas investigaciones en ratones indican que proporciones significativas de células con características de fi-



broblastos cardíacos se diferencian en tipos de células patógenas y contribuyen al daño tras el infarto de miocardio. Las estrategias destinadas a modificar la actividad de las células pueden ayudar a tratar diversas cardiopatías.

Las células, que se caracterizan por la expresión de PDGFR α (receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y el marcador de células madre SCA-1 (antígeno de células madre-1), se denominan progenitores fibro-adipogénicos debido a su capacidad para generar fibroblastos y adipocitos o células grasas. En un estudio publicado en *Cell Stem Cell*, los investigadores encontraron que esas células PDGFR α + y SCA-1+ se diferencian en células fibrogénicas en respuesta al daño isquémico. El bloqueo de esta diferenciación con nilotinib, un inhibidor de la tirosina cinasa que se dirige a las proteínas implicadas en la fibrosis, condujo a la mejora de la función cardíaca después del infarto de miocardio.

En el corazón sin daños, la activación de progenitores fibro-adipogénicos cardíacos mediante la eliminación del gen que codifica HIC1 (hipermetilado en el cáncer 1), un represor de la transcripción que controla la expresión de genes del ciclo celular, reveló efectos patogénicos adicionales y signos clínicos reminiscentes de la miocardiopatía arritmogénica humana, una enfermedad cardíaca hereditaria caracterizada por el reemplazo del miocardio con depósitos fibroadiposos, que conduce a arritmias potencialmente mortales.

Los autores observaron que la diferenciación de progenitores fibro-adipogénica selectiva es una estrategia terapéutica viable, pero la cardiotoxicidad potencial de nilotinib plantea interrogantes sobre su uso a largo plazo en pacientes después de un infarto de miocardio. Por lo tanto, recomiendan

probar inhibidores alternativos de la tirosina cinasa.

“Proponemos que la inhibición de la diferenciación de los progenitores estromales inmediatamente después de la formación de la cicatriz en esos pacientes impedirá la propagación de la fibrosis intersticial y mejorará los resultados”, dijo el autor principal, Dr. Fabio Rossi de la University of British Columbia, en Canadá.

Soliman H. et al. Potencial patógeno de los progenitores estromales cardíacos que expresan Hic1. *Cell Stem Cell*. 2020;26:205-220. doi: 10.1016/j.stem.2019.12.008

El ayuno en días alternos mejora los marcadores cardiovasculares en los ensayos clínicos

Se sabe que la restricción calórica ofrece beneficios contra el envejecimiento y para la longevidad a una variedad de especies, pero a los humanos que esperan tener beneficios de salud similares se les dificulta la adopción exitosa de esta estrategia. Un ensayo clínico reciente indica que el ayuno en días alternos provoca efectos similares en el sistema cardiovascular y la composición corporal como restricción continua de calorías y fue seguro cuando se mantuvo durante varios meses.

En el ensayo *Cell Metabolism* de 60 adultos sanos no obesos de mediana edad, aquellos que ayunaron en días alternos podían consumir solamente agua y café o té negro o verde sin endulzar en los días de ayuno, pero podían comer lo que quisieran en otros días. Los participantes en ayunas redujeron su ingesta media de calorías en un 37% durante 4 semanas y perdieron un promedio de 4,5% de peso corporal.

El cambio en la alimentación también mejoró ciertos marcadores cardiovasculares, incluida la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica,

la presión arterial y del pulso y la velocidad de la onda del pulso; redujo la masa adiposa; mejoró la relación de la masa adiposa y la masa magra corporal de los participantes y aumentó la β -hidroxibutirato, una cetona con propiedades contra el envejecimiento y de protección cardiovascular. En los días de ayuno, la concentración sanguínea de metionina aminoácida, un marcador de proenvejecimiento, disminuyó temporalmente y los niveles de ácidos grasos poliinsaturados aumentaron. La presión arterial sistólica de los participantes disminuyó de un promedio de 121 mm Hg a 115 mm Hg, en comparación con la ausencia de cambios en los controles.

En los análisis de 30 personas que ya habían practicado más de 6 meses de ayuno estricto en días alternos, no se informaron efectos adversos y los investigadores encontraron niveles reducidos de un marcador inflamatorio de la edad (sICAM-1 [molécula de adhesión intercelular disoluble-1]), lipoproteína de baja densidad y un regulador metabólico (triyodotironina).

Los investigadores del estudio advirtieron sobre el inicio de un régimen de ayuno en días alternos sin consultar a un médico, incluso para adultos sanos. Los tipos de alimentos consumidos en esta dieta o en cualquier otra tendrán efectos importantes sobre la salud. “Aunque no se evaluó directamente en este estudio, es probable que una dieta sana y equilibrada sea crucial para fomentar los efectos beneficiosos causados por el ayuno en días alternos”, escribieron los autores.

Stekovic S. et al. El ayuno en días alternos mejora los marcadores fisiológicos y moleculares del envejecimiento en humanos sanos y no obesos. *Cell Metab*. 2019;30:462-476. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.016

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>

© 2020 American Heart Association, Inc.



PRESIMAX A

Losartán 50 / 100 mg
Amlodipina 5 mg

**Potencia, efectividad
y calidad de vida**



• **Presentaciones:**

Presimax A 50: Envases por 30 comprimidos recubiertos.
Presimax A 100: Envases por 30 comprimidos recubiertos.

SIMPLIFICAR el tratamiento
antihipertensivo y **AUMENTAR**
la posibilidad de **ÉXITO TERAPÉUTICO**

www.bago.com.ar

 **Bagó**



NEBIX

NEBIVOLOL

ÚLTIMA GENERACIÓN EN BETABLOQUEANTES

UN **BETABLOQUEANTE** DISEÑADO ESPECÍFICAMENTE PARA LA **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

- NEBIX es un betabloqueante selectivo de última generación. ^{1,2,3}
- NEBIX no induce disfunción sexual en hombres hipertensos. ⁴
- NEBIX posee notables propiedades vasodilatadoras con el mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. ^{1,2,5}

Presentaciones:
Nebix 5/10 mg: envases por 30 comprimidos



(1) Kamp O, et al. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. *Drugs*. 2010;70(1):41-56. (2) Giles TD. The role of vasodilating beta-blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7 Suppl 1):S16-20. (3) Brixius K, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001 Aug;133(8):1330-8. (4) Brixius K, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Apr;34(4):327-31. (5) Espinola-Klein C, et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011 Aug;58(2):148-54.

